

公 告 本

發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92106516 ※IPC分類：C12K5/23

※申請日期：92年03月24日

壹、發明名稱：

(中文) 對 $\alpha 2 \delta$ - 蛋白質具有親和力之胺基酸

(英文) Amino acids with affinity for the $\alpha 2 \delta$ -protein

貳、發明人(共 4 人)

發明人 1

姓 名：(中文) 南西·巴塔

(英文) Barta, Nancy Sue

住居所地址：(中文) 美國密西根州安亞伯普利茂斯路二八〇〇號

(英文) 2800 Plymouth Road, An Arbor, Michigan 48105, USA

參、申請人(共 1 人)

申請人 1

姓名或名稱：(中文) 華納蘭伯特有限公司

(英文) Warner-Lambert Company LLC

住居所地址：(中文) 美國新澤西州莫里斯平原泰伯路二〇一號

(或營業所) (英文) 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, U.S.A.

國 籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.

代 表 人：(中文) 1. 史蒂芬·德隆

(英文) 1. Drouin, Stephane

發明人 2

姓名：(中文) 傑克伯·史瓦茲
(英文) Schwarz, Jacob Bradley
住居所地址：(中文) 美國密西根州安亞伯普利茂斯路二八〇〇號
(英文) 2800 Plymouth Road, An Arbor, Michigan 48105, USA

發明人 3

姓名：(中文) 安卓·索普
(英文) Thorpe, Andrew John
住居所地址：(中文) 美國密西根州安亞伯普利茂斯路二八〇〇號
(英文) 2800 Plymouth Road, An Arbor, Michigan 48105, USA

發明人 4

姓名：(中文) 大衛·伍斯卓
(英文) Wustrow, David Juergen
住居所地址：(中文) 美國密西根州安亞伯普利茂斯路二八〇〇號
(英文) 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, U.S.A.

捌、聲明事項

■主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1.美國 ; 2002/03/28 ; 60/368,413

(1)

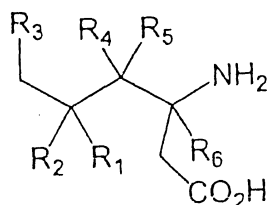
玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於與鈣通道之 $\alpha 2 \delta$ -次單元結合之特定的 β -胺基酸。這些化合物或彼在醫藥上可接受之鹽類有用於治療各種精神病、疼痛及其它異常。

【發明內容】

本發明係關於式 I 化合物



其中 R_1 係氫或視需要以從 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1-C_6) 烷基；

R_2 係氫或視需要以從 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1-C_6) 烷基；或

R_1 及 R_2 和與彼附著之碳一起形成 3 至 6 員環烷基環；

R_3 係 (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_6) 環烷基、(C_3-C_6) 環烷基- (C_1-C_3) 烷基、苯基、苯基- (C_1-C_3) 烷基、吡啶基、吡啶基- (C_1-C_3) 烷基、苯基- $N(H)$ -或吡啶基- $N(H)$ -，其中可將每一個上述的烷基部份視需要以從 1 至 5 個氟原子取代，以從 0 至 3 個氟原子較佳，以及其中可將該苯基和該吡啶基及

(2)

該苯基-(C₁-C₃)烷基和該吡啶基-(C₁-C₃)烷基的苯基和吡啶基部份分別視需要以從 1 至 3 個獨立選自氫基、氟基、胺基、硝基、氰基、(C₁-C₃)烷胺基、視需要以從 1 至 3 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷基及視需要以從 1 至 3 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷氧基之取代基取代，以從 0 至 2 個取代基較佳；

R₄ 係氫或視需要以從 1 至 5 個氟原子取代之(C₁-C₆)烷基；

R₅ 係氫或視需要以從 1 至 5 個氟原子取代之(C₁-C₆)烷基；

R₆ 係氫或(C₁-C₆)烷基；

及這些化合物在醫藥上可接受之鹽類。

本發明特殊的具體實施例包括以下的式 I 化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類：

3-胺基-5,8-二甲基壬酸；

3-胺基-5,5,7-三甲基辛酸；

3-胺基-5,5,8-三甲基壬酸；

3-胺基-5,5,6-三甲基庚酸；

(3S,5S)-3-胺基-5,8-二甲基壬酸；

(3S,5R)-3-胺基-5,8-二甲基壬酸；

(3S)-3-胺基-5,5,6-三甲基庚酸；

(3S)-3-胺基-5,5,7-三甲基辛酸；

(3S)-3-胺基-5,5,8-三甲基壬酸；及

(3S)-3-胺基-5,5,9-三甲基癸酸。

(3)

本發明特殊的具體實施例其它的實例係以下的式 I 化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類：

- 3-胺基-6-環丁基-5-甲基己酸；
- 3-胺基-7-環丙基-5-甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環丁基-5-甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環戊基-5-甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環己基-5-甲基庚酸；
- 3-胺基-8-環丙基-5-甲基辛酸；
- 3-胺基-8-環丁基-5-甲基辛酸；
- 3-胺基-8-環戊基-5-甲基辛酸；
- 3-胺基-8-環己基-5-甲基辛酸；
- 3-胺基-6-環丙基-5,5-二甲基己酸；
- 3-胺基-6-環丁基-5,5-二甲基己酸；
- 3-胺基-6-環戊基-5,5-二甲基己酸；
- 3-胺基-6-環己基-5,5-二甲基己酸；
- 3-胺基-7-環丙基-5,5-二甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環丁基-5,5-二甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環戊基-5,5-二甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環己基-5,5-二甲基庚酸；
- (3S,5R)-3-胺基-6-環丁基-5-甲基己酸；
- (3S,5R)-3-胺基-7-環丙基-5-甲基庚酸；
- (3S,5R)-3-胺基-7-環丁基-5-甲基庚酸；
- (3S,5R)-3-胺基-7-環戊基-5-甲基庚酸；
- (3S,5R)-3-胺基-7-環己基-5-甲基庚酸；

(4)

(3 S, 5 R)-3-胺基-8-環丙基-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-環丁基-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-環戊基-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-環己基-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-6-環丁基-5-甲基己酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-7-環丙基-5-甲基庚酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-7-環丙基-5-甲基庚酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-7-環戊基-5-甲基庚酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-7-環己基-5-甲基庚酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-環丙基-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-環丁基-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-環戊基-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-環己基-5-甲基辛酸；
(3 S)-3-胺基-6-環丙基-5,5-二甲基己酸；
(3 S)-3-胺基-6-環丁基-5,5-二甲基己酸；
(3 S)-3-胺基-6-環戊-5,5-二甲基己酸；
(3 S)-3-胺基-6-環己基-5,5-二甲基己酸；
(3 S)-3-胺基-7-環丙基-5,5-二甲基庚酸；
(3 S)-3-胺基-7-環丁基-5,5-二甲基庚酸；
(3 S)-3-胺基-7-環戊基-5,5-二甲基庚酸；及
(3 S)-3-胺基-7-環己基-5,5-二甲基庚酸。

本發明其它特殊的具體實施例包括以下的式 I 化合物
及彼在醫藥上可接受之鹽類：

3-胺基-5-甲基庚酸；

(5)

3-胺基-5-甲基辛酸；

3-胺基-5-甲基壬酸；

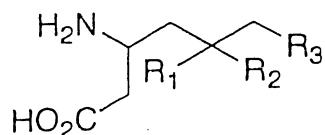
3-胺基-5,5-二甲基壬酸；

3-胺基-5,5-二甲基癸酸；

(3S)-3-胺基-5,5-二甲基壬酸；及

(3S)-3-胺基-5,5-二甲基癸酸。

本發明也關於式 IA 化合物



IA

其中 R_1 係氫或視需要以從 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1-C_3) 烷基；

R_2 係氫或視需要以從 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1-C_3) 烷基；或

R_1 及 R_2 和與彼附著之碳一起形成 3 至 6 員環烷基環；

R_3 係 (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_6) 環烷基、(C_3-C_6) 環烷基-
(C_1-C_3) 烷基、苯基、苯基- (C_1-C_3) 烷基、吡啶基、吡啶基-
(C_1-C_3) 烷基、苯基-N(H)-或吡啶基-N(H)-，其中可將每一個上述的烷基部份視需要以從 1 至 5 個氟原子取代，以從 0 至 3 個氟原子較佳，以及其中可將該苯基和該吡啶基及該苯基- (C_1-C_3) 烷基和該吡啶基- (C_1-C_3) 烷基的苯基和吡啶

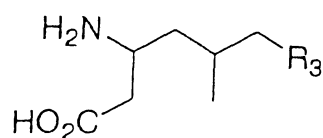
(6)

基部份分別視需要以從 1 至 3 個獨立選自氨基、氟基、胺基、硝基、氰基、(C₁-C₃)烷胺基、視需要以從 1 至 3 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷基及視需要以從 1 至 3 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷氧基之取代基取代，以從 0 至 2 個取代基較佳；

其先決條件係在 R₁ 係氫時，則 R₂ 不係氫；

及這些化合物在醫藥上可接受之鹽類。

本發明也關於式 IA-1 化合物



IA-1

其中 R₃ 係如以上式 I 之定義，及這些化合物在醫藥上可接受之鹽類。

本發明其它特殊的具體實施例包括以下的式 IA 化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類：

3-胺基-5-甲基-8-苯基胺基辛酸；

3-胺基-5-甲基-7-苯基胺基庚酸；

3-胺基-5-甲基-6-苯基胺基己酸；

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-8-苯基胺基辛酸；

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-7-苯基胺基庚酸；

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-6-苯基胺基己酸；

(3S,5S)-3-胺基-5-甲基-8-苯基胺基辛酸；

(7)

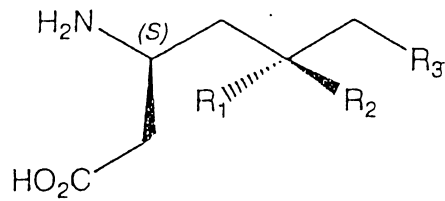
(3S,5S)-3-胺基-5-甲基-7-苯基胺基庚酸；
(3S,5S)-3-胺基-5-甲基-6-苯基胺基己酸；
3-胺基-5-甲基-8-苯基辛酸；
3-胺基-8-(2-氟苯基)-5-甲基辛酸；
3-胺基-8-(3-氟苯基)-5-甲基辛酸；
3-胺基-8-(4-氟苯基)-5-甲基辛酸；
3-胺基-8-(2-三氟苯基)-5-甲基辛酸；
3-胺基-8-(3-三氟苯基)-5-甲基辛酸；
3-胺基-8-(4-三氟苯基)-5-甲基辛酸；
3-胺基-5-甲基-8-鄰-甲苯基辛酸；
3-胺基-5-甲基-8-間-甲苯基辛酸；
3-胺基-5-甲基-8-對-甲苯基辛酸；
3-胺基-8-(2,3-二氟苯基)-5-甲基辛酸；
3-胺基-8-(2,4-二氟苯基)-5-甲基辛酸；
3-胺基-8-(2,5-二氟苯基)-5-甲基辛酸；
3-胺基-8-(2,6-二氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-8-苯基辛酸；
(3S,5S)-3-胺基-5-甲基-8-苯基辛酸；
(3S,5R)-3-胺基-8-(2-氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3S,5S)-3-胺基-8-(2-氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3S,5R)-3-胺基-8-(3-氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3S,5S)-3-胺基-8-(3-氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3S,5R)-3-胺基-8-(4-氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3S,5S)-3-胺基-8-(4-氟苯基)-5-甲基辛酸；

(8)

(3 S, 5 R)-3-胺基-8-(2-三氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-(2-三氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-(3-三氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-(3-三氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-(4-三氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-(4-三氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 R)-3-胺基-5-甲基-8-鄰-甲苯基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-5-甲基-8-鄰-甲苯基辛酸；
(3 S, 5 R)-3-胺基-5-甲基-8-間-甲苯基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-5-甲基-8-間-甲苯基辛酸；
(3 S, 5 R)-3-胺基-5-甲基-8-對-甲苯基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-5-甲基-8-對-甲苯基辛酸；
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-(2,3-二氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-(2,3-二氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-(2,4-二氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-(2,4-二氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-(2,5-二氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-(2,5-二氟苯基)-5-甲基辛酸；
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-(2,6-二氟苯基)-5-甲基辛酸；及
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-(2,6-二氟苯基)-5-甲基辛酸。

本發明較佳的化合物那些式 IA-2 化合物

(9)



IA-2

其中 R_1 、 R_2 及 R_3 係如以上式 I 之定義。

本發明更佳之化合物實例係其中 R_1 係氫、 R_2 係甲基及 R_3 係如以上式 I 之定義之式 IA-2 化合物。

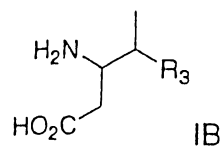
本發明特殊之具體實施例係以下之式 IA-2 化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類：

(3S, 5R)-3-胺基-5-甲基庚酸；

(3S, 5R)-3-胺基-5-甲基辛酸；及

(3S, 5R)-3-胺基-5-甲基壬酸。

本發明也關於式 IB 化合物



及彼在醫藥上可接受之鹽類，其中 R_3 係如以上式 I 之定義，以及該化合物係選自以下之化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類：

3-胺基-4,5-二甲基己酸；

3-胺基-4,6-二甲基庚酸；

3-胺基-4,7-二甲基辛酸；

(10)

- 3-胺基-4,8-二甲基壬酸；
- 3-胺基-4,9-二甲基癸酸；
- 3-胺基-4-環丙基戊酸；
- 3-胺基-4-環丁基戊酸；
- 3-胺基-4-環戊基戊酸；
- 3-胺基-4-環己基戊酸；
- 3-胺基-5-環丙基-4-甲基戊酸；
- 3-胺基-5-環丁基-4-甲基戊酸；
- 3-胺基-5-環戊基-4-甲基戊酸；
- 3-胺基-5-環己基-4-甲基戊酸；
- 3-胺基-6-環丙基-4-甲基己酸；
- 3-胺基-6-環丁基-4-甲基己酸；
- 3-胺基-6-環戊基-4-甲基己酸；
- 3-胺基-6-環己基-4-甲基己酸；
- 3-胺基-7-環丙基-4-甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環丁基-4-甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環戊基-4-甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環己基-4-甲基庚酸；
- 3-胺基-8-環丙基-4-甲基辛酸；
- 3-胺基-8-環丁基-4-甲基辛酸；
- 3-胺基-8-環戊基-4-甲基辛酸；
- 3-胺基-8-環己基-4-甲基辛酸；
- 3-胺基-9-環丙基-4-甲基壬酸；
- 3-胺基-9-環丁基-4-甲基壬酸；

(11)

3-氨基-9-環戊基-4-甲基壬酸；
3-氨基-9-環己基-4-甲基壬酸；
3-氨基-4-甲基辛酸；
3-氨基-4-甲基壬酸；
3-氨基-4-甲基癸酸；
(3R,4R)-3-氨基-4,5-二甲基己酸；
(3R,4R)-3-氨基-4,6-二甲基庚酸；
(3R,4R)-3-氨基-4,7-二甲基辛酸；
(3R,4R)-3-氨基-4,8-二甲基壬酸；
(3R,4R)-3-氨基-4,9-二甲基癸酸；
(3R,4R)-3-氨基-4-環丙基戊酸；
(3R,4R)-3-氨基-4-環丁基戊酸；
(3R,4R)-3-氨基-4-環戊基戊酸；
(3R,4R)-3-氨基-4-環己基戊酸；
(3R,4R)-3-氨基-5-環丙基-4-甲基戊酸；
(3R,4R)-3-氨基-5-環丁基-4-甲基戊酸；
(3R,4R)-3-氨基-5-環戊基-4-甲基戊酸；
(3R,4R)-3-氨基-5-環己基-4-甲基戊酸；
(3R,4R)-3-氨基-6-環丙基-4-甲基己酸；
(3R,4R)-3-氨基-6-環丁基-4-甲基己酸；
(3R,4R)-3-氨基-6-環戊基-4-甲基己酸；
(3R,4R)-3-氨基-6-環己基-4-甲基己酸；
(3R,4R)-3-氨基-7-環丙基-4-甲基庚酸；
(3R,4R)-3-氨基-7-環丁基-4-甲基庚酸；

(12)

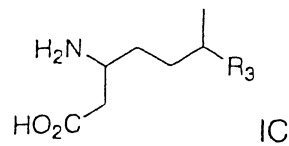
- (3R,4R)-3-胺基-7-環戊基-4-甲基庚酸；
(3R,4R)-3-胺基-7-環己基-4-甲基庚酸；
(3R,4R)-3-胺基-8-環丙基-4-甲基辛酸；
(3R,4R)-3-胺基-8-環丁基-4-甲基辛酸；
(3R,4R)-3-胺基-8-環戊基-4-甲基辛酸；
(3R,4R)-3-胺基-8-環己基-4-甲基辛酸；
(3R,4R)-3-胺基-9-環丙基-4-甲基壬酸；
(3R,4R)-3-胺基-9-環丁基-4-甲基壬酸；
(3R,4R)-3-胺基-9-環戊基-4-甲基壬酸；
(3R,4R)-3-胺基-9-環己基-4-甲基壬酸；
(3R,4R)-3-胺基-4-甲基辛酸；
(3R,4R)-3-胺基-4-甲基壬酸；
(3R,4R)-3-胺基-4-甲基癸酸；
(3R,4S)-3-胺基-4,5-二甲基己酸；
(3R,4S)-3-胺基-4,6-二甲基庚酸；
(3R,4S)-3-胺基-4,7-二甲基辛酸；
(3R,4S)-3-胺基-4,8-二甲基壬酸；
(3R,4S)-3-胺基-4,9-二甲基癸酸；
(3R,4S)-3-胺基-4-環丙基戊酸；
(3R,4S)-3-胺基-4-環丁基戊酸；
(3R,4S)-3-胺基-4-環戊基戊酸；
(3R,4S)-3-胺基-4-環己基戊酸；
(3R,4S)-3-胺基-5-環丙基-4-甲基戊酸；
(3R,4S)-3-胺基-5-環丁基-4-甲基戊酸；

(13)

(3R,4S)-3-胺基-5-環戊基-4-甲基戊酸；
(3R,4S)-3-胺基-5-環己基-4-甲基戊酸；
(3R,4S)-3-胺基-6-環丙基-4-甲基己酸；
(3R,4S)-3-胺基-6-環丁基-4-甲基己酸；
(3R,4S)-3-胺基-6-環戊基-4-甲基己酸；
(3R,4S)-3-胺基-6-環己基-4-甲基己酸；
(3R,4S)-3-胺基-7-環丙基-4-甲基庚酸；
(3R,4S)-3-胺基-7-環丁基-4-甲基庚酸；
(3R,4S)-3-胺基-7-環戊基-4-甲基庚酸；
(3R,4S)-3-胺基-7-環己基-4-甲基庚酸；
(3R,4S)-3-胺基-8-環丙基-4-甲基辛酸；
(3R,4S)-3-胺基-8-環丁基-4-甲基辛酸；
(3R,4S)-3-胺基-8-環戊基-4-甲基辛酸；
(3R,4S)-3-胺基-8-環己基-4-甲基辛酸；
(3R,4S)-3-胺基-9-環丙基-4-甲基壬酸；
(3R,4S)-3-胺基-9-環丁基-4-甲基壬酸；
(3R,4S)-3-胺基-9-環戊基-4-甲基壬酸；
(3R,4S)-3-胺基-9-環己基-4-甲基壬酸；
(3R,4S)-3-胺基-4-甲基辛酸；
(3R,4S)-3-胺基-4-甲基壬酸；及
(3R,4S)-3-胺基-4-甲基癸酸。

本發明也關於式 IC 化合物

(14)



及彼在醫藥上可接受之鹽類，其中 R_3 係如以上式 I 之定義，以及該化合物係選自以下的化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類：

- 3-胺基-6-甲基癸酸；
- 3-胺基-6-環丙基庚酸；
- 3-胺基-6-環丁基庚酸；
- 3-胺基-6-環戊基庚酸；
- 3-胺基-6-環己基庚酸；
- 3-胺基-7-環丙基-6-甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環丁基-6-甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環戊基-6-甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環己基-6-甲基庚酸；
- 3-胺基-8-環丙基-6-甲基辛酸；
- 3-胺基-8-環丁基-6-甲基辛酸；
- 3-胺基-8-環戊基-6-甲基辛酸；
- 3-胺基-8-環己基-6-甲基辛酸；
- 3-胺基-9-環丙基-6-甲基壬酸；
- 3-胺基-9-環丁基-6-甲基壬酸；
- 3-胺基-9-環戊基-6-甲基壬酸；
- 3-胺基-9-環己基-6-甲基壬酸；

(15)

3-胺基-10-環丙基-6-甲基癸酸；
3-胺基-10-環丁基-6-甲基癸酸；
3-胺基-10-環戊基-6-甲基癸酸；
3-胺基-10-環己基-6-甲基癸酸；
3-胺基-6-異丙基庚酸；
3-胺基-6,8-二甲基壬酸；
3-胺基-6,9-二甲基癸酸；
(3S,6R)-3-胺基-6-甲基癸酸；
(3S,6R)-3-胺基-6-環丙基庚酸；
(3S,6R)-3-胺基-6-環丁基庚酸；
(3S,6R)-3-胺基-6-環戊基庚酸；
(3S,6R)-3-胺基-6-環己基庚酸；
(3S,6R)-3-胺基-7-環丙基-6-甲基庚酸；
(3S,6R)-3-胺基-7-環丁基-6-甲基庚酸；
(3S,6R)-3-胺基-7-環戊基-6-甲基庚酸；
(3S,6R)-3-胺基-7-環己基-6-甲基庚酸；
(3S,6R)-3-胺基-8-環丙基-6-甲基辛酸；
(3S,6R)-3-胺基-8-環丁基-6-甲基辛酸；
(3S,6R)-3-胺基-8-環戊基-6-甲基辛酸；
(3S,6R)-3-胺基-8-環己基-6-甲基辛酸；
(3S,6R)-3-胺基-9-環丙基-6-甲基壬酸；
(3S,6R)-3-胺基-9-環丁基-6-甲基壬酸；
(3S,6R)-3-胺基-9-環戊基-6-甲基壬酸；
(3S,6R)-3-胺基-9-環己基-6-甲基壬酸；

(16)

- (3 S, 6 R)-3-胺基-10-環丙基-6-甲基癸酸 ;
(3 S, 6 R)-3-胺基-10-環丁基-6-甲基癸酸 ;
(3 S, 6 R)-3-胺基-10-環戊基-6-甲基癸酸 ;
(3 S, 6 R)-3-胺基-10-環己基-6-甲基癸酸 ;
(3 S, 6 R)-3-胺基-6-異丙基庚酸 ;
(3 S, 6 R)-3-胺基-6,8-二甲基壬酸 ;
(3 S, 6 R)-3-胺基-6,9-二甲基癸酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-6-甲基癸酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-6-環丙基庚酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-6-環丁基庚酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-6-環戊基庚酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-6-環己基庚酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-7-環丙基-6-甲基庚酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-7-環丁基-6-甲基庚酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-7-環戊基-6-甲基庚酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-7-環己基-6-甲基庚酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-8-環丙基-6-甲基辛酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-8-環丁基-6-甲基辛酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-8-環戊基-6-甲基辛酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-8-環己基-6-甲基辛酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-9-環丙基-6-甲基壬酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-9-環丁基-6-甲基壬酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-9-環戊基-6-甲基壬酸 ;
(3 S, 6 S)-3-胺基-9-環己基-6-甲基壬酸 ;

(17)

(3S,6S)-3-胺基-10-環丙基-6-甲基癸酸；

(3S,6S)-3-胺基-10-環丁基-6-甲基癸酸；

(3S,6S)-3-胺基-10-環戊基-6-甲基癸酸；

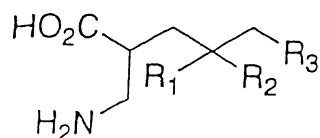
(3S,6S)-3-胺基-10-環己基-6-甲基癸酸；

(3S,6S)-3-胺基-6-異丙基庚酸；

(3S,6S)-3-胺基-6,8-二甲基壬酸；及

(3S,6S)-3-胺基-6,9-二甲基癸酸。

本發明也關於式 II 化合物

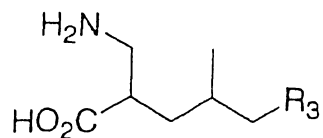


II

(其中 R_1 、 R_2 及 R_3 係如以上式 I 之定義)及這些化合物在醫藥上可接受之鹽類。

本發明特殊的具體實施例係以下的式 IV 化合物及其在醫藥上可接受之鹽類：2-胺基甲基-4-丙基庚酸。

本發明也關於式 IIA 化合物



IIA

(其中 R_3 係如以上式 I 之定義)及這些化合物在醫藥上可接

(18)

受之鹽類。

本發明其它特殊的具體實施例包括以下的式 11A 化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類：

- 2-胺基甲基-4-甲基-7-苯基庚酸；
- 2-胺基甲基-4-甲基-6-苯基己酸；
- 2-胺基甲基-7-(4-氟苯基)-4-甲基庚酸；
- 2-胺基甲基-7-(3-氟苯基)-4-甲基庚酸；
- 2-胺基甲基-7-(2-氟苯基)-4-甲基庚酸；
- 2-胺基甲基-7-(2,4-二氟苯基)-4-甲基庚酸；
- 2-胺基甲基-7-(3,4-二氟苯基)-4-甲基庚酸；
- 2-胺基甲基-4-甲基-7-(2-三氟甲基苯基)-庚酸；
- 2-胺基甲基-4-甲基-7-(3-三氟甲基苯基)-庚酸；
- 2-胺基甲基-4-甲基-7-(4-三氟甲基苯基)-庚酸；
- 2-胺基甲基-4-甲基-6-苯基胺基己酸；
- 2-胺基甲基-4-甲基-7-苯基胺基庚酸；
- 2-胺基甲基-4-甲基-8-苯基胺基辛酸；
- (2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基-7-苯基庚酸；
- (2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基-6-苯基己酸；
- (2R,4R)-2-胺基甲基-7-(4-氟苯基)-4-甲基庚酸；
- (2R,4R)-2-胺基甲基-7-(3-氟苯基)-4-甲基庚酸；
- (2R,4R)-2-胺基甲基-7-(2-氟苯基)-4-甲基庚酸；
- (2R,4R)-2-胺基甲基-7-(2,4-二氟苯基)-4-甲基庚酸；
- (2R,4R)-2-胺基甲基-7-(3,4-二氟苯基)-4-甲基庚酸；
- (2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基-7-(2-三氟甲基苯基)-庚

(19)

酸；

(2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基-7-(3-三氟甲基苯基)-庚

酸；

(2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基-7-(4-三氟甲基苯基)-庚

酸；

(2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基-6-苯基胺基己酸；

(2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基-7-苯基胺基庚酸；

(2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基-8-苯基胺基辛酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基-7-苯基庚酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基-6-苯基己酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-7-(4-氟苯基)-4-甲基庚酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-7-(3-氟苯基)-4-甲基庚酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-7-(2-氟苯基)-4-甲基庚酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-7-(2,4-二氟苯基)-4-甲基庚酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-7-(3,4-二氟苯基)-4-甲基庚酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基-7-(2-三氟甲基苯基)-庚酸

；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基-7-(3-三氟甲基苯基)-庚酸

；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基-7-(4-三氟甲基苯基)-庚酸

；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基-6-苯基胺基己酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基-7-苯基胺基庚酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基-8-苯基胺基辛酸；

(20)

(2R,4S)-2-胺基甲基-6-環己基-4-乙基己酸；

2-胺基甲基-3-(1-甲基環丙基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-乙基環丙基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-丙基環丙基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-異丙基環丙基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-丁基環丙基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-異丁基環丙基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-[1-(4-甲戊基)環丙基]-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-甲基環丁基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-乙基環丁基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-丙基環丁基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-甲基環戊基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-乙基環戊基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-丙基環戊基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-甲基環己基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-乙基環己基)-丙酸；

2-胺基甲基-3-(1-丙基環己基)-丙酸；

2-胺基甲基-4-乙基己酸；

2-胺基甲基-4-乙基-5-甲基己酸；

2-胺基甲基-4-乙基庚酸；

2-胺基甲基-4-乙基-6-甲基庚酸；

2-胺基甲基-4-乙基辛酸；

2-胺基甲基-4-乙基-7-甲基辛酸；

2-胺基甲基-4-乙基壬酸；

(21)

- 2-胺基甲基-4-乙基-8-甲基壬酸；
- 2-胺基甲基-4,4-二甲基庚酸；
- 2-胺基甲基-4,4,8-三甲基壬酸；
- 2-胺基甲基-5-乙基庚酸；
- 2-胺基甲基-5-乙基-6-甲基庚酸；
- 2-胺基甲基-7-環丙基-5-乙基庚酸；
- 2-胺基甲基-7-環丁基-5-乙基庚酸；
- 2-胺基甲基-7-環戊基-5-乙基庚酸；
- 2-胺基甲基-7-環己基-5-乙基庚酸；
- 2-胺基甲基-5-乙基辛酸；
- 2-胺基甲基-5-乙基-7-甲基辛酸；
- 2-胺基甲基-5-乙基壬酸；
- 2-胺基甲基-5-乙基-8-甲基壬酸；
- 2-胺基甲基-4-環丙基丁酸；
- 2-胺基甲基-4-(1-甲基環丙基)-丁酸；
- 2-胺基甲基-4-(1-乙基環丙基)-丁酸；
- 2-胺基甲基-4-環丁基丁酸；
- 2-胺基甲基-4-(1-甲基環丁基)-丁酸；
- 2-胺基甲基-4-(1-乙基環丁基)-丁酸；
- 2-胺基甲基-4-環戊基丁酸；
- 2-胺基甲基-4-(1-甲基環戊基)-丁酸；
- 2-胺基甲基-4-(1-乙基環戊基)-丁酸；
- 2-胺基甲基-4-環己基丁酸；
- 2-胺基甲基-4-(1-甲基環己基)-丁酸；

(22)

2-胺基甲基-4-(1-乙基環己基)-丁酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-6-環戊基-4-乙基己酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-6-環丁基-4-乙基己酸；及

(2R,4S)-2-胺基甲基-6-環丙基-4-乙基己酸。

本發明其它特殊的具體實施例包括以下的式 IIA 化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類：

2-胺基甲基-4-甲基己酸；

2-胺基甲基-4-甲基庚酸；

2-胺基甲基-4-甲基辛酸；

2-胺基甲基-4-甲基壬酸；

2-胺基甲基-4-甲基癸酸；

(2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基己酸；

(2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基庚酸；

(2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基辛酸；

(2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基壬酸；

(2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基癸酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基己酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基庚酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基辛酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基壬酸；

(2R,4S)-2-胺基甲基-4-甲基癸酸；

2-胺基甲基-5-環丙基-4-甲基戊酸；

2-胺基甲基-5-環丁基-4-甲基戊酸；

2-胺基甲基-5-環戊基-4-甲基戊酸；

(23)

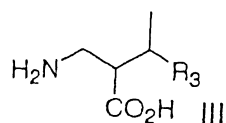
- 2-胺基甲基-5-環己基-4-甲基戊酸；
2-胺基甲基-6-環丙基-4-甲基己酸；
2-胺基甲基-6-環丁基-4-甲基己酸；
2-胺基甲基-6-環戊基-4-甲基己酸；
2-胺基甲基-6-環己基-4-甲基己酸；
2-胺基甲基-7-環丙基-4-甲基庚酸；
2-胺基甲基-7-環丁基-4-甲基庚酸；
2-胺基甲基-7-環戊基-4-甲基庚酸；
2-胺基甲基-7-環己基-4-甲基庚酸；
2-胺基甲基-8-環丙基-4-甲基辛酸；
2-胺基甲基-8-環丁基-4-甲基辛酸；
2-胺基甲基-8-環戊基-4-甲基辛酸；
2-胺基甲基-8-環己基-4-甲基辛酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-5-環丙基-4-甲基戊酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-5-環丁基-4-甲基戊酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-5-環戊基-4-甲基戊酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-5-環己基-4-甲基戊酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-6-環丙基-4-甲基己酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-6-環丁基-4-甲基己酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-6-環戊基-4-甲基己酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-6-環己基-4-甲基己酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-7-環丙基-4-甲基庚酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-7-環丁基-4-甲基庚酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-7-環戊基-4-甲基庚酸；

(24)

(2R,4S)-2-胺基甲基-7-環己基-4-甲基庚酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-8-環丙基-4-甲基辛酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-8-環丁基-4-甲基辛酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-8-環戊基-4-甲基辛酸；
(2R,4S)-2-胺基甲基-8-環己基-4-甲基辛酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-5-環丙基-4-甲基戊酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-5-環丁基-4-甲基戊酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-5-環戊基-4-甲基戊酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-5-環己基-4-甲基戊酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-6-環丙基-4-甲基己酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-6-環丁基-4-甲基己酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-6-環戊基-4-甲基己酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-6-環己基-4-甲基己酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-7-環丙基-4-甲基庚酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-7-環丁基-4-甲基庚酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-7-環戊基-4-甲基庚酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-7-環己基-4-甲基庚酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-8-環丙基-4-甲基辛酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-8-環丁基-4-甲基辛酸；
(2R,4R)-2-胺基甲基-8-環戊基-4-甲基辛酸；及
(2R,4R)-2-胺基甲基-8-環己基-4-甲基辛酸。

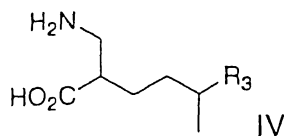
本發明也關於式 III 化合物

(25)



及彼在醫藥上可接受之鹽類，其中 R_3 係如以上式 I 之定義。

本發明也關於式 IV 化合物



及彼在醫藥上可接受之鹽類，其中 R_1 及 R_3 係如以上式 I 化合物之定義。

本發明其它特殊的具體實施例包括以下的式 IV 化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類：

- 2-胺基甲基-6-環丙基-5-甲基己酸；
- 2-胺基甲基-6-環丁基-5-甲基己酸；
- 2-胺基甲基-6-環戊基-5-甲基己酸；
- 2-胺基甲基-6-環己基-5-甲基己酸；
- 2-胺基甲基-7-環丙基-5-甲基庚酸；
- 2-胺基甲基-7-環丁基-5-甲基庚酸；
- 2-胺基甲基-7-環戊基-5-甲基庚酸；
- 2-胺基甲基-7-環己基-5-甲基庚酸；
- 2-胺基甲基-8-環丙基-5-甲基辛酸；

(26)

- 2-胺基甲基-8-環丁基-5-甲基辛酸；
2-胺基甲基-8-環戊基-5-甲基辛酸；
2-胺基甲基-8-環己基-5-甲基辛酸；
2-胺基甲基-5-甲基庚酸；
2-胺基甲基-5-甲基辛酸；
2-胺基甲基-5-甲基庚酸；
2-胺基甲基-5-甲基壬酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-6-環丙基-5-甲基己酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-6-環丁基-5-甲基己酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-6-環戊基-5-甲基己酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-6-環己基-5-甲基己酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-7-環丙基-5-甲基庚酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-7-環丁基-5-甲基庚酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-7-環戊基-5-甲基庚酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-7-環己基-5-甲基庚酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-8-環丙基-5-甲基辛酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-8-環丁基-5-甲基辛酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-8-環戊基-5-甲基辛酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-8-環己基-5-甲基辛酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-5-甲基庚酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-5-甲基辛酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-5-甲基庚酸；
(2R,6S)-2-胺基甲基-5-甲基壬酸；
(2R,6R)-2-胺基甲基-6-環丙基-5-甲基己酸；

(27)

(2R,6R)-2-胺基甲基-6-環丁基-5-甲基己酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-6-環戊基-5-甲基己酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-6-環己基-5-甲基己酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-7-環丙基-5-甲基庚酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-7-環丁基-5-甲基庚酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-7-環戊基-5-甲基庚酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-7-環己基-5-甲基庚酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-8-環丙基-5-甲基辛酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-8-環丁基-5-甲基辛酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-8-環戊基-5-甲基辛酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-8-環己基-5-甲基辛酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-5-甲基庚酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-5-甲基辛酸；

(2R,6R)-2-胺基甲基-5-甲基庚酸；及

(2R,6R)-2-胺基甲基-5-甲基壬酸。

本發明也關於包含有效治療劑量之式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 或 IV 化合物或彼在醫藥上可接受之鹽及在醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。

本發明也關於治療在哺乳類中(包括人類)選自癲癇、暈厥發作、纖維肌痛、運動減緩、顫異常、熱紅潮、原發性顫抖症、藥物濫用和成癮(例如，酒精、安非它命(或似安非它命物質)、咖啡因、大麻、古柯鹼、海洛英、迷幻藥、煙草、吸入劑和氣霧推進劑、尼古丁、類鴉片、苯基glycidine 衍生物、鎮靜劑、催眠藥、苯並二氮呋及其它

(28)

抗焦慮劑濫用或成癮)及與這些濫用或成癮有關連的戒斷徵候群、成癮行爲(如賭博)、偏頭痛、痙攣、關節炎、腸道過敏徵候群(IBS)、慢性疼痛、急性疼痛、神經病變性疼痛、血管性頭痛、慶管性頭痛、發炎性異常(例如,類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬)、利尿症、經前徵候群、經前焦躁症、耳鳴及胃受損之異常或病況,其包含以有效治療劑量之式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 或 IV 化合物或彼在醫藥上可接受之鹽投予需要這種治療之哺乳類。

本發明也涵蓋治療稱爲急性腦部傷害之神經退化異常。這些包括(但不限於此):中風、頭部創傷及窒息。

將中風歸屬於腦血管疾病,並也可以稱爲心血管意外事件(CVA)及包括急性血栓性栓塞中風。中風包括局部及綜合性缺血兩種。也包括暫時性腦缺血發作及其它與腦缺血伴隨的腦血管問題,如那些發生在進行頸動脈內膜切除手術及其它心血管或血管手術過程或診斷血管過程(包括及腦血管攝影類似程序)之病患中的問題。

式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 或 IV 化合物也有用於治療頭部創傷、脊髓創傷或來自一般性缺氧、缺氧、低血糖、低血壓與在血栓、高灌注及缺氧過程期間發現的類似傷害。彼等也有用預防在血管繞道手術期間、顱內出血意外事件、產期前後缺氧、心跳停止及癲癇重積狀態時發生的神經元損傷。

本發明也關於治療在哺乳類中(包括人類)選自譫妄、

(29)

癡呆和失憶症及其它認知或神經退化異常(如巴金生氏病(PD)、亨丁頓氏病(HD)、阿茲海默氏病、老年性癡呆症、阿茲海默氏型癡呆症、記憶異常、血管性癡呆症和其它例如由於 HIV 疾病、頭部創傷、巴金生氏病、亨丁頓氏病、畢克氏病(Pick's disease)、古茲菲德-雅各氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)或由於多發性病原之癡呆症)、移動異常(如動作機能喪失、異動症,包括家族陣發性移動異常、痙攣、杜萊德氏(Tourette's)症候群、史考脫(Scott)徵候群、PALSYS 和失動-僵硬症候群)、錐體外移動異常(如以醫藥引起之移動異常,例如,抗精神藥物引起之巴金生現象、抗精神藥物惡化徵候群、抗精神藥物引起之急性肌緊張不足、抗精神藥物引起之靜坐不能、抗精神藥物引起之持發性不自主運動障礙和以醫藥引起之姿勢性顫抖)、道氏(Down's)徵候群、神經去髓鞘疾病(如多發性硬化症(MS)和肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、末梢神經病變(例如,糖尿病和化療法引起之神經病變及帶狀皰疹後神經痛、三叉神經痛、體節性或肋間神經痛和其它神經痛)及由於急性或慢性腦神經損傷之腦神經異常(如腦梗塞、腦周圍充血或腦水腫)之異常或病況,其包含以其有效治療這種異常或病況之劑量的式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 或 IV 化合物或彼在醫藥上可接受之鹽投予該哺乳類,。

將疼痛歸屬於急性與慢性疼痛。急性疼痛經常係短時效及與交感神經系統的高活性有關連。實例係術後疼痛及

(30)

觸摸痛。經常將慢性疼痛定義成持續從 3 至 6 週的疼痛，並包括身源性疼痛及心因性疼痛。其它疼痛係感受性疼痛。

可以本發明的式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIIA、IIII 和 IV 化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類治療的疼痛型式的實例包括自軟組織及末梢損傷引起的疼痛(如急性創傷、與骨關節炎和類風濕性關節炎有關連之疼痛、肌骨疼痛(如創傷後經歷之疼痛))、脊椎疼痛、牙痛、肌筋膜疼痛徵候群、會陰切開術疼痛、以燒傷引起之疼痛、深部及內臟疼痛(如心臟疼痛、肌肉疼痛、眼睛疼痛、口面部疼痛(例如，齒痛)、腹痛、婦科疼痛(例如，經痛、產痛和與子宮內膜異位有關之疼痛)、與神經及根損傷有關連之疼痛(如與末梢神經異常有關連的疼痛，例如，神經嵌制和上臂神經叢撕裂傷、截肢、末梢神經病變、痛性抽搐、非典型顏面痛、神經根損傷、三叉神經痛、神經病變性下背痛、與 HIV 有關之神經病變性疼痛、與癌有關之神經病變性疼痛、糖尿病神經病變性疼痛和脊神經蜘蛛膜炎)、與肉瘤有關之神經病變性及非神經病變性疼痛(常稱為癌疼痛)、中樞神經系統疼痛(如由於脊髓或腦幹損傷之疼痛)、下背痛、坐骨神經痛、想像肢疼痛、頭痛(包括偏頭痛和其它血管性頭痛、急性或慢性緊張性頭痛、叢集性頭痛、顛下頷疼痛及上頷竇疼痛)、以強直性脊柱炎和痛風引起之疼痛、以增加膀胱收所引起之疼痛(如手術後疼痛)、癩痕疼痛、慢性非神經病變疼痛(如與纖維肌痛、

(31)

HIV、類風濕性關節炎和骨關節炎有關連之疼痛)、關節痛和肌痛、扭傷、變形和創傷(如骨折)及手術後疼痛。

還有其它以末梢感官神經受傷或感染引起之疼痛。其包括(但不限於此)來自末梢神經創傷、疱疹病毒感染、糖尿病、纖維肌痛、灼熱痛、神經叢撕裂傷、神經肌瘤、下肢截肢和血管炎之疼痛。也以來自慢性酒精成癮、人類免疫性不全病毒感染、甲狀腺低能症、尿毒症或維他命不全之神經損傷引起之神經病變性疼痛。神經病變性疼痛包括(但不限於此)以神經受傷引起之疼痛，如例如遭受糖尿病疼痛。

不是有機源發生的心因性疼痛，如下背痛、非典型顏面痛及慢性疼痛。

其它的疼痛型式係：發炎性疼痛、骨關節炎疼痛、三叉神經痛、癌疼痛、糖尿病神經病變、不自主的抽動徵候群、急性疱疹和帶狀疱疹後神經痛、灼熱痛、上臂神經叢撕裂傷、後頭部神經痛、痛風、幻肢痛、燒傷和其它神經痛、神經病變性及自發性疼痛徵候群形式。

本發明的化合物也有用於治療憂鬱症。抑鬱症可以係有機體疾病、與人格喪失有關連之次發性壓力或在神經原中的自發性的結果。對一些憂鬱症形式有強烈的家族性發作傾向，暗示至少有一些憂鬱症形式的機制原因。主要以定量病患的情緒變化進行憂鬱症診斷。通常以醫師進行或以神經心理學家使用確認的量度表(如漢密頓憂鬱量度表(Hamilton Depression Rating Scale))或(簡短精神症狀量度

(32)

表 (Brief Psychiatric Rating Scale)) 定量這些情緒評估。已發展許多其它定量及測量具有憂鬱症病患的情緒變化程度之量度表，如失眠、不易集中、缺乏動能、無價值感及不正常行爲。在 1994 年以 American Psychiatric Association 發行的 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(第四版)(稱爲 DSM-IV-R 手冊)中收集憂鬱症診斷與所有的生理學診斷的標準。

本發明也關於治療在哺乳類中(包括人類)選自情緒異常(如憂鬱症，或更特別係憂鬱異常(例如，單次發作或復發性重鬱異常、低落性情感異常、憂鬱的神經症和精神官能性憂鬱症)、病態憂鬱症(包括厭食症、體重減少、失眠、早起異常和精神運動性遲滯)、非典型憂鬱症(或反應性憂鬱症)(包括食慾增加、嗜睡症、精神運動性激越或精神運動感應性、季節性情緒異常和幼兒憂鬱症)、或雙極性異常或躁狂憂鬱症(例如，雙極性 I 異常、雙極性 II 異常和循環性情感異常)、行爲異常及決裂性行爲異常、焦慮症(如具有或不具有懼曠症之恐慌症、不具恐慌症病史之懼曠症、特殊的恐懼症，例如，特殊的動物恐懼症、社交焦慮症、社交恐懼症、強迫觀念及強迫行爲異常症、抗壓異常(包括創傷後抗壓異常和急性抗壓異常)和類化焦慮症)、邊緣性人格異常、精神分裂症和其它精神病異常(例如，類精神分裂性異常、精神分裂情感異常、妄想症、短期精神分裂異常、分配性精神分裂異常、具有妄想或幻覺之精神分裂異常、焦慮症的精神病發作、與精神病有關連之

(33)

焦慮症、精神情緒異常(如嚴重的重憂鬱症))、與精神異常有關連之情緒異常(如與雙極異常有關連之急性躁狂和憂鬱症、與精神分裂症有關連之情緒異常)、與弱智有關連之行爲騷動、自閉症及行爲異常)之異常或病況，其包含以有效治療這種異常或病況之劑量的式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 或 IV 化合物或彼在醫藥上可接受之鹽投予該哺乳類。

本發明也有用於治療睡眠異常。睡眠異常係影響睡眠及/或停留睡眠能力之困擾，即包含睡太多或引起與睡眠有關連之不正常行爲。異常包括例如失眠、與藥物有關連之不愛睡覺、嗜睡症、渴睡症、睡眠中窒息徵候群及類睡症。

本發明也關於治療在哺乳類中(包括人類)選自睡眠異常(例如，失眠、與藥物有關連之不愛睡覺、REM 睡眠異常、嗜睡症、渴睡症、睡眠-清醒週期異常、睡眠中窒息徵候群、類睡症和與工作遷移及不規律的工作時間有關連之睡眠異常)之異常或病況，其包含以有效治療這種異常或病況之劑量的式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 或 IV 化合物或彼在醫藥上可接受之鹽劑量投予該哺乳類。

式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 和 IV 化合物包括至少一種對掌性中心及因此可以不同的對映異構物及非對映異構物形式存在。本發明係關於式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 和 IV 化合物所有的旋

(34)

光異構物及所有的立體異構物，成爲這些化合物的外消旋性混合物和各個對映異構物及非對映異構物與彼之混合物，並關於分別包括或使用這些化合物的所有醫藥組成物及以上定義之治療法。可以已知的方法獲得各個異構物，如在製備最終產物或其異構物時的旋光性拆解用、旋光性選擇反應或色層分離法。本發明化合物的各個對映異構物可以具有比這些化合物的外消旋性混合物更有利的各種異常或病況之治療。

本發明也包括以同位素標記之化合物，其與以式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 和 IV 引用的那些化合物相同，但事實上以具有原子量或質子量與經常發現的自然原子量或質子量不同的原子置換一或多個原子。可併入本發明化合物的同位素異實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，如分別係 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。包括上述同位素及 / 或其它原子的其它同位素的本發明化合物、其前體藥物和該化合物或該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類係在本發明的範圍內。本發明特定的同位素標記化合物(例如，那些其中併入放射活性同位素(如 ^3H 或 ^{14}C)之化合物)有用於藥物及 / 或基質組織分布研究。以氘化(及 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)同位素特別佳，因爲彼等容易的製備作用及偵測能力。而且，以重同位素(如氘，即 ^2H)的取代作用可以提供以更高的代謝穩定性得到特定的治療利益，例如，增加在活體內的半衰期或減少劑量需求，並因此在一些環

(35)

境下可能較佳。通常可以進行在以下的流程及/或實例及製備作用中所述之步驟，以輕易取得的以同位素標記之試劑取代未以同位素標記之試劑可以製備本發明以同位素標記之式(1)化合物及其前體藥物。

如本文所使用之”烷基”術語包括(除非有其它另外的指定)具有直鏈、支鏈或環系部份或彼之組合物的飽和單價烴基。”烷基”實例包括(但不限於此)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基和特丁基、戊基、己基、庚基、3-乙丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、降冰片烷基及類似物。

如本文所使用之”烷氧基”術語代表(除非有其它另外的指定)”烷基-O-“，其中”烷基”係如以上之定義。”烷氧基”實例包括(但不限於此)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基。

如本文所使用之”治療(treating)”術語係指逆轉、減輕、抑制這種術語適用的異常或病況的進展、或預防該異常或病況或預防這些異常或病況的一或多種徵候群。如本文所使用之”治療(treatment)”術語係指以上剛定義之”治療(treating)”的治療行爲。

因爲胺基酸係兩性胺基酸，故在藥理上可接受之鹽類可以係適當的無機或有機酸之鹽類，例如，氫氨酸、硫酸、磷酸、醋酸、草酸、乳酸、檸檬酸、蘋果酸、水楊酸、丙二酸、馬來酸、琥珀酸及抗壞血酸。自對應之氫氧化物或碳酸鹽開始形成具有鹼金屬或鹼土金屬之鹽類，例如，

(36)

鈉、鉀、鎂或鈣。也可以自例如四甲基銨鹽形成具有四級銨離子之鹽類。

以口服投藥之藥物的有效性係憑藥物越過肌肉上皮之有效輸送及其在腸肝循環的安定性而定。可將在非經腸投藥之後有效的藥物(經口較無效及認為其血漿半衰期太短)以化學改良成前體藥物型式。

前體藥物係已經化學改良及在其作用位置可以不具生物活性之藥物，但是可以一或多種在活體內酵素或其它作用降解或改良成母體生物活性型式。

該化學改良型藥物或前體藥物應該與母體藥物具有不同的藥物動力分布，能夠更容易越過肌肉上皮吸收、更好的鹽形成作用及/或溶解度、改進系統安定性(例如，增加血漿半衰期)。這些化學改良物可以係：

1) 可以例如酯酶或脂肪酶裂解之酯或醯胺衍生物。關於酯衍生物，可以已知的方式自藥物分子之羧酸部份衍生成酯。關於醯胺衍生物，可以已知的方式自藥物分子之羧酸部份或胺部份衍生成醯胺。

2) 可以特異性或非特異性蛋白酶確認之肽。可將肽經由已知的方式以藥物分子之羧酸部份的醯胺鍵形成作用與藥物分子偶合。

3) 在經由前體藥物型式或改良型前體藥物型式之薄膜選擇作用累積在作用位置上的衍生物。

4) 1至3的任何組合物。

目前在動物實驗中的研究已證明以“軟性”四級鹽製劑

(37)

可以增加特定藥物的經口吸收。將四級鹽稱為與正常的四級鹽(例如, $R-N^+(CH_3)_3$)不相同的“軟性”四級鹽, 因為其可以在水解時釋放活性藥物。

“軟性”四級鹽具有比基本藥物或其鹽類有用的物性。與其它的鹽類比較(如鹽酸鹽), 可以增加溶解度, 但是更重要的是其可以增加腸的藥物吸收。吸收性的增加可能由於事實上“軟性”四級鹽具有界面活性劑的特性及能夠與膽汁酸等非離子化離子對的能力, 使其能夠更有效穿透腸上皮。在吸收之後的前體藥物會快速水解, 釋放活性母體藥物。

式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 和 IV 化合物之前體藥物包括在本發明的範圍內。本技藝已知前體藥物和軟性藥物 (Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990; 15(4):361-368)。將最後兩個引用文併入本文以供參考。

本發明特定的化合物可以未媒合型式與媒合型式存在, 包括水解型式。通常媒合型式(包括水解型式)相當於未媒合型式, 並希望將彼涵蓋在本發明的範圍內。

【實施方式】

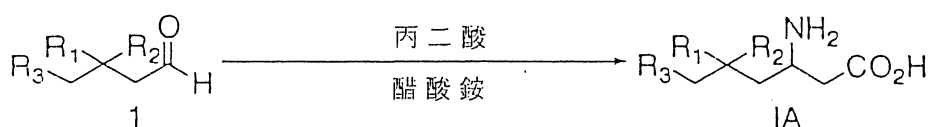
可如以下所述製備本發明的化合物。在以下的反應程及討論中, 可將結構式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 和 IV 及基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 定義如上。

(38)

有多種製備對掌性及外消旋性 β -胺基酸的方法。可在 "Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids", Juaristi, Eusebio; Editor. USA, 1997, Wiley-VCH, New York, N.Y. 中發現這些方法。

以下所述之方法係例證可用於製備這些化合物的方法，但不是限制其範圍。

方法 A



根據 Lazar 等人之 Synth. Commun, 1998, 28(2), 219-224 之步驟，將在醇系溶劑中(如乙醇)的式 1 化合物在丙二酸及醋酸鉍的存在下加熱至回流，可以製備式 1A 化合物。使用那些熟悉本技藝的人熟知的方法，可自市售物質製備式 1 之醛。

可由以上的方法製得的化合物包括如下(但不限於此)

:

3-胺基-6-環丙基-5-甲基己酸；

3-胺基-6-環丁基-5-甲基己酸；

3-胺基-6-環戊基-5-甲基己酸；

3-胺基-6-環己基-5-甲基己酸；

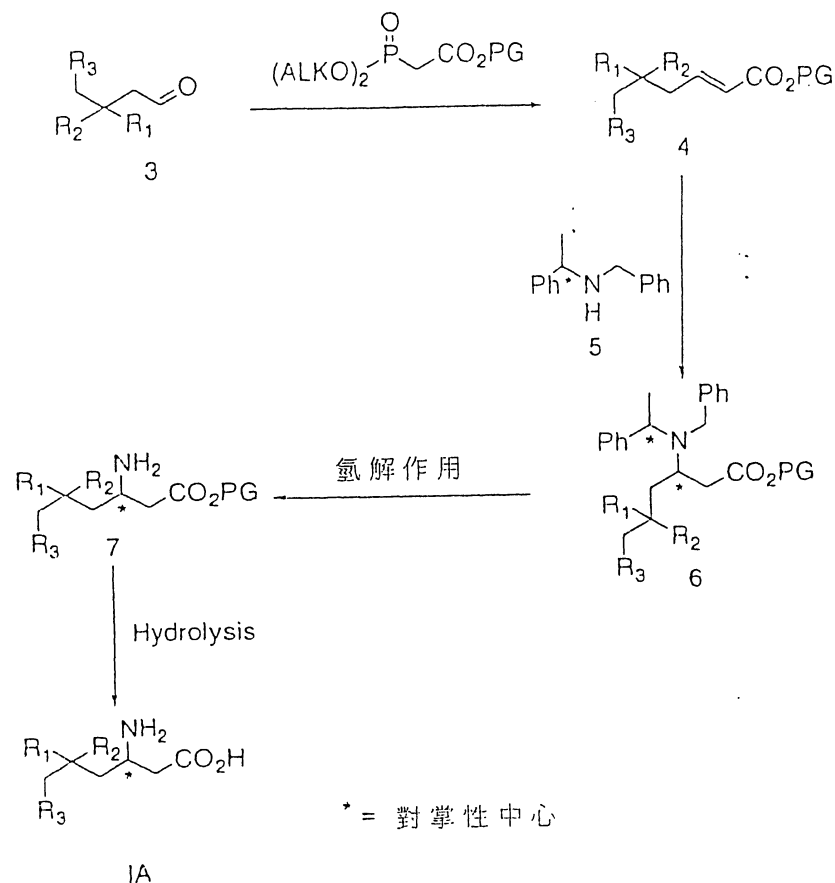
3-胺基-7-環丙基-5-甲基庚酸；

(39)

- 3-胺基-7-環丁基-5-甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環戊基-5-甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環己基-5-甲基庚酸；
- 3-胺基-8-環丙基-5-甲基辛酸；
- 3-胺基-8-環丁基-5-甲基辛酸；
- 3-胺基-8-環戊基-5-甲基辛酸；
- 3-胺基-8-環己基-5-甲基辛酸；
- 3-胺基-6-環丙基-5,5-二甲基己酸；
- 3-胺基-6-環丁基-5,5-二甲基己酸；
- 3-胺基-6-環戊基-5,5-二甲基己酸；
- 3-胺基-6-環己基-5,5-二甲基己酸；
- 3-胺基-7-環丙基-5,5-二甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環丁基-5,5-二甲基庚酸；
- 3-胺基-7-環戊基-5,5-二甲基庚酸；及
- 3-胺基-7-環己基-5,5-二甲基庚酸。

(40)

方法 B



如以上例證之方法 B，已在先前說明以用於 α, β -不飽和系統之對掌性胺加成作用作為 β -胺基酸之合成途徑 (參考例如 S. G. Davies 等人之 J. Chem. Soc. Chem. Commun, 1153, 1993; S. G. Davies, Synlett, 1994, 117; Ishikawa 等人之 Synlett, 1998, 1291; Hawkins, J. Org. Chem., 1985, 51, 2820)。參閱以上的方法 B，可自對應之式 7 化合物製備式 IA 化合物，其中 PG 代表適合的酯保護基，使用那些熟悉本技藝的人熟知的條件，可將其以水解或氫解作用除去 (關於適合的保護基形成作用及除去作

(41)

用的詳細說明，參考 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts., “Protective Groups in Organic Synthesis”, Wiley, 1991)。

例如，該反應可在水解條件下及在從約室溫下至約反應混合物回流溫度之溫度下(以在回流溫度下較佳)以適當的酸(如氫氟酸或硫酸)處理方式進行，或在從約室溫下至約回流溫度之溫度下(以在約室溫下較佳)以適當的無機鹼(如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰，以氫氧化鈉較佳)處理方式進行。以在回流溫度下使用氫氟酸進行該反應較佳。

但是，當 PG 係特丁基時，則反應在三氟醋酸(TFA)中進行較佳。當 PG 係鹼性基時，則可以使用那些熟悉本技藝的人熟知的方法(例如，使用氫氧化鈉或鉀)在鹼性條件下進行水解作用。

使用那些熟悉本技藝的人熟知的氫解條件，可自對應之式 6 化合物製備式 7 化合物。例如，可在氫氣下(介於約 1 至 5 大氣壓之間)以在溶劑中的鈀金屬觸媒(如例如在碳上的氫氧化鈀或在碳上的鈀)或雷氏(Raney)鎳處理方式進行該反應，以得到預期的式 7 化合物。以在約 1 大氣壓的氫氣下使用在乙醇中在碳上的鈀進行反應較佳。

在溶劑中(如乙醚，或以四氫呋喃(THF)較佳)及在從約 -80°C 至約 25°C 之溫度下以適當的鹼(二異丙基醯胺鋰、正丁基鋰或雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰或鉀)處理及接著加入適當的式 4 化合物之後，以適當的胺(如(R)-(+)-N-苯甲基- α -甲基苯甲胺、(S)-(-)-N-苯甲基- α -甲基苯甲胺)處理對應之式 4 化合物，可以製備式 6 化合物。將以胺之

(42)

氮的化學計量決定最終產物之氮的化學計量。根據 Bull, Steven D.; Davies, Stephen G. 及 Smith, Andrew D, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 22, 2931-2938 所述之方法，在約 -78°C 之溫度下以在四氫呋喃中的正丁基鋰的去質子化之後，使用 (R)-(+)-N-苯甲基- α -甲基苯甲胺及 (S)-(-)-N-苯甲基- α -甲基苯甲胺的任何一個進行該反應較佳。根據 Bull, Steven D.; Davies, Stephen G. 及 Smith, Andrew D, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 22, 2931-2938 所述之方法，在約 -78°C 之溫度下以在四氫呋喃中的正丁基鋰的去質子化之後，使用 (R)-(+)-N-苯甲基- α -甲基苯甲胺及 (S)-(-)-N-苯甲基- α -甲基苯甲胺的任何一個進行該反應較佳。

在溶劑中(如醚或 THF)及在適合的鹼(如氫化鈉、二異丙基醯胺鋰或三乙胺及氯化鋰或溴化鋰的其中之一)存在下以適當的磷酸酯處理，可自對應之式 3 化合物製備式 4 化合物。將式 3 化合物與磷酸酯(ALK=甲基、乙基、異丙基、苯甲基或類似物)在約室溫下及在四氫呋喃中的溴化鋰和三乙胺的存在下反應較佳。使用那些熟悉本技藝的人熟知的方法，可自市售物質製備式 3 化合物。應認知的是式 3 化合物可以具有一或多個立體生成中心。使用以上所述之方法，可以製備具有特殊的立體化學組態之化合物。

可以該方法製得的化合物包括如下(但不限於此)：

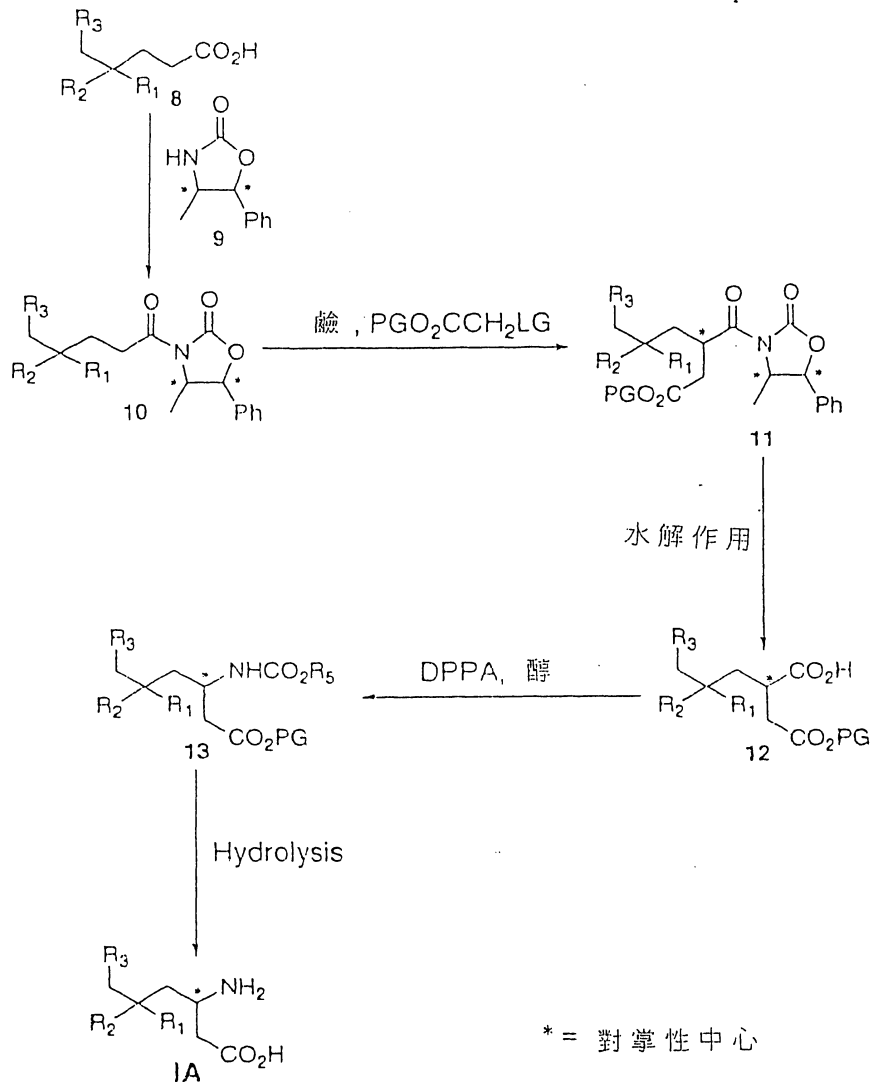
(3S,5R)-3-胺基-6-環丙基-5-甲基己酸；

(43)

(3 S, 5 R)-3-胺基-6-環丁基-5-甲基己酸 ;
(3 S, 5 R)-3-胺基-6-環戊基-5-甲基己酸 ;
(3 S, 5 R)-3-胺基-6-環己基-5-甲基己酸 ;
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-環丙基-5-甲基辛酸 ;
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-環丁基-5-甲基辛酸 ;
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-環戊基-5-甲基辛酸 ;
(3 S, 5 R)-3-胺基-8-環己基-5-甲基辛酸 ;
(3 S, 5 S)-3-胺基-6-環丙基-5-甲基己酸 ;
(3 S, 5 S)-3-胺基-6-環丁基-5-甲基己酸 ;
(3 S, 5 S)-3-胺基-6-環戊基-5-甲基己酸 ;
(3 S, 5 S)-3-胺基-6-環己基-5-甲基己酸 ;
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-環丙基-5-甲基辛酸 ;
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-環丁基-5-甲基辛酸 ;
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-環戊基-5-甲基辛酸 ;
(3 S, 5 S)-3-胺基-8-環己基-5-甲基辛酸 ;
(3 S)-3-胺基-6-環丙基-5,5-二甲基己酸 ;
(3 S)-3-胺基-6-環丁基-5,5-二甲基己酸 ;
(3 S)-3-胺基-6-環戊基-5,5-二甲基己酸 ;
(3 S)-3-胺基-6-環己基-5,5-二甲基己酸 ;
(3 S)-3-胺基-7-環丙基-5,5-二甲基庚酸 ;
(3 S)-3-胺基-7-環丁基-5,5-二甲基庚酸 ;
(3 S)-3-胺基-7-環戊基-5,5-二甲基庚酸 ; 及
(3 S)-3-胺基-7-環己基-5,5-二甲基庚酸 。

(44)

方法 C



已在先前說明以醯亞胺(如那些式 10)供應對掌性丁二酸酯類似物(如那些式 11)的二立體烷基化作用作為製備 β -胺基酸之途徑(參考例如 Evans 等人之 *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 6411; Sibi 及 Deshpande, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 2000, 1416; Arvanitis 等人之 *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1998, 521)。

(45)

在溶劑中(如例如四氫呋喃、醚及類似物)及以有機金屬鹼(如例如二異丙基醯胺鋰或雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰或雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉及類似物)經適當衍生之酯(PG係如以上之定義, LG=Br或I或Cl)(如例如溴基醋酸特丁酯、溴基醋酸苯甲酯)的存在下,可自結構10之化合物製備結構11之化合物。可在 -78°C 下使用在四氫呋喃中的雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉及在 -78°C 至 -30°C 下以溴基醋酸特丁酯處理所得陰離子中間物的方式進行反應。

在從約 0°C 至約室溫之溫度下及在溶劑中(如水或THF)的氫氧化鋰和過氧化氫的存在下水解對應之式11化合物,可以製備式12化合物。根據文獻所述之方法(參考Yuen P-W., Kanter G. D., Taylor C. P.及Vartanian M. G.之Bioorganic and Medicinal Chem. Lett., 1994; 4(6):823-826),以在 0°C 下及使用在水性四氫呋喃中的過氧化氫和氫氧化鋰進行該反應較佳。

在從約 50°C 至約反應混合物回流溫度之溫度下及在適合的溶劑中(如甲苯、苯或THF)中的適合的醇(如特丁醇、苯甲醇或對-甲氧基苯甲醇)存在下處理式12化合物,以產生對應之式13化合物,其中 R_5 係甲基、乙基、特丁基、苯甲基或對-甲氧基苯甲基。 R_5 係憑所選用之醇而定。以在回流條件下在對-甲氧基苯甲醇的存在下使用甲苯溶劑進行該反應較佳。

使用那些熟悉本技藝的人熟知的條件,可將式13化合物以水解或氫解作用轉化成預期的式1A化合物(關於適

(46)

合的保護基形成作用及除去作用的詳細說明，參考 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts., "Protective groups in organic synthesis", Wiley, 1991)。例如，該反應可在水解條件下及在從約室溫下至約反應混合物回流溫度之溫度下(以在回流溫度下較佳)以適當的酸(如氫氟酸或硫酸)處理方式進行，或在從約室溫下至約回流溫度之溫度下(以在約室溫下較佳)以適當的無機鹼(如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰，以氫氧化鈉較佳)處理方式進行。以在回流溫度下使用氫氟酸進行該反應較佳。但是，當 PG 係特丁基時，則反應在三氟醋酸(TFA)中進行較佳。當 PG 係鹼性基時，則可以使用那些熟悉本技藝的人熟知的方法(例如，使用氫氧化鈉或鉀)在鹼性條件下進行水解作用。

在醚溶劑中(如 THF)及在三甲基乙醯氨的存在下以胺鹼(如三乙胺)處理對應之式 8 化合物，並接著當場以式 9 之對掌性噁唑啉酮處理以該反應形成的中間物，可以製備式 10 化合物。可在該方法中使用的其它噁唑啉酮實例係：
 (4S)-(-)-4-異丙基-2-噁唑啉酮、(S)-(-)-4-苯甲基-2-噁唑啉酮、(4S,5R)-(-)-4-甲基-5-苯基-2-噁唑啉酮、(R)-(+)-4-苯甲基-2-噁唑啉酮、(S)-(+)-4-苯甲基-2-噁唑啉酮、(R)-(-)-4-苯基-2-噁唑啉酮、(R)-4-異丙基-2-噁唑啉酮和(4R,5S)-(+)-4-甲基-5-苯基-2-噁唑啉酮及氫化鋰。根據文獻步驟(參考 Ho G-J.及 Mathre D. J., J. Org. Chem., 1995; 60:2271-2273)，在約 -20°C 下以在四氫呋喃的三甲基乙醯氨和三乙胺處理式 8 之酸，接著在約室溫下以式 9 之噁唑

(47)

啉酮和氯化鋰處理以該反應形成的中間物的方式進行該反應較佳。

另一選擇係在溶劑中(如二氯甲烷)及在二甲基甲醯胺(DMF)的存在下以草醯氯處理對應之式 8 化合物衍生之醯基氯處理對應之式 9 化合物，可以製備式 10 化合物。使用那些熟悉本技藝的人熟知的方法，可自市售物質製備式 8 之酸。這些酸可以具有一或多個對掌性中心。以本申請案的實例 1、2 及 3 說明香茅溴和香茅醇在這些酸的合成作用中的應用。

可由以上的方法 C 製得的化合物包括如下(但不限於此)：

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基庚酸；

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸；

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基壬酸；

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基癸酸；

(3S,5S)-3-胺基-5-甲基庚酸；

(3S,5S)-3-胺基-5-甲基辛酸；

(3S,5S)-3-胺基-5-甲基壬酸；

(3S,5S)-3-胺基-5-甲基癸酸；

(3S)-3-胺基-5,5-二甲基庚酸；

(3S)-3-胺基-5,5-二甲基辛酸；

(3S)-3-胺基-5,5-二甲基壬酸；

(3S)-3-胺基-5,5-二甲基癸酸；

(3S,5R)-3-胺基-7-環丙基-5-甲基庚酸；

(48)

(3S,5R)-3-胺基-7-環丁基-5-甲基庚酸；

(3S,5R)-3-胺基-7-環戊基-5-甲基庚酸；

(3S,5R)-3-胺基-7-環己基-5-甲基癸酸；

(3S,5S)-3-胺基-7-環丙基-5-甲基庚酸；

(3S,5S)-3-胺基-7-環丁基-5-甲基庚酸；

(3S,5S)-3-胺基-7-環戊基-5-甲基庚酸；及

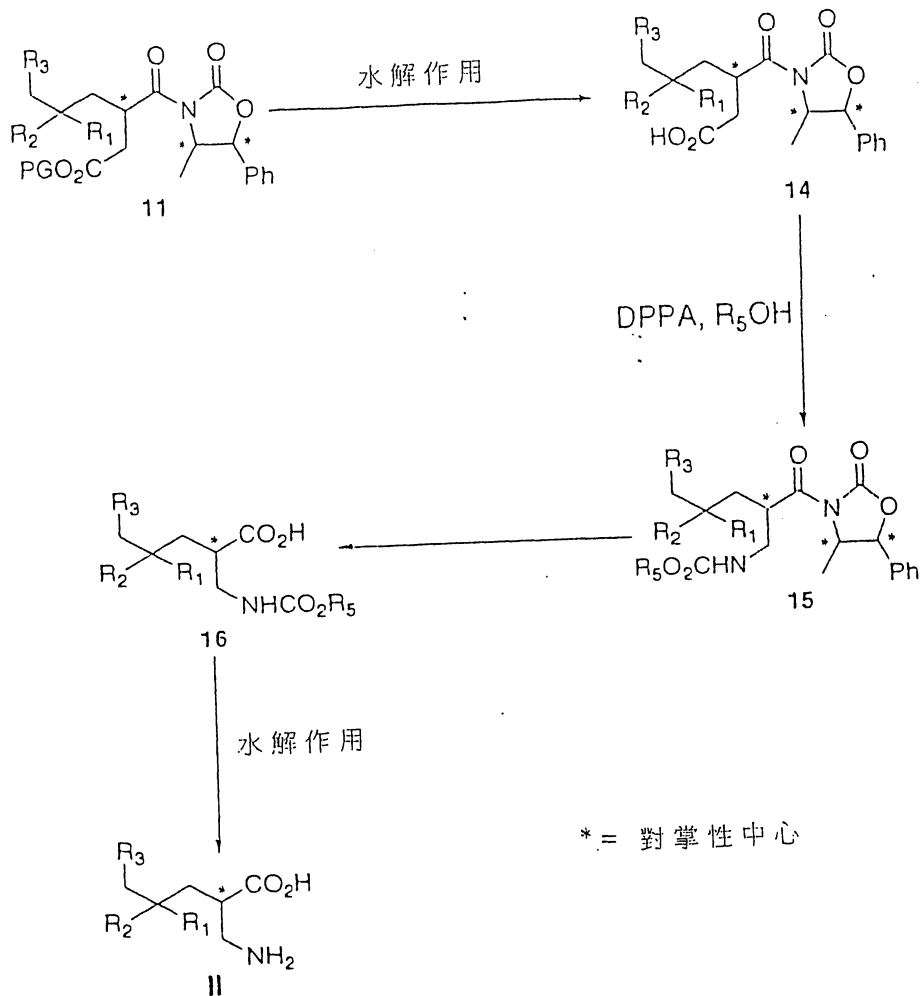
(3S,5S)-3-胺基-7-環己基-5-甲基癸酸。

另一選擇係參閱以下的反應流程(方法 D)，可以適當的酸(例如，當使用特丁基酯時，則以三氟醋酸(TFA))處理式 11 化合物，以產生對應之式 14 化合物，接著可將其加以柯提斯(Curtius)重組作用(其中 R_5 係如以上之定義)，以產生對應之式 15 化合物(關於該途徑的說明，參考 Arvanitis 等人之 *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1998, 521)。以醯亞胺基(產生對應之式 16 化合物)及胺基甲酸酯基進一步的水解作用得到預期的式 II 之 β -胺基酸。

如以上所述之式 11 化合物成爲式 12 化合物之轉化作用，可自化合物 15 衍生化合物 16。經由以強酸(如氫氯酸或類似物)或強鹼(如氫氧化鈉或鉀)的處理，或如果 R_5 係苯甲基或對-甲氧基苯甲基時，則經由在氫氣下使用在乙醇或 THF 中在碳上的鈀之 hydrogenolytic 條件的處理，可自對應之式 16 化合物製備式 17 化合物。在本申請案的實例 4 說明保存在式 11 化合物中關於對掌性中心的化學計量(其也出現在式 II 產物中)之該途徑。

(49)

方法 D



可由該方法製得的化合物包括如下(但不限於此)：

- (2R, 4R)-2-胺基甲基-4-甲基己酸；
- (2R, 4R)-2-胺基甲基-4-甲基庚酸；
- (2R, 4R)-2-胺基甲基-4-甲基辛酸；
- (2R, 4R)-2-胺基甲基-4-甲基壬酸；
- (2R, 4R)-2-胺基甲基-4-甲基癸酸；
- (2R, 4S)-2-胺基甲基-4-甲基己酸；

(50)

(2R, 4S)-2-胺基甲基-4-甲基庚酸；

(2R, 4S)-2-胺基甲基-4-甲基辛酸；

(2R, 4S)-2-胺基甲基-4-甲基壬酸；

(2R, 4S)-2-胺基甲基-4-甲基癸酸；

(2R, 4S)-2-胺基甲基-6-環丙基-4-甲基己酸；

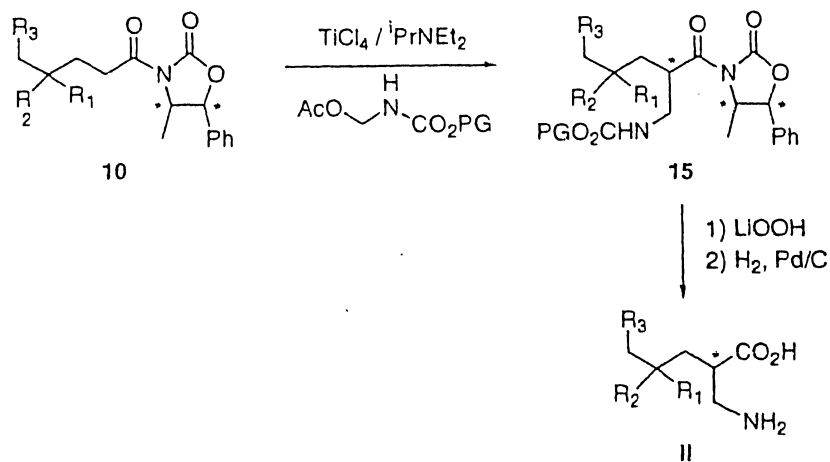
(2R, 4S)-2-胺基甲基-6-環丁基-4-甲基己酸；

(2R, 4S)-2-胺基甲基-6-環戊基-4-甲基己酸；及

(2R, 4S)-2-胺基甲基-6-環己基-4-甲基己酸；

其它合成可用於製備本發明化合物的以 α -取代之 β -胺基酸的另一選擇途徑包括那些以 Juaristi 等人之 *Tetrahedron Asymm.*, 7, (8), 1996, 2233 及 Seebach 等人之 *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 335 或以 Arvanitis 等人之 *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1998, 521 所述之途徑，如以下的方法 E 所示：

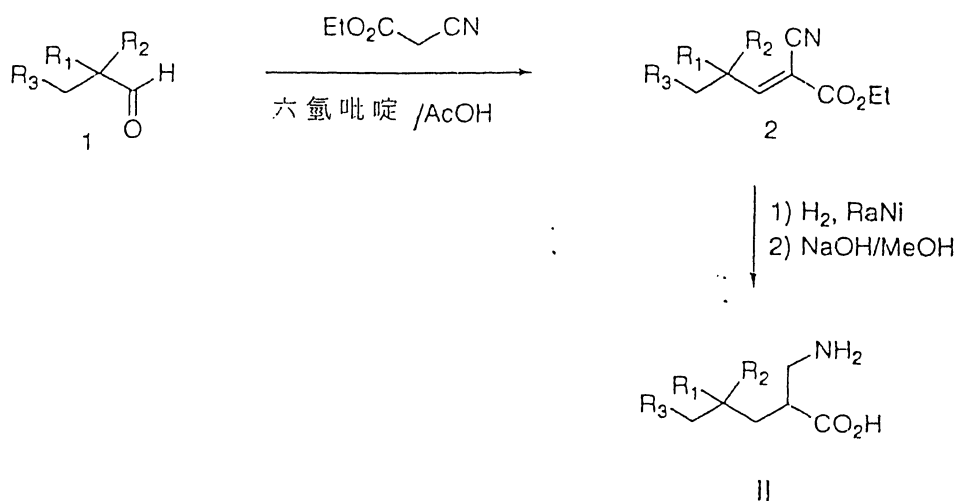
方法 E



(51)

以下的方法 F 例證製備式 II 化合物之另一選擇方法。

方法 F



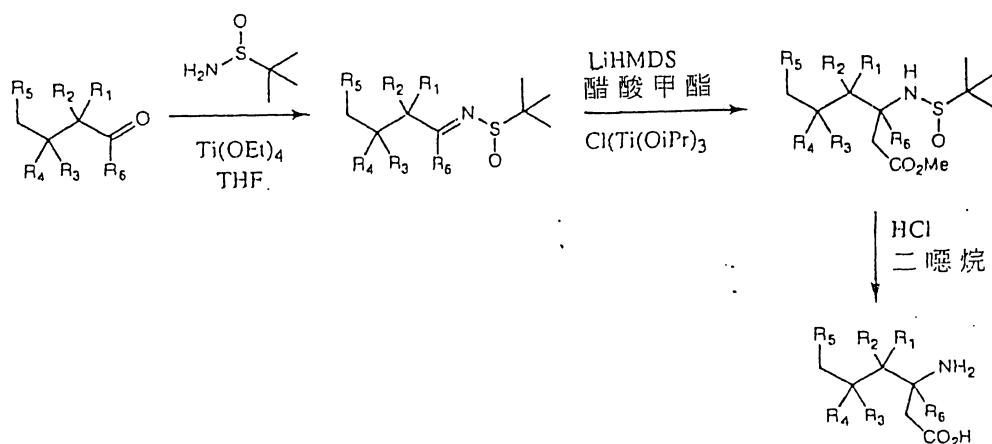
根據 Hoffmann-La Roche (FR1377736 19641106) 所揭示之步驟，可自式 2 之不飽和氰基酯以還原作用及水解作用製備式 3 化合物。經由醛 1 與氰基醋酸酯之諾維納吉爾 (Knoevenagel) 濃縮作用依次可以製備氰基酯 2 (例如，Paine, J. B.; Woodward, R. B.; Dolphin, D., J. Org. Chem. 1976, 41, 2826)。以那些熟悉本技藝的人已知的方法，可自市售物質製備式 1 之醛。

使用類似於那些熟悉本技藝的人明白的那些方法 F 的步驟可以製備式 III 及 IV 化合物。在合成式 III 化合物時，原料應該係類似於方法 F 中的式 I 化合物，但是將附著於式 1 之羰基上的氫以甲基置換。

(52)

已在先前說明以對掌性亞胺供應 β -胺基酸之應用(參考例如 Tang, T. P. Ellman, J. A. J. Org. Chem. 1999, 64, 12-13)。

方法 G



在以上流程中的最後步驟係磺醯胺及酯基兩者之水解作用。通常使用在溶劑中(如水或二噁烷或水與二噁烷之混合物)的強酸(如氫氯酸、氫溴酸或硫酸)在從約 20°C 至約 50°C 之溫度下(以在約室溫下較佳)進行該反應。

可以使用那些熟悉本技藝的人明白的以上所述之反應的組合完成未在以上的實驗段落中特別說明的本發明化合物的製備作用。

在每一個以上所討論或例證之反應中，壓力不重要，除非有其它另外的指定。通常可以接受從約 0.5 至約 5 大氣壓之壓力，並認為室壓(即約 1 大氣壓)係方便的要素。

可將在以上的反應流程所示之式 I 化合物和 A 組化合

(54)

Sensitive Method For Measuring Thermal Nociception In Cutaneous Hyperalgesia”, *Pain*. 32:77-88, 1988)及憂慮症 (Vogel JR, Beer B 及 Clody DE, “A Simple And Reliable Conflict Procedure For Testing Anti-Anxiety Agents”, *Psychopharmacologia* 21:1-7, 1971)之動物模式中測定本發明化合物的活體內活性。

可將本發明的化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類經由或口服、非經腸(如皮下、靜脈內、肌肉內、胸骨內及灌入技術)、經直腸、頰內或鼻內路徑投藥。

可將本發明的新穎化合物以任何以上指定的路徑單獨或與在醫藥上可接受之載體或稀釋劑組合投藥，並可以單次或多次服用量進行這種投藥。更特別的是可將本發明的新穎治療劑以各種廣泛不同的劑型投藥，即可將彼與各種在醫藥上可接受之惰性載體組合成藥片、膠囊、錠劑、片劑、硬糖錠、栓劑、果凍、凝膠、糊膏、軟膏、水性懸浮液、注射溶液、醃劑、糖漿及類似劑型。這些載體包括固體稀釋劑或填充劑、無菌水性介質及各種無毒性有機溶劑。而且，可將口服醫藥組成物加入適合的甜味及/或香味。通常本發明的新穎化合物對在醫藥上可接受之載體之重量比係在從約 1:6 至約 2:1 之範圍內，並以從約 1:4 至約 1:1 較佳。

關於口服投藥，可以一起使用包括各種賦形劑(如微結晶纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣及甘胺酸)與各種崩散劑(如澱粉，並以玉米、馬鈴薯或樹薯澱粉較佳)

(55)

、藻酸和特定的複合矽酸鹽、粒化結合劑(如聚乙烯環吡啶酮、蔗糖、白明膠及阿拉伯膠)。此外，潤滑劑(如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉)對製錠目的而言常常非常有用。可將類似型式之固體組成物作為膠囊中的填充劑使用，就此而論，較佳的物質也包括乳糖或牛奶糖與高分子量聚乙二醇。在希望將水性懸浮液及/或酞劑以口服投藥時，則可將活性成份與各種甜味劑或調味劑、著色劑或染料，以及若必要時也與乳化劑及/或懸浮劑和稀釋劑(如水、乙醇、丙二醇、甘油及各種彼之組合物)一起組合。

關於非經腸投藥，可以使用在或芝麻油或花生油中，或在水性丙二醇中的本發明化合物的水溶液。若必要時，應將水溶劑經適合的方式緩衝(以大於 8 之 pH 較佳)，並將液體稀釋劑成為等滲液。這些水溶液適合於經靜脈注射的目的。油性水溶液適合於關節內、肌肉內及皮下注射的目的。以那些熟悉本技藝的人熟知的標準醫藥技術可輕易在無菌條件下完成所有這些溶液的製備作用。

關於鼻內投藥或吸入投藥，方便將本發明的新穎化合物以來自病患推進或泵抽之泵噴霧容器之溶液或懸浮液形式輸送，或以來自使用適合的推進劑(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它適合的氣體)之加壓容器或霧化器之氣霧形式輸送。在加壓之氣膠案例中，以提供輸送以儀表計量的量之閥可以測定劑量單位。加壓容器或霧化器可以包括活性化合物之溶液或懸浮液。，例如，使用乙醇與推進劑之混合物作為溶劑，

(56)

其可以另外包括潤滑劑(例如，花椒聚糖三油酸酯)。可以調配在吸入器或吹入器中使用包括本發明的化合物與適合的粉劑鹼(如乳糖或澱粉)之散劑混合物的膠囊或匣(以例如白明膠製得的)。用於治療在平均的成人中以上所提及之病況的本發明活性化合物之調配物的分配以使得每一次以儀表計量的氣霧服用量或”吹嘆量”包括從 20 微克至 1000 微克之活性化合物較佳。全天的氣霧服用量係在從 100 微克至 10 毫克之範圍內。可以每天投藥數次，例如，2、3、4 或 8 次，每次提供例如 1、2 或 3 次服用量。

可將本發明的化合物製備成各種廣泛的口服及非經腸劑型及以該劑型投藥。因此，可將本發明的化合物以注射投藥，即以經靜脈內、肌肉內、內皮、皮下、十二指腸內或腹膜內。也可將本發明的化合物以吸入投藥，例如，以經鼻內。此外，也可將本發明的化合物經皮膚投藥。那些熟悉本技藝的人明白以下的劑型可以包含或以式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 或 IV 化合物或這些化合物對應之醫藥上可接受之鹽類作為活性組份。

為了以本發明的化合物製備醫藥組成物，故在醫藥上可接受之載體可以或係固體或液體。固體劑型製劑包括粉劑、藥片、藥丸、膠囊、醃劑、栓劑及分散顆粒。固體載體可以係一或多種也當作稀釋劑、調味劑、結合劑、保存劑、藥片、崩散劑或包膠物質之物質。在粉劑中，載體係在與細碎的活性組份之混合物中的細碎固體。在藥片中，將活性組份與具有必要的結合特性之載體以適合的比例混

(57)

合及壓進成預期的形狀和尺寸。

粉劑及藥片以包括從 5 或 10 至約 70 重量%之活性化合物。適合的載體係碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、白明交、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔融蠟、椰子油及類似物。希望以“製劑”術語包括活性化合物與作為載體之包膠物質之調配物，以提供以載體圍繞其中具有或不具有其它載體之活性組份的膠囊，因此使載體與活性組份締結。同樣包括醃劑及錠劑。可以使用藥片、粉劑、膠囊、藥丸、醃劑及錠劑作為適合於口服投藥之固體劑型。

為了製備栓劑，先將低熔融蠟(如脂肪酸甘油酯或椰子油之混合物)熔融及將活性組份以攪拌均勻分散在其中。接著將熔融之均勻混合物倒入尺寸合宜的模型中，允許冷卻及因此固化。

液體劑型製劑包括溶液、懸浮液及乳液，例如，水或水丙二醇溶液。可以調配在溶液中及在水性丙二醇溶液中的非經腸注射液體製劑。將活性組份溶解在水中及加入若需要適合的著色劑、香料、安定劑及增稠劑，可以製備適用於口服之水溶液。以黏性物質(如天然或合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其它熟知的懸浮劑)分散在水中的細碎的活性組份，可以製得適用於口服之水懸浮液。

也包括希望在使用之前立即轉化成用於口服投藥之液體劑型製劑之固體劑型製劑。這些液體劑型包括溶液、懸

(58)

浮液及乳液。這些製劑可以包括除了活性組份之外的著色劑、香料、安定劑、緩衝劑、人工及天然甜味劑、分散劑、增稠劑、溶解劑及類似物。

醫藥製劑係以單位劑型較佳。在這些劑型中，可將製劑再分成包括適當的活性組份量之單位劑型。單位劑型可以係經包裝之製劑，包裝包括分開的製劑量，如在小瓶或安瓶中的小包藥片、膠囊及粉劑。單位劑型也可以係膠囊、藥片、酏劑或錠劑本身或其可以係適當數量的任何這些包裝劑型。

在單位劑量製劑中的活性組份量係根據特殊的應用及活性組份效力可從 0.01 毫克改變或調整至 1 公克。在醫學應用中，可將藥物每天投藥 3 次，例如，100 至 300 毫克之膠囊。若需要時，組成物也可以包括其它可相容之治療劑。在治療應用中，將在本發明的醫藥法中使用的化合物以每天約 0.1 毫克至約 1 公克之初劑量投藥。但是，劑量可憑病患的需要、欲治療之病況嚴重性及使用的化合物而改變。適合於特殊情況的劑量測定係在本技藝的技術範圍內。通常以較小的劑量(小於適宜的化合物劑量)開始治療。然後以較小的增量增加劑量，直到在該環境下達成適宜的效果為止。為了方便起見，若需要時，可將總日劑量在一天之內分成數份及投藥。

以下的實例係例證本發明化合物的製備作用。不是意味以彼限制本發明的範圍。熔點未經校正。以每百萬計之份量報告 NMR 數據，並以樣品溶劑之氘鎖閉信號做參考

(59)

實例

實例 1. (3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸鹽酸

(R)-2,6-二甲基壬-2-烯。將 LiCl(4.3 公克)加入在 0°C 下在 THF(800 毫升)中的 (S)-香茅溴(50 公克, 0.228 莫耳)中, 接著加入 CuCl₂(6.8 公克)。在 30 分鐘之後, 加入甲基氯化鎂(152 毫升, 在 THF 中的 3 克分子量溶液, Aldrich), 並將溶液溫熱至室溫。在 10 小時之後, 將溶液冷卻至 0°C, 並小心加入氯化銨飽和水溶液。將所得兩層分開及將水相以醚萃取。將合併的有機相乾燥(MgSO₄)及濃縮, 以得到(R)-2,6-二甲基壬-2-烯。32.6 公克; 93%。使用未進一步純化之該產物。¹H NMR(400MHz, 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(100Hz; 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-甲基庚酸。將在 H₂SO₄(33 毫升)/H₂O(146 毫升)中的 CrO₃(39 公克, 0.39 莫耳)經 50 分鐘加入在丙酮(433 毫升)中的 (R)-2,6-二甲基壬-2-烯(20 公克, 0.13 莫耳)中。在 6 小時之後, 加入更多在 H₂SO₄(22 毫升)/H₂O(100 毫升)中的 CrO₃ 量(26 公克, 0.26 莫耳)。在 12 小時之後, 將溶液以食鹽水稀釋及將溶液以醚萃取。將合併的有機相乾燥(MgSO₄)及濃縮。以閃蒸色層分離法(6:1 至 2:1 之己

(60)

烷/EtOAc 梯度)得到成爲油之(R)-4-甲基庚酸。12.1 公克；65%。MS, m/z (相對強度): 143[M-H, 100%]; ^1H NMR (400MHz, 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-甲基-3-((R)-4-甲基庚醯基)-5-苯基噁唑啉-2-酮。將三甲基乙醯氨(20 公克, 0.17 莫耳)加入在 0°C 下在 THF(500 毫升)中的(R)-4-甲基庚酸(19 公克, 0.132 莫耳)及三乙胺(49.9 公克, 0.494 莫耳)中。在 1 小時之後, 加入 LiCl(7.1 公克, 0.17 莫耳)及接著加入(4R,5S)-(+)-4-甲基-5-苯基-2-噁唑啉-2-酮(3)(30 公克, 0.17 莫耳)。將混合物溫熱至室溫, 並在 16 小時之後, 以過濾除去過濾物及將溶液在減壓下濃縮。以閃蒸色層分離法(7:1 之己烷/EtOAc)得到成爲油之(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基庚醯基)-5-苯基噁唑啉-2-酮。31.5 公克; 79%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5.5$ (在 CHCl_3 中的 c_1)。MS, m/z (相對強度): 304[M+H, 100%]; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.4-7.2(m, 5H), 5.6(d, $J=7.32\text{Hz}$, 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(s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, 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-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-酮基-5-苯基噁唑啉-3-羰基)辛酸特丁酯。將雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉

(61)

(48 毫升，在 THF 中的 1 克分子量溶液)加入在 -50°C 下在 THF(200 毫升)中的 (4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基庚醯基)-5-苯基噁唑啉-2-酮(12.1 公克，0.04 莫耳)中。在 30 分鐘之後，加入溴基醋酸特丁酯(15.6 公克，0.08 莫耳)。將溶液在 -50°C 下攪拌 4 小時及接著溫熱至室溫。在 16 小時之後，加入氯化銨飽和水溶液，並將兩層分開。將水相以醚萃取，並將合併的有機相乾燥(MgSO_4)及濃縮。以閃蒸色層分離法(9:1 之己烷/EtOAc)得到成爲白色固體之(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-酮基-5-苯基噁唑啉-3-羰基)辛酸特丁酯。12 公克；72%。 $[\alpha]_{\text{D}}=+30.2$ (在 CHCl_3 中的 c1)。 ^{13}C NMR (100MHz; 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-甲戊基)丁二酸 4-特丁酯。將 LiOH(51.2 毫升，0.8 克分子量溶液)與 H_2O_2 (14.6 毫升，30%溶液)之預混合溶液加入在 0°C 下在 H_2O (73 毫升)及 THF(244 毫升)中的(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-酮基-5-苯基噁唑啉-3-羰基)辛酸特丁酯(10.8 公克，0.025 莫耳)中。在 4 小時之後，加入更多 12.8 毫升 LiOH(0.8 克分子量溶液)及 3.65 毫升 H_2O_2 (30%溶液)。在 30 分鐘之後，加入亞硫酸氫鈉(7 公克)、亞硫酸鈉(13 公克)及水(60 毫升)，接著加入己烷(100 毫升)及醚(100 毫升)。將兩層分開及將水層以醚萃取。將合併的有機相濃縮成油，將其溶解在庚烷(300 毫升)中。將所得固體過濾，並將過濾物乾燥

(62)

(MgSO₄)及濃縮，以供應(S)-2-((R)-2-甲戊基)丁二酸 4-特丁酯(6 公克，93%)，立即使用未進一步純化之該產物。MS, m/z (相對強度): 257[M+H, 100%]。

(3S,5R)-3-苯甲氧基羰基胺基-5-甲基辛酸特丁酯。將在甲苯(200 毫升)中的(S)-2-((R)-2-甲戊基)丁二酸 4-特丁酯(6.0 公克，23.22 毫莫耳)及三乙胺(3.64 毫升，36.19 毫莫耳)之溶液以二苯基磷酸疊氮化物(5.0 毫升，23.22 毫莫耳)處理及在室溫下攪拌 0.5 小時。在接著將反應混合物在回流下加熱 3 小時及短暫冷卻之後，加入苯甲醇(7.2 毫升，69.7 毫莫耳)及將溶液再加熱 3 小時。在允許反應混合物冷卻之後，將其以乙醚(200 毫升)稀釋，並將合併的有機層以飽和 NaHCO₃ 及食鹽水連續清洗，並乾燥(Na₂SO₄)。將濃縮的有機組份以 8:1 之己烷：醋酸乙酯分離之色層分離法(MPLC)純化，以提供(3S,5R)-3-苯甲氧基羰基胺基-5-甲基辛酸特丁酯(6.4 公克，75.8%)。MS: M+1: 364.2, 308.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83(t, 3H, J=6.59Hz), 0.87(d, 3H, J=6.59Hz), 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)及 7.24-7.32(m, 5H)ppm。

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸特丁酯。將在 THF(50 毫升)中的(3S,5R)-3-苯甲氧基羰基胺基-5-甲基辛酸特丁酯(2.14 公克，5.88 毫莫耳)之溶液以 Pd/C(0.2 公克)及 H₂ 在 50 磅/平方英吋下處理 2 小時。接著將反應混合物過濾及在真空中濃縮成油，以得到定量產量之(3S,5R)-3-胺基-5-

(63)

甲基辛酸特丁酯。MS: M+1: 230.2, 174.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.86(重疊 t 及 d, 6H), 1.13-1.40(m, 6H), 1.44(s, 9H), 1.60(m, 1H), 2.31(dd, 1H, J=7.81 及 15.86Hz), 2.38(dd, 1H, J=5.13 及 15.86Hz), 3.31(m, 1H)及 3.45(br s, 2H)ppm。

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸鹽酸。將在 6 當量 HCl(100 毫升)中的 (3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸特丁酯 (2.59 公克, 11.3 毫莫耳)之漿液在回流下加熱 18 小時, 冷卻及經 C 鹽過濾。將過濾物在真空中濃縮成 25 毫升, 並收集及乾燥所得晶體, 以提供 (3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸鹽酸, 熔點 142.5-142.7°C (1.2 公克, 50.56%)。自過濾物獲得第二次收成物 (0.91 公克)。以分析計算出 C₉H₁₉NO₂.HCl: C: 51.55, H: 9.61, N: 6.68, Cl: 16.91。實驗值: C: 51.69, H: 9.72, N: 6.56, Cl: 16.63。MS: M+1: 174.1。¹H NMR (CD₃OD) δ 0.89(t, 3H, J=7.32Hz), 0.92(d, 3H, J=6.35Hz), 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 及 17.33Hz), 2.65(dd, 1H, J=4.64 及 17.32Hz)及 3.52(m, 1H)ppm。

實例 2. (3S,5R)-胺基-5-甲基庚酸

甲烷磺酸(S)-3,7-二甲基辛-6-烯酯。將在 CH₂Cl₂(200 毫升)中的甲烷磺醯氯(26 毫升, 0.329 莫耳)加入在 0°C 下在 CH₂Cl₂(800 毫升)中的(S)-(-)-香茅醇(42.8 公克, 0.274

(64)

莫耳)及三乙胺(91 毫升, 0.657 莫耳)中。在 0°C 下 2 小時之後, 將溶液以 1 當量 HCl 及接著以食鹽水清洗。將有機相乾燥(MgSO₄)及濃縮, 以供應成爲油之標題化合物(60.5 公克; 94%), 使用未進一步純化之該產物。MS: m/z (相對強度): 139[100%], 143[100%]。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 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=6.5Hz)。

(R)-2,6-二甲基辛-2-烯。將氫化鋰鋁(3.8 公克, 0.128 莫耳)加入在 0°C 下在 THF(1 公升)中的甲烷磺酸(S)-3,7-二甲基辛-6-烯酯(60 公克, 0.256 莫耳)中。在 7 小時之後, 加入更多 3.8 公克氫化鋰鋁及將溶液溫熱至室溫。在 18 小時之後, 加入更多 3.8 公克氫化鋰鋁。在再 21 小時之後, 將反應以 1 當量檸檬酸小心中止, 並將溶液再以食鹽水稀釋。將所得兩相分開, 並將有機相乾燥(MgSO₄)及濃縮, 以供應成爲油之標題化合物, 使用未進一步純化之該產物。MS: m/z (相對強度): 139[M+H, 100%]。

(R)-4-甲基己酸。利用類似於合成(R)-4-甲基庚酸之步驟得到成爲油之酸(9.3 公克, 56%)。IR(膜) 2963, 2931, 2877, 2675, 1107, 1461, 1414 公分⁻¹; MS, m/z (相對強度): 129[M-H, 100%]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.35(m, 2H), 1.66(m, 1H), 1.37(m, 4H), 1.29(m, 1H), 0.86(m, 6H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 181.02, 34.09, 32.12, 31.39, 29.29, 18.94, 11.44。

(65)

(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基己醯基)-5-苯基噁唑啉-2-酮。利用類似於合成(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基庚醯基)-5-苯基噁唑啉-2-酮之步驟得到成爲油之標題化合物(35.7公克, 95%)。MS, m/z (相對強度): 290[M+H, 100%]; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.4-7.25(m, 5H), 5.6(d, $J=7.32\text{Hz}$, 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 (100MHz, 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-甲基-3-[1-((4R,5S)-4-甲基-2-酮基-5-苯基噁唑啉-3-基)甲醯基]庚酸特丁酯。依照類似於製備(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-酮基-5-苯基噁唑啉-3-羰基)辛酸特丁酯之步驟得到成爲油之標題化合物(7.48公克, 31%)。IR(膜)2967, 2934, 1770, 1716, 1696, 1344, 1148, 1121, 1068, 1037, 947 公分^{-1} ; MS, m/z (相對強度): 178[100%], 169[100%]; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+21.6$ (在 CHCl_3 中的 c_1)。

(S)-2-((R)-2-甲丁基)丁二酸 4-特丁酯。將 LiOH(37毫升, 0.8克分子量溶液)與 H_2O_2 (10.57毫升, 30%溶液)之預混合溶液加入在 0°C 下在 H_2O (53毫升)及 THF(176毫升)中的(3S,5R)-5-甲基-3-[1-((4R,5S)-4-甲基-2-酮基-5-苯基噁唑啉-3-基)甲醯基]庚酸特丁酯(7.26公克, 0.018莫耳)中, 並將溶液溫熱至室溫。在 2 小時之後, 加入亞硫酸氫鈉(7公克)、亞硫酸鈉(13公克)及水(60毫升), 並將兩

(66)

層分開及將水層以醚萃取。將合併的有機相濃縮成油，將其溶解在庚烷(200 毫升)中。將所得固體過濾，並將過濾物乾燥(MgSO₄)及濃縮，以供應成爲油之標題化合物(4.4 公克)，使用未進一步純化之該產物，MS, m/z (相對強度): 243 [100%]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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-苯甲氧基羰基胺基-5-甲基庚酸特丁酯 - 如以上所述，以(S)-2-((R)-2-甲丁基)丁二酸 4-特丁酯開始製備該化合物，以得到成爲油之(3S,5R)-3-苯甲氧基羰基胺基-5-甲基庚酸特丁酯(73.3%產量)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.84(t, 3H, J=7.33Hz), 0.89(d, 3H, J=6.60Hz), 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=12.95Hz)及 7.28-7.34(m, 5H)。

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基庚酸特丁酯。如以上所述，以代替(3S,5R)-3-苯甲氧基羰基胺基-5-甲基辛酸特丁酯之(3S,5R)-3-苯甲氧基羰基胺基-5-甲基庚酸特丁酯開始製備該化合物，以得到標題化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.84(重疊 t 及 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 及 15.62Hz), 2.29(dd, 1H, J=4.15 及 15.37Hz)及 3.20(br s, 2H)。

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基庚酸鹽酸。將在 3 當量 HCl 中

(67)

的 (3S,5R)-3-胺基-5-甲基庚酸特丁酯 (1.44 公克, 6.69 毫莫耳) 之漿液在回流下加熱 3 小時, 經 C 鹽熱過濾及濃縮至乾燥。在乙醚中濕磨所得固體, 以提供 (3S,5R)-3-胺基-5-甲基庚酸鹽酸 (0.95 公克, 85%), 熔點 126.3-128.3°C。
 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.92(t, 3H, $J=7.32\text{Hz}$), 0.92(d, 3H, $J=6.35\text{Hz}$), 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, $J=7.32, 17.67$ 及 5.12Hz), 2.69(ddd, 1H, $J=0.97, 4.88$ 及 17.32Hz) 及 3.28(m, 1H)。以分析計算出 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C: 48.65, H: 9.29, N: 7.09, Cl: 17.95。實驗值: C: 48.61, H: 9.10, N: 7.27, Cl: 17.87。
 MS: $M+1$: 160.2。

實例 3. (3S,5R)-胺基-5-甲基壬酸

(R)-4-甲基辛酸。將氯化鋰 (0.39 公克, 9.12 毫莫耳) 及氯化亞銅(I) (0.61 公克, 4.56 毫莫耳) 在室溫下在 45 毫升 THF 中組合及攪拌 15 分鐘, 接著冷卻至 0°C, 在此時加入乙基溴化鎂 (在 THF 中的 1 克分子量溶液, 45 毫升, 45 毫莫耳)。逐滴加入 (S)-香茅溴 (5.0 公克, 22.8 毫莫耳), 並允許溶液以攪拌隔夜的方式緩慢溫熱至室溫。以小心加入的飽和 NH_4Cl (水性) 中止反應, 並與 Et_2O 及飽和 NH_4Cl (水性) 攪拌 30 分鐘。將相分開, 並將有機相乾燥 (MgSO_4) 及濃縮。使用未純化之粗 (R)-2,6-二甲基癸-2-烯。將瓊斯氏 (Jones') 試劑 (在 H_2SO_4 (水性) 中的 2.7 克分子

(68)

量溶液，40 毫升，108 毫莫耳)加入在 0°C 下在 50 毫升丙酮中的 (R)-2,6-二甲基癸-2-烯(3.8 公克，22.8 毫莫耳)之溶液中，並允許溶液以攪拌隔夜的方式緩慢溫熱至室溫。將混合物分溶在 Et₂O 與 H₂O 之間，將相分開，並將有機相以食鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)及濃縮。將殘餘物以閃蒸色層分離法(8:1 之己烷：EtOAc)純化，以供應成爲無色油之 2.14 公克(59%)標題化合物：LRMS: m/z 156.9(M⁺); ¹H NMR(400MHz, 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)。以 26.7 公克 CrO₃ 與 23 毫升 H₂SO₄ 組合及以 H₂O 稀釋成 100 毫升的方式製備成爲 2.7 克分子量之瓊斯氏試劑。

(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基辛醯基)-5-苯基噁唑啉-2-酮。將 3 滴 DMF 加入在 0°C 下在 25 毫升 CH₂Cl₂ 中的 (R)-4-甲基辛酸(2.14 公克，13.5 毫莫耳)中，接著加入草醯氨(1.42 毫升，16.2 毫莫耳)，造成劇烈的氣體放出。將溶液直接溫熱至室溫，攪拌 30 分鐘及濃縮。同時將正丁基鋰(在己烷中的 1.6 克分子量溶液，9.3 毫升，14.9 毫莫耳)逐滴加入在 -78°C 下在 40 毫升 THF 中的噁唑啉酮(2.64 公克，14.9 毫莫耳)之溶液中。將混合物攪拌 10 分鐘，在此時逐滴加入在 10 毫升 THF 中的醯基氨。將反應在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，接著直接溫熱至室溫及以飽和 NH₄Cl 中止。將混合物分溶在 Et₂O 與飽和 NH₄Cl(水性)之間，將相分開，並將有機相乾燥(MgSO₄)及濃縮，以供成爲無色油之 3.2 公克標題化合物。LRMS: m/z 318.2(M⁺); ¹H

(69)

NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.34(m, 5H), 5.64(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.73(quint, $J=6.8\text{Hz}$, 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)。使用未純化之粗產物。

(3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-酮基-5-苯基噁唑啉-3-羰基)壬酸特丁酯。將正丁基鋰(在己烷中的 1.6 克分子量溶液, 7.6 毫升, 12.1 毫莫耳)加入在 -78°C 下在 30 毫升 THF 中的二異丙胺(1.8 毫升, 12.6 毫莫耳)之溶液中, 並將混合物攪拌 10 分鐘, 在此時逐滴加入在 10 毫升 THF 中的(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基辛醯基)-5-苯基噁唑啉-2-酮(3.2 公克, 10.1 毫莫耳)。將溶液攪拌 30 分鐘, 在 -50°C 下快速加入溴基醋酸特丁酯(1.8 毫升, 12.1 毫莫耳), 並允許混合物經 3 小時緩慢溫熱至 10°C 。將混合物分溶在 Et_2O 與飽和 NH_4Cl (水性)之間, 將相分開, 並將有機相乾燥(MgSO_4)及濃縮。將殘餘物以閃蒸色層分離法(16:1 至 8:1 之己烷: EtOAc)純化, 以提供成爲無色結晶狀固體之 2.65 公克(61%)標題化合物, 熔點 = $84-86^\circ\text{C}$ 。
 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +17.1$ ($c=1.00$, CHCl_3)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.34(m, 5H), 5.62(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.73(quint, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.29(m, 1H), 2.67(dd, $J=9.8, 16.4\text{Hz}$, 1H), 2.40(dd, $J=5.1, 16.4\text{Hz}$, 1H), 1.69(m, 1H), 1.38(s, 9H), 1.28(m, 7H), 1.08(m, 1H), 0.88(m, 9H); ^{13}C NMR (100MHz; CDCl_3) δ 176.45, 171.22, 152.71, 133.64, 128.86, 125.86, 80.83, 78.87, 55.33, 40.02, 38.21, 37.59,

(70)

36.31, 30.86, 29.29, 28.22, 23.14, 20.41, 14.36, 14.26。

以分析計算出 $C_{25}H_{37}NO_5$: C: 69.58, H: 8.64, N: 3.25。實驗值: C: 69.37, H: 8.68, N: 3.05。

(S)-2-((R)-2-甲己基)丁二酸 4-特丁酯。將在 10 毫升 H_2O 中的 LiOH 單水合物 (1.0 公克, 23.8 毫莫耳) 及過氧化氫 (30% 溶液, 5.0 毫升) 之預冷卻 ($0^\circ C$) 溶液加入在 $0^\circ C$ 下在 20 毫升 THF 中的 (3S,5R)-5-甲基-3-((4R,5S)-4-甲基-2-酮基-5-苯基噁唑啉-3-羰基)壬酸特丁酯 (2.65 公克, 6.14 毫莫耳) 之溶液中。將混合物劇烈攪拌 90 分鐘, 接著溫熱至室溫及攪拌 90 分鐘。在 $0^\circ C$ 下以加入 100 毫升之 10% $NaHSO_3$ (水性) 中止反應, 接著以 Et_2O 萃取。將相分開, 並將有機相以食鹽水清洗, 乾燥 ($MgSO_4$) 及濃縮, 使用未純化之標題化合物。

(3S,5R)-3-苯甲氧基羰基胺基-5-甲基壬酸特丁酯。如以上所述之類似方式, 以代替 (S)-2-((R)-2-甲戊基)丁二酸 4-特丁酯之 (S)-2-((R)-2-甲己基)丁二酸 4-特丁酯開始製備該化合物, 以提供成爲油之標題化合物 (71.6% 產量)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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) 及 7.28-7.28 (m, 5H)。

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基壬酸特丁酯。如以上所述, 以代替 (3S,5R)-3-苯甲氧基羰基胺基-5-甲基辛酸特丁酯之 (3S,5R)-3-苯甲氧基羰基胺基-5-甲基壬酸特丁酯開始製備

(71)

該化合物。產量 = 97%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.82(重疊 d 及 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 及 15.61Hz)及 2.27(dd, 1H, J=4.15 及 15.38Hz)。

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基壬酸鹽酸。將在 3 當量 HCl(100 毫升)中的 (3S,5R)-3-胺基-5-甲基壬酸特丁酯 (1.50 公克, 6.16 毫莫耳)之混合物在回流下加熱 3 小時, 經 C 鹽熱過濾及在真空中濃縮成 30 毫升。收集所得晶體, 以另外的 3 當量 HCl 清洗及乾燥, 以提供標題化合物, 熔點 142.5-143.3°C。自過濾物獲得另外的收成物, 以提供 1.03 公克 (70.4%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 0.91(t, 3H, J=6.84Hz), 0.92(d, 3H, J=6.35Hz), 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 及 17.34Hz), 2.69(dd, 1H, J=5.13 及 17.59Hz)及 3.59(m, 1H)。
。以分析計算出 C₁₀H₂₁NO₂·HCl: C: 53.68, H: 9.91, N: 6.26, Cl: 15.85。實驗值: C: 53.89, H: 10.11, N: 6.13。
MS: M+1: 188.1。

實例 4. (2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基庚酸

5R-甲基-3R-(4S-甲基-2-酮基-5R-苯基噁唑啉-3-羰基)辛酸。將在二氯甲烷(150 毫升)中的 (3R,5R)-5-甲基-3-((4S,5R)-4-甲基-2-酮基-5-苯基噁唑啉-3-羰基)辛酸特丁酯 (3.9 公克, 9.34 毫莫耳)之溶液以三氟醋酸(7.21 毫升,

(72)

93.4 毫莫耳)處理及在室溫下攪拌 18 小時。在真空中除去溶劑及試劑之後，將所得殘餘物在 100 毫升己烷中濕磨，以提供 3.38 公克標題化合物(100%)熔點 142-143°C。MS $M+1=362.1$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.85(2t, 6H, $J=7.1\text{Hz}$), 0.93(d, 3H, $J=6.1\text{Hz}$), 1.14(m, 1H), 1.2-1.49(m, 6H), 2.56(dd, 1H, $J=4.15$ 及 17.57Hz), 2.81(dd, 1H, $J=17.33$ 及 10.74Hz), 4.28(m, 1H), 4.74(quint, 1H, $J=6.84\text{Hz}$), 5.64(d, 1H, $J=7.32\text{Hz}$), 7.29-7.43(m, 5H)。

[4R-甲基-2R-(4S-甲基-2-酮基-5R-苯基噁唑啉-3-羰基)庚基]胺基甲酸苯甲酯。將 5R-甲基-3R-(4S-甲基-2-酮基-5R-苯基噁唑啉-3-羰基)辛酸(1.98 公克, 5.48 毫莫耳)及三乙胺(0.92 毫升, 6.57 毫莫耳)之溶液以二苯基磷酸疊氮化物(1.2 毫升, 5.48 毫莫耳)處理，在室溫下攪拌 30 分鐘及接著在回流下加熱 3 小時。在短暫冷卻之後，將反應混合物以苯甲醇(2.8 毫升, 27.4 毫莫耳)處理及在回流下再加熱 3 小時。將反應混合物冷卻，以乙醚(150 毫升)稀釋，以飽和 NaHCO_3 及食鹽水連續清洗，乾燥(MgSO_4)及在真空中濃縮成油。以色層分離法(MPLC, 以 4:1 之己烷:醋酸乙酯溶離)提供成爲油之標題化合物(2.0 公克, 78.3%)。MS: $M+1=467.1$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.86(2t, 6H, $J=7.1\text{Hz}$), 0.93(d, 3H, $J=5.9\text{Hz}$), 1.14(m, 1H), 1.09-1.36(m, 6H), 1.50(d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$), 3.49(t, 1H, $J=6.1\text{Hz}$), 4.10(m, 1H), 4.71(quint, 1H, $J=6.61\text{Hz}$), 5.06(d, 2H, $J=3.42\text{Hz}$), 5.20(t, 1H, $J=5.61\text{Hz}$), 5.64(d, 1H, $J=7.08\text{Hz}$),

(73)

7.29-7.43(m, 10H)。

2R-(苯甲氧基羰基胺基甲基)-4R-甲基庚酸。將在 3:1 之 THF:水(100 毫升)中的 [4R-甲基-2R-(4S-甲基-2-酮基-5R-苯基噁唑啉-3-羰基)庚基]胺基甲酸苯甲酯(4.12 公克, 8.83 毫莫耳)之溶液冷卻至 0°C, 並以 0.8 當量 LiOH(17.5 毫升, 14 毫莫耳)與 30% H_2O_2 (4.94 毫升, 44 毫莫耳)之混合物處理。在將反應混合物在冷卻時攪拌 3 小時之後, 以在水(30 毫升)中的 $NaHSO_3$ (2.37 公克)與 Na_2SO_3 (4.53 公克)之漿液中止及攪拌 1 小時。將反應混合物以乙醚(200 毫升)稀釋, 分溶, 並將有機層以食鹽水清洗及乾燥($MgSO_4$)。將濃縮的有機萃取液以醋酸乙酯溶離色層分離(MPLC), 以得到 1.25 公克 2R-(苯甲氧基羰基胺基甲基)-4R-甲基庚酸(46%)。MS $M+1=308.1$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0.83(t, 3H, $J=6.84Hz$), 0.87(t, 3H, $J=6.35Hz$), 1.14(m, 1H), 1.06-1.54(m, 7H), 2.7(br s, 1H), 3.30(m, 2H), 5.05(q, 2H, $J=12.2Hz$), 5.14(t, 1H, $J=5.61Hz$), 7.30(br s, 5H)。

(2R,4R)-2-胺基-4-甲基庚酸鹽酸。將在甲醇(50 毫升)中的 2R-(苯甲氧基羰基胺基甲基)-4R-甲基庚酸(1.25 公克, 4.07 毫莫耳)與 Pd/C(20%, 0.11 公克)之混合物在 50 磅/平方英吋下氫化 18 小時。在以過濾除去觸媒之後, 在真空中除去溶劑及將所得固體在醚中濕磨, 以提供 (2R,4R)-2-胺基-4-甲基庚酸鹽酸(0.28 公克, 40%)熔點 226.3-228.0 °C。MS $M+1=174.0$ 。 1H NMR (400MHz,

(74)

CD₃OD) δ 0.89(t+d, 6H, J=6.35Hz), 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)。以分析計算出 C₉H₁₉NO₂·0.1H₂O: C: 61.75, H: 11.06, N: 8.00。實驗值: C: 61.85, H: 10.83, N: 8.01。

實例 5. 2-胺基甲基-4,4-二甲基庚酸鹽酸

2-氰基-4,4-二甲基庚-2,6-二烯酸乙酯。將在 170 毫升甲苯中的 2,2-二甲基戊-4-烯醛(5.0 公克, 44 毫莫耳)、氰基醋酸乙酯(5.12 毫升, 48 毫莫耳)、六氫吡啶(1.3 毫升, 14 毫莫耳)及醋酸(4.52 毫升, 80 毫莫耳)之溶液在配備丁-史塔克(Dean-Stark)分離器之燒瓶中在回流下加熱 18 小時。將數毫升水收集在阱中。將反應冷卻, 並以 1 當量 HCl、NaHCO₃ 及食鹽水連續清洗。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥及濃縮成油。將該油以在己烷中的 20%EtOAc 溶離色層分離, 以得到兩批總計 8.3 公克(91%)組合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.28(s, 6H), 1.32(t, 3H, J=7Hz), 2.26(d, 2H, J=7.6Hz), 4.27(q, 2H, J=7.2Hz), 5.08(d, 1H, J=12Hz), 5.10(d, 1H, J=4Hz), 5.72(m, 1H)。

2-胺基甲基-4,4-二甲基庚酸鹽酸。將 2-氰基-4,4-二甲基庚-2,6-二烯酸乙酯(5.88 公克, 28 毫莫耳)溶解在 91 毫升乙醇與 6 毫升 HCl 之混合物中及以 0.4 公克 PtO₂ 處理。將反應在 100 磅/平方英吋之氫壓力下及室溫下進行 15 小時。將觸媒過濾及將過濾物濃縮, 以得到成爲油之 3.8 公克預期產物 2-胺基甲基-4,4-二甲基庚酸乙酯。

(75)

MS(APCI): $216.2(M+1)^+$ 。將該油在 75 毫升之 6 當量 HCl 中回流 18 小時。在使反應冷卻的同時，形成沉澱物。將固體過濾，以另外的 HCl 溶液清洗及以醚濕磨，以得到澄清的標題化合物。MS(APCI): $188.1(M+1)^+$ 。 $186.1(M-1)^+$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 0.91(9H, m), 1.30(5H, m), 1.81(dd, 1H, $J=7.2\text{Hz}$, 14.4Hz), 2.72(1H, m), 3.04(2H, m) ; 以分析計算出 $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$: C: 53.68, H: 9.91, N: 6.26, Cl: 15.85。實驗值: C: 53.83, H: 10.15, N: 6.22, Cl: 15.40。熔點: $229.5-231.0^\circ\text{C}$ 。

實例 6. (S)-3-胺基-5,5-二甲基辛酸

3-(4,4-二甲基庚醯基)-(R)-4-甲基-(S)-5-苯基噁唑啉-2-酮: 將在 50 毫升 THF 中的 4,4-二甲基庚酸(1.58 公克, 10 毫莫耳)及三乙胺(4.6 毫升)之溶液冷卻至 0°C ，並以 2,2-二甲基丙醯氯(1.36 毫升)處理。在 1 小時之後，加入 4R-甲基-5S-苯基噁唑啉-2-酮(1.95 公克, 11 毫莫耳)及氯化鋰(0.47 公克, 11 毫莫耳)，並將混合物攪拌 18 小時。將沉澱物過濾及以另外的 THF 徹底清洗。將過濾物在真空中濃縮，以得到油狀固體。將該固體溶解在 200 毫升 Et_2O 中，以飽和 NaHCO_3 、0.5 當量 HCl 及飽和 NaCl 連續清洗，乾燥(MgSO_4)及在真空中濃縮，以得到成爲油之標題化合物(3.0 公克; 95%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 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, $J=7\text{Hz}$), 5.59(d, 1H,

(76)

$J=7\text{ Hz}$), 7.22-7.37(m, 5H)。

5,5-二甲基-(S)-3-((R)-4-甲基-2-酮基-(S)-5-苯基噁唑啉-3-羰基)辛酸特丁酯。根據實例 1，以 5.07 公克(16 毫莫耳)3-(4,4-二甲基庚醯基)-(R)-4-甲基-(S)-5-苯基噁唑啉-2-酮、18 毫升(1 當量, 18 毫莫耳)NaHMDS 溶液及 4.72 毫升(32 毫莫耳)溴基醋酸特丁酯得到成爲結晶狀固體之 3.40 公克(49.3%)標題化合物。 $^1\text{H NMR}(400\text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 0.85-0.89(m, 12H), 1.18-1.32(m, 6H), 1.41(s, 9H), 1.88(dd, 1H, $J=6\text{ Hz}, 8.4\text{ Hz}$), 2.41(dd, 1H, $J=6\text{ Hz}, 16\text{ Hz}$), 2.62(dd, 1H, $J=8.4\text{ Hz}, 16\text{ Hz}$), 4.30-4.40(m, 1H), 4.72(m, 1H), 5.62(d, 1H, $J=7\text{ Hz}$), 7.30-7.40(m, 5)。熔點: 83-85°C。

(S)-2-(2,2-二甲戊基)丁二酸 4-特丁酯: 根據實例 1，以 3.4 公克(7.9 毫莫耳)5,5-二甲基-(S)-3-((R)-4-甲基-2-酮基-(S)-5-苯基噁唑啉-3-羰基)辛酸特丁酯、16 毫升(12.8 毫莫耳)之 0.8 當量 LiOH 及 4.5 毫升之 30% H_2O_2 得到成爲油之 2.42 公克(>100%)標題化合物。 $^1\text{H NMR}(400\text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 0.77-0.82(m, 9H), 1.14-1.29(m, 5H), 1.42(s, 9H), 1.77(dd, 1H, $J=8\text{ Hz}, 16\text{ Hz}$), 2.36(dd, 1H, $J=6\text{ Hz}, 16\text{ Hz}$), 2.59(dd, 1H, $J=8\text{ Hz}, 16\text{ Hz}$), 2.75-2.85(m, 1H)。

(S)-3-苯甲氧基羰基胺基-5,5-二甲基辛酸特丁酯: 根據實例 1，以 2.14 公克(S)-2-(2,2-二甲戊基)丁二酸 4-特丁酯、1.7 毫升 DPPA、1.1 毫升 Et_3N 及 2.44 毫升 BnOH 提供成爲油之 1.63 公克(以兩個步驟提供 54.8%)標題化

(77)

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

(S)-3-胺基-5,5-二甲基辛酸特丁酯：根據實例 1，以 1.63 公克(S)-3-苯甲氧基羰基胺基-5,5-二甲基辛酸特丁酯及 0.20 公克之 20%Pd/C 供給標題化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 0.84-.089(m, 9H), 1.13-1.39(m, 6H), 1.43(s, 9H), 2.25(dd, 1H, J=8.4Hz, 15.6Hz), 2.35(dd, 1H, J=4.4Hz, 15.6Hz), 2.79(s, br, 2H), 3.25-3.35(m, 1H)。
MS, m/z, 244.2(M+1)⁺。

(S)-3-胺基-5,5-二甲基辛酸鹽酸：根據實例 1，將(S)-3-胺基-5,5-二甲基辛酸特丁酯以 3 當量 HCl 處理，以提供成爲固體之 286 毫克標題化合物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 0.87-.093(m, 9H), 1.18-1.31(m, 4H), 1.51(dd, 1H, J=4Hz, 14.4Hz), 1.62(dd, 1H, J=6.8Hz, 14.4Hz), 2.60(dd, 1H, J=8Hz, 17.6Hz), 2.73(dd, 1H, J=4Hz, 7.6Hz), 3.55-3.60(m, 1H)。
MS(APCI), m/z, 188.1(M+1)⁺, 186.1(M-1)⁺。以分析計算出 C₁₀H₂₁NO₂.HCl.0.12H₂O: C: 53.17, H: 9.92, N: 6.20, Cl: 15.69; 實驗值: C: 53.19, H: 10.00, N: 6.08, Cl: 15.25。
α = +20°(MeOH)。熔點: 194.2-195.2°C。

實例 7. 2-胺基甲基-3-(1-甲基環丙基)丙酸

(78)

2-氰基-3-(1-甲基環丙基)丙烯酸乙酯。將中性氧化鋁(2.5 公克)加入在 50 毫升 CH_2Cl_2 中的 1-甲基環丙烷-甲醇(Aldrich, 1.13 毫升, 11.6 毫莫耳)中, 接著加入 PCC(2.5 公克, 11.6 毫莫耳), 並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。將混合物在真空下經由 1 公分矽膠塞過濾, 並以 Et_2O 沖洗。將過濾物濃縮成約 5 毫升總體積。將 THF(10 毫升)、氰基醋酸乙酯(1.2 毫升, 11.3 毫莫耳)、六氫吡啶(5 滴)及最後將醋酸(5 滴)加入殘餘物中。將全部在室溫下攪拌隔夜, 接著分溶在 Et_2O 與飽和水性 NaHCO_3 之間。將相分開, 並將有機相以食鹽水清洗, 乾燥(MgSO_4)及濃縮。以殘餘物的閃蒸色層分離法(10 \rightarrow 15% EtOAc /己烷)提供成爲無色油之 0.53 公克(25%)酯, 其會在靜置時結晶, 熔點 35-37 $^\circ\text{C}$ 。 ^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。以分析計算出 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C: 67.02, H: 7.31, N: 7.82。實驗值: C: 66.86, H: 7.47, N: 7.70。

2-胺基甲基-3-(1-甲基環丙基)丙酸乙酯。將 RaNi (0.4 公克)加入在 16 毫升 $\text{EtOH}:\text{THF}(1:1)$ 中的 2-氰基-3-(1-甲基環丙基)丙烯酸乙酯(0.45 公克, 2.51 毫莫耳)中, 並將混合物在帕爾(Parr)搖動器中在 48 磅/平方英吋下氫化 15.5 小時。接著加入珍珠人氏(Pearlman's)觸媒(0.5 公克), 並再繼續氫化 15 小時。將混合物過濾及濃縮。以殘餘

(79)

物的閃蒸色層分離法(2→3→4→5→6→8%MeOH/CH₂Cl₂)提供成爲無色油之0.25公克(54%)胺基酯。¹H NMR(CDCl₃) 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-胺基甲基-3-(1-甲基環丙基)丙酸。將10%水性NaOH(10毫升)加入在0℃下在10毫升甲醇中的2-胺基甲基-3-(1-甲基環丙基)丙酸乙酯(0.25公克, 1.35毫莫耳)之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜, 接著濃縮, 以除去甲醇。將殘餘物冷卻至0℃及以濃縮HCl酸化至pH2。在允許溫熱至室溫之後, 將混合物裝在DOWEX-50WX8-100離子交換樹脂上及以H₂O溶離, 直到至石蕊色之中性爲止。繼續以5%水性NH₄OH(100毫升)溶離, 並將鹼性溶離份濃縮, 以提供成爲無色固體之0.15公克(71%)胺基酸。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

實例 8. (3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸

(5S)-5-甲基辛-2,6-二烯酸特丁酯。將DIBAH(在THF中的1.0克分子量溶液, 6.4毫升)經5分鐘逐滴加入在-78℃下在30毫升甲苯中的(S)-3-甲基己-4-烯酸乙酯*(1.0公克, 6.4毫莫耳)之溶液中。將混合物在-78℃下攪拌45分鐘, 在此時加入5滴甲醇, 造成劇烈的H₂放氣。加入

(80)

甲醇，直到未再發現有任何氣體放出為止(約 5 毫升)。在此時移開冷卻浴，並加入約 5 毫升飽和水性 Na^+K^+ 酒石酸鹽。當混合物達到室溫時，則加入另外的飽和水性 Na^+K^+ 酒石酸鹽及 Et_2O ，並繼續攪拌，直到相幾乎澄清為止(約 1 小時)。將相分開，並將有機相以食鹽水清洗，乾燥(MgSO_4)及濃縮成約 10 毫升總體積(由於揮發性)。將粗混合物與另一批以上述方法自 10 毫莫耳酯製備的醛組合，並使用全部未純化之該組合物。將 P,P-二甲基膦酸醋酸特丁酯(3.0 毫升，15 毫莫耳)經 1 小時逐滴加入在 25 毫升 THF 中的氫化鈉(在礦物油中的 60%分散液)之懸浮液中，使得在控制下放出 H_2 。在加完之後，快速逐滴加入在甲苯中的粗醛(約 20 毫升總體積)，並將混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物分溶在 Et_2O 與飽和水性 NH_4Cl 之間，將相分開，將有機相以食鹽水清洗，乾燥(MgSO_4)及濃縮。以殘餘物的閃蒸色層分離法(0→3→5%EtOAc/己烷)供給成爲淡黃色油之 1.0 公克(29%，兩階段)不飽和酯： ^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, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.41(s, 9H), 0.91(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

*自(S)-反式-3-戊-2-醇製備(S)-3-甲基己-4-烯酸乙酯 [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], 其係根據文獻樣本 [Hill, R. K.; Soman, R.; Sawada, S., *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 3737], 經由與原

(81)

醋酸三乙酯之強森-克萊生 (Johnson-Claisen) 重組作用。

(3R,5S)-3-[苯甲基-(1-苯基乙基)胺基]-5-甲基辛-6-烯酸特丁酯。將正丁基鋰(在己烷中的 1.6 克分子量溶液, 1.6 毫升)快速逐滴加入在 -78°C 下在 9.0 毫升 THF 中的 (S)-(-)-N-苯甲基- α -甲基苯甲胺(0.60 毫升, 2.85 毫莫耳)之溶液中, 生成深粉紅色。將混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘, 在此時緩慢逐滴加入在 1.0 毫升 THF 中的 (5S)-5-甲基辛-2,6-二烯酸特丁酯(0.5 公克, 2.38 毫莫耳), 生成淡黃褐色, 其經 3 小時會變深。將混合物在 -78°C 下攪拌 3 小時, 接著以飽和水性 NH_4Cl 中止。允許混合物溫熱至室溫及攪拌隔夜, 接著分溶在 EtOAc 與飽和水性 NH_4Cl 之間。將相濃縮, 並將有機相乾燥 (MgSO_4) 及濃縮。以殘餘物的閃蒸色層分離法 (3 \rightarrow 5% EtOAc/己烷) 提供成爲黃色油之 0.52 公克 (52%) 胺基酯: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.34(m, 2H), 7.20(m, 8H), 5.27(m, 2H), 3.74(m, 1H), 3.72(d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 3.41(d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 3.27(m, 1H), 2.38(m, 1H), 1.98(dd, $J=3.7, 14.2\text{Hz}$, 1H), 1.81(dd, $J=9.3, 14.4\text{Hz}$, 1H), 1.54(d, $J=4.9\text{Hz}$, 3H), 1.32(s, 9H), 1.24(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.99(m, 2H), 0.74(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸。將 20% Pd/C (0.20 公克) 加入在 50 毫升 MeOH 中的 (3R,5S)-3-[苯甲基-(1-苯基乙基)胺基]-5-甲基辛-6-烯酸特丁酯(0.92 公克, 2.18 毫莫耳)之溶液中, 並將混合物在帕爾搖動器中在 48 磅/平方英寸下氫化 23 小時。將混合物過濾及濃縮。將 1.0 毫升三氟

(82)

醋酸加入在 10 毫升 CH_2Cl_2 中的粗胺基酯中，並將溶液在室溫下攪拌隔夜。將混合物濃縮，並將殘餘物溶解在少量 H_2O 中，並裝在 DOWEX-50WX8-100 離子交換樹脂上。將管柱以 H_2O 溶離，直到至石蕊色的中性為止，接著繼續以 5% 水性 NH_4OH (100 毫升) 溶離。將鹼性溶離份濃縮，以提供成爲灰白色固體之 0.25 公克 (66%，兩階段) 胺基酸。

^1H NMR (CD_3OD) δ 3.41(m, 1H), 2.36(dd, $J=5.1$, 16.6Hz, 1H), 2.25(dd, $J=8.1$, 16.6Hz, 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)。

實例 9. 2-胺基甲基-8-甲基壬酸

利用類似於 2-胺基甲基-4,4,8-三甲基壬酸之步驟，自 6-甲基-1-庚醇製備 2-胺基甲基-8-甲基壬酸。 m/z 202.1(M+)。

2-胺基甲基-4,8-二甲基壬酸

(R)-2,6-二甲基庚-1-醇。將鎂粉 (2.04 公克，84 毫莫耳) 及碘晶體懸浮在 5 毫升 THF 中，加入 1-溴基-3-甲基丁烷 (0.3 毫升，純)。將混合物加熱，開始格利雅 (Grignard) 形成作用。將剩餘的 1-溴基-3-甲基丁烷 (8.63 毫升，72 毫莫耳) 稀釋在 THF (60 毫升) 中，並逐滴加入。將混合物在室溫下攪拌 2 小時及冷卻至 -5°C 。以維持溫度低於 0°C 的方式逐滴加入在 THF (50 毫升) 中的氯化銅 (1.21 公克，9 毫莫耳) 及 LiCl (0.76 公克，18 毫莫耳) 之溶液中。將所得

(83)

混合物加熱 20 分鐘，並逐滴加入在 THF(20 毫升)中的 (R)-3-溴基-2-甲基丙醇，同時維持溫度低於 0°C。允許混合物經隔夜緩慢達到室溫。以氫氧化銨及水中止反應混合物。將混合物以 EtOAc 稀釋及以 3x20 毫升 EtOAc 萃取。將有機物以食鹽水清洗，乾燥 (MgSO₄)，過濾及濃縮。將殘餘油經矽膠色層分離法 (90/10 之己烷/EtOAc) 純化，以得到 2.67 公克 (R)-2,6-二甲基庚-1-醇。

(R)-1-碘基-2,6-二甲基庚烷：將碘 (4.99 公克，19.67 毫莫耳) 及咪唑 (1.33 公克，19.67 毫莫耳) 加入在 0°C 下支撐在 CH₂Cl₂ 中的三苯膦 (6.55 公克，19.67 毫莫耳) 之混合物中。將混合物溫熱至室溫，攪拌 1 小時及冷卻至 0°C，逐滴加入在 CH₂Cl₂ 中的 (R)-2,6-二甲基庚-1-醇 (5 毫升)。允許混合物達到室溫及攪拌 1 小時，在此時將其經過 C 鹽墊過濾及將固體以 CH₂Cl₂ 清洗。將過濾物濃縮，並將粗產物經由矽膠色層分離法純化，以得到 (R)-1-碘基-2,6-二甲基庚烷 (2.44 公克)。

(4R)-4,8-二甲基壬酸特丁酯：將 nBuLi (2.56 毫升，在戊烷中的 2.6 克分子量溶液) 加入在 -78°C 下在 THF (8 毫升) 中的二異丙胺 (0.827 毫升，5.9 毫莫耳) 中。將溶液在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，接著加入醋酸特丁酯 (0.8 毫升，5.9 毫莫耳)。將混合物在 -78°C 下攪拌 2 小時，並接著加入在 THF (1 毫升) 中的 (R)-1-碘基-2,6-二甲基庚烷 (0.3 公克，1.18 毫莫耳) 及 HMPA (1.5 毫升)。將反應在 -78°C 下攪拌及允許經隔夜緩慢達到室溫，接著在 35°C 下加熱，以驅使

(84)

反應完成。以加入氯化銨(飽和水溶液)中止反應，並將混合物以 EtOAc(2x10 毫升)萃取。將有機物合併，以水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾及濃縮。以矽膠色層分離法(98/2 之己烷/EtOAc)提供 0.25 公克(4R)-4,8-二甲基壬酸特丁酯。

(4R)-4,8-二甲基壬酸：將在 25 毫升 CH₂Cl₂ 中的(4R)-4,8-二甲基壬酸特丁酯在 0°C 下以 TFA(6 毫升)處理。允許混合物達到室溫及攪拌隔夜。以旋轉蒸發作用除去溶劑，並將混合物以矽膠色層分離法(95/5 之己烷/EtOAc)純化，以得到 0.962 公克(4R)-4,8-二甲基壬酸。m/z 185(M⁻)。

3-(4R,8-二甲基壬醯基)-4(S)-甲基-5(R)-苯基噁唑啉-2-酮：利用類似於(4R,5S)-4-甲基-3-(R)-4-甲基庚醯基)-5-噁唑啉-2-酮之步驟得到 3-(4R,8-二甲基壬醯基)-4(S)-甲基-5(R)-苯基噁唑啉-2-酮(1.35 公克)。m/z 346.5(M⁺)。

[4R,8-二甲基-2R-(4R-甲基-2-酮基-5R-苯基噁唑啉-3-羰基)壬基]胺基甲酸苯甲酯。將二異丙基乙胺(0.55 毫升，3.19 毫莫耳)在 -20°C 下加入在 CH₂Cl₂(12 毫升)及 TiCl₄(3.04 毫升，在 CH₂Cl₂ 中的 1 克分子量溶液)中的 3-(4R,8-二甲基壬醯基)-4(S)-甲基-5(R)-苯基噁唑啉-2-酮(1.05 公克，3.04 毫莫耳)之溶液中。在加入在 CH₂Cl₂(3.5 毫升)及 TiCl₄(3.34 毫升)中的 N-甲氧基甲基苯甲基胺基甲酸酯(0.652 公克，3.34 毫莫耳)之溶液之前，先將所得深紅色溶液在 -20°C 下攪拌 30 分鐘。將混合物在 0°C 下攪拌 4 小時。以加入氯化銨飽和水溶液中止反應。將混合物以

(85)

CH₂Cl₂(3x15 毫升)萃取。將有機物合併，並以 1 當量 HCl 清洗及以 NaOH 中和，接著以食鹽水清洗。將有機物乾燥 (MgSO₄)，過濾，濃縮及以矽膠色層分離法 (95/5 之己烷 /EtOAc) 純化，以得到 0.555 公克 [4R,8-二甲基-2R-(4R-甲基-2-酮基-5R-苯基噁唑啉-3-羰基)壬基]胺基甲酸苯甲酯。

2(R)-(苯甲氧基羰基胺基甲基)-4(R),8-二甲基壬酸：利用類似於 (S)-2-((R)-2-甲戊基)丁二酸特丁酯之步驟提供 0.198 公克 2(R)-(苯甲氧基羰基胺基甲基)-4(R),8-二甲基壬酸。

2-胺基-4,8-二甲基壬酸。將 2(R)-(苯甲氧基羰基胺基甲基)-4(R),8-二甲基壬酸 (0.148 公克，0.566 毫莫耳) 在 20%Pd/C 的存在下以氫處理，在過濾及經矽膠色層分離法 (85/15 之 CH₂Cl₂/MeOH) 純化之後，得到 0.082 公克 2-胺基-4,8-二甲基壬酸。m/z 216.3(M⁺)。

實例 10. 2-胺基甲基-4,4,8-三甲基壬酸

2,2,6-三甲基庚酸甲酯：將 nBuLi(6.89 毫升，在己烷中的 1.6 克分子量溶液) 加入在 -78°C 下在 THF(22 毫升) 中的二異丙胺 (1.54 毫升，11.03 毫莫耳) 中。將溶液在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，接著加入異丁酸甲酯 (0.97 毫升，8.48 毫莫耳)。將混合物在 -78°C 下攪拌 2 小時，並接著加入在 THF(6 毫升) 中的 1-碘基-4-甲基戊烷 (1.8 公克，8.48 毫莫耳) 及 DMPU(0.55 毫升，4.24 毫莫耳)。將反應在 -78°C 下

(86)

攪拌及允許經 16 小時緩慢達到室溫。以加入氯化銨(飽和水溶液)中止反應，並將混合物以 EtOAc (2x10 毫升)萃取。將有機物合併，以水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾及濃縮。以矽膠色層分離法(99/1 之己烷/EtOAc)提供 1.57 公克 2,2,6-三甲基庚酸甲酯。

2,2,6-三甲基庚-1-醇：將 2,2,6-三甲基庚酸甲酯(1.97 公克，10.6 毫莫耳)溶解在甲苯(65 毫升)中及冷卻至 -78°C。逐滴加入 DiBAHL(12.7 毫升，在甲苯中的 1 當量溶液)。在 45 分鐘之後，加入 1.5 毫升 DiBAHL。在 2 小時之後，在 -78°C 下以加入 15 毫升 MeOH 中止反應。將混合物溫熱至室溫及接著再冷卻至 -78°C，加入 10 毫升之 1 當量 HCl。將混合物以 EtOAc(3x15 毫升)萃取。將合併的有機物以食鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾及濃縮。將殘餘油經矽膠色層分離法(95/5 之己烷/EtOAc)純化，以得到 2,2,6-三甲基庚-1-醇(0.88 公克)。m/z 159(M+)。

2,2,6-三甲基庚醛：將氨基甲酸吡錠(PCC，4.17 公克，19.4 毫莫耳)與中性氧化鋁(14.6 公克)在 CH₂Cl₂ 中組合及在室溫下攪拌 15 分鐘。將醇在 CH₂Cl₂ 中稀釋，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將溶液經由 C 鹽墊過濾，並將固體以 CH₂Cl₂ 清洗。將過濾物蒸發，以得到 1.05 公克 2,2,6-三甲基庚醛(m/z 157 (M+))，使用未進一步純化之該產物。

2-氰基-4,4,8-三甲基壬-2-烯酸苯甲酯：將冰醋酸(0.72 公克，12.1 毫莫耳)加入在甲苯(50 毫升)中的 2,2,6-

(87)

三甲基庚醛 (1.05 公克, 6.73 毫莫耳)、六氫吡啶 (0.19 毫升, 2.01 毫莫耳) 與 氰基醋酸苯甲酯 (1.29 公克, 7.4 毫莫耳) 之混合物中。將燒瓶配備丁-史塔克阱, 並將混合物在回流下加熱 18 小時。將混合物冷卻, 以稀釋的 HCl 處理, 並將層分開。將有機物以碳酸氫鈉飽和溶液及接著以食鹽水清洗, 並乾燥 (MgSO₄), 過濾及濃縮。將殘餘油以矽膠色層分離法 (98/2 之己烷/EtOAc) 純化, 以得到 1.3 公克 2-氰基-4,4,8-三甲基壬-2-烯酸苯甲酯 m/z 314 (M⁺)。

2-胺基甲基-4,4,8-三甲基壬酸。將在 THF (50 毫升) 中的 2-氰基-4,4,8-三甲基壬-2-烯酸苯甲酯 (1.3 公克, 4.14 毫莫耳) 在 20% Pd/C 的存在下以氫處理, 以得到 氰基酸與 氰基甲酯之混合物。將混合物以矽膠色層分離法純化, 以得到 278 毫克 80105x41-1-2。接著將酸在 MeOH/NH₄OH 中的雷氏 Ni 的存在下以氫處理, 以得到 0.16 公克 2-胺基甲基-4,4,8-三甲基壬酸。 m/z 230.3 (M⁺)。

實例 11. 2-胺基甲基-4-乙基辛酸

利用類似於 2-胺基甲基-4,4,8-三甲基壬酸之步驟, 自 2-乙基己醛製備 2-胺基甲基-4-乙基辛酸。 m/z 202.1 (M⁺)。

實例 12. 2-胺基甲基-4-乙基-8-甲基壬酸

利用類似於 2-胺基甲基-4,4,8-三甲基壬酸之步驟, 自 2,6-二特丁基-4-甲基苯基環丙基羧酸酯製備 2-胺基甲基-

(88)

8-甲基壬酸。 m/z 230.2(M⁺)。

實例 13. 3-胺基-2-[1-(4-甲戊基)環丙基甲基]-丙酸

利用類似於 2-胺基甲基-4,4,8-三甲基壬酸之步驟，自 2,6-二特丁基-4-甲基苯基環丙基羧酸酯製備 2-胺基甲基-8-甲基壬酸。 m/z 228.2(M⁺)。

實例 14. 2-胺基甲基-4-乙基己酸

利用類似於 2-胺基甲基-4,4,8-三甲基壬酸之步驟，自 4-乙基己酸製備 2-胺基甲基-4-乙基己酸。 m/z 174.1。

實例 15. 3(S)-胺基-3,5-二甲基庚酸

2-甲基丙烷-2(S)-亞磺酸(1,3-二甲基戊叉)-醯胺：將 (S)-(-)-2-甲基-2-丙烷磺醯胺(500 毫克，4.1 毫莫耳)、4-甲基-2-己酮(470 毫克，4.1 毫莫耳)及乙醇鈦(IV)(1.7 毫升，8.3 毫莫耳)之溶液在回流下加熱 18 小時。將反應混合物倒入以快速攪拌的 20 毫升食鹽水中。將所得溶液經 C 鹽過濾及將有機層分開。將水層以醋酸乙酯(2x20 毫升)萃取。將合併的有機物乾燥(Na₂SO₄)，過濾及濃縮。將所得油以矽膠色層分離法(25%在己烷中的 EtOAc)純化，以得到成爲黃色油之 575 毫克 2-甲基丙烷-2(S)-亞磺酸(1,3-二甲基戊叉)-醯胺。

3,5-二甲基-3-(2-甲基丙烷-2(S)-亞硫醯基胺基)庚酸甲酯：將醋酸甲酯(0.41 毫升，5.1 毫莫耳)逐滴加入在

(89)

THF(6 毫升)中的雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰(5.1 毫升, 在 THF 中的 1 克分子量溶液)之 -78°C 溶液中。在攪拌 20 分鐘之後, 逐滴加入在 THF(3 毫升)中的三異丙醇氨基鈦(2.5 毫升, 10 毫莫耳)之溶液。在 1 小時之後, 在 -78°C 下逐滴加入在 THF(3 毫升)中的 2-甲基丙烷-2(S)-亞磺酸(1,3-二甲基戊叉)-醯胺(560 毫克, 2.6 毫莫耳)。將反應在 -78°C 下攪拌 5 小時, 接著以加入 10 毫升氯化銨溶液中止及溫熱至室溫。將混合物以 10 毫升水稀釋及過濾。將水層以醋酸乙酯(2x20 毫升)萃取。將合併的有機物以食鹽水清洗, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾及濃縮。將所得油以矽膠色層分離法(30%在己烷中的 EtOAc)純化, 以得到 360 毫克 3,5-二甲基-3-(2-甲基丙烷-2(S)-亞硫醯基胺基)庚酸甲酯。

3(S)-胺基-3,5-二甲基庚酸: 將 3,5-二甲基-3-(2-甲基丙烷-2(S)-亞硫醯基胺基)庚酸甲酯(360 毫克, 1.2 毫莫耳)溶解在 6 當量 HCl(2 毫升)及二噁烷(2 毫升)中, 並在 100°C 下加熱 6 小時。將混合物冷卻至室溫, 以水稀釋及以 EtOAc(15 毫升)萃取。將有機物以離子交換色層分離法純化, 以得到 3(S)-胺基-3,5-二甲基庚酸(270 毫克), 並接著以矽膠色層分離法(70:25:5 之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)純化, 以得到成爲白色固體之 203 毫克 3(S)-胺基-3,5-二甲基庚酸。 m/z 174 ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2+\text{H}$)。

實例 16. 3(S)-胺基-3,5-二甲基壬酸

I225864

(90)

利用類似於 3(S)-胺基 -3,5-二甲基庚酸之步驟製備
3(S)-胺基 -3,5-二甲基壬酸。 m/z 202.1 ($C_{11}H_{23}NO_2+H$)。

實例 17. 3(S)-胺基 -3,5-二甲基辛酸

利用類似於 3(S)-胺基 -3,5-二甲基庚酸之步驟製備
3(S)-胺基 -3,5-二甲基辛酸。 m/z 188.1 ($C_{10}H_{21}NO_2+H$)。

肆、中文發明摘要

發明之名稱：對 $\alpha 2 \delta$ -蛋白質具有親和力之胺基酸

本發明係關於與鈣通道之 $\alpha 2 \delta$ -次單元結合之特定的 β -胺基酸。這些化合物或彼在醫藥上可接受之鹽類有用於治療各種精神病、疼痛及其它異常。

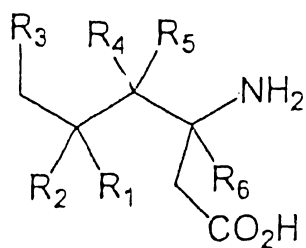
伍、英文發明摘要

發明之名稱： Amino acids with affinity for the $\alpha 2 \delta$ -protein

This invention relates to certain β -amino acids that bind to the alpha-2-delta ($\alpha 2 \delta$) subunit of a calcium channel. These compounds and their pharmaceutically acceptable salts are useful in the treatment of a variety of psychiatric, pain and other disorders.

- 陸、(一)、本案指定代表圖為：第____圖
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



物及中間物以慣用的步驟分離，如以再結晶作用或色層分離法。

可以使用以下的結合研究測定本發明化合物與鈣通道之 $\alpha 2 \delta$ -次單元結合之能力。

利用使用 [^3H]-加巴潘汀 (gabapentin) 及衍生自豬腦組織之 $\alpha 2 \delta$ -次單元之放射配體結合研究 (參考 Gee, Nicolas S 等人之 "The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha 2 \delta$ subunit of a calcium channel", J. Biol. Chem. (1996), 271(10), 5768-78)。本發明的化合物以毫微莫耳至微莫耳親和力與 $\alpha 2 \delta$ 蛋白質結合。例如，R-3-胺基-5,9-二甲基癸酸以 527 毫微莫耳親和力與 $\alpha 2 \delta$ 蛋白質結合。(3S,5S)-3-胺基-5-甲基辛酸以 1 微莫耳親和力結合。(2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基庚酸以 29 毫微莫耳親和力結合，2-胺基甲基-4,4-二甲基庚酸以 83 毫微莫耳親和力結合。

可在痛覺過敏 (參考 Sluka, K. 等人之 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. 及 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., 及 Joris J. "A New And

(1)

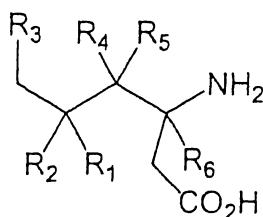
拾、申請專利範圍

附件 2A: 第 92106516 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 93 年 9 月 14 日修正

1. 一種式 I 化合物



其中 R_1 係氫或視需要以 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1-C_6) 烷基；

R_2 係氫或視需要以 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1-C_6) 烷基；或

R_1 及 R_2 和與彼相接之碳一起形成 3 至 6 員環烷基環；

R_3 係 (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_6) 環烷基、(C_3-C_6) 環烷基 - (C_1-C_3) 烷基、苯基、或苯基 - (C_1-C_3) 烷基，其中每一個上述的烷基部份可視需要以 1 至 5 個氟原子取代，且其中該苯基部份可視需要以 1 至 3 個獨立選自氨基、氟基、胺基、硝基、氰基、(C_1-C_3) 烷胺基、視需要以 1 至 3 個氟原子取代之 (C_1-C_3) 烷基及視需要以 1 至 3 個氟原子取代之 (C_1-C_3) 烷氧基之取代基取代；

R_4 係氫或視需要以 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1-C_6) 烷

I225864

(2)

基；

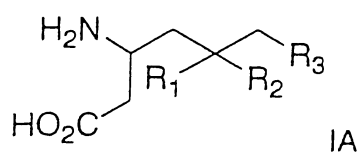
R_5 係氫或視需要以 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1-C_6) 烷

基；

R_6 係氫或 (C_1-C_6) 烷基；

或該化合物在醫藥上可接受之鹽。

2. 一種式 IA 化合物



其中 R_1 係氫或視需要以 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1-C_3) 烷基；

R_2 係氫或視需要以 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1-C_3) 烷基；且

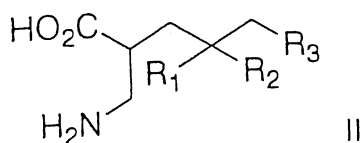
R_3 係 (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_6) 環烷基、(C_3-C_6) 環烷基 - (C_1-C_3) 烷基、苯基、或苯基 - (C_1-C_3) 烷基，其中每一個上述的烷基部份可視需要以 1 至 5 個氟原子取代，且其中該苯基部份可視需要以 1 至 3 個獨立選自氨基、氟基、胺基、硝基、氰基、(C_1-C_3) 烷胺基、視需要以 1 至 3 個氟原子取代之 (C_1-C_3) 烷基及視需要以 1 至 3 個氟原子取代之 (C_1-C_3) 烷氧基之取代基取代；

但當 R_1 為氫時， R_2 不為氫；

或該化合物在醫藥上可接受之鹽。

3. 一種式 II 化合物：

(3)



其中 R_1 係氫或視需要以 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1 - C_3) 烷基；

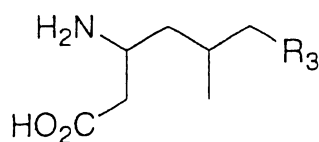
R_2 係氫或視需要以 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1 - C_3) 烷基；

R_3 係 (C_1 - C_6) 烷基、(C_3 - C_6) 環烷基、(C_3 - C_6) 環烷基- $(C_1$ - C_3) 烷基、苯基、或苯基- $(C_1$ - C_3) 烷基，其中每一個上述的烷基部份可視需要以 1 至 5 個氟原子取代，且其中該苯基部份可視需要以 1 至 3 個獨立選自氨基、氟基、胺基、硝基、氰基、 $(C_1$ - C_3) 烷胺基、視需要以 1 至 3 個氟原子取代之 (C_1 - C_3) 烷基及視需要以 1 至 3 個氟原子取代之 (C_1 - C_3) 烷氧基之取代基取代；

但當 R_1 為氫時， R_2 不為氫；

或該化合物在醫藥上可接受之鹽。

4. 一種式 IA-1 化合物



IA-1

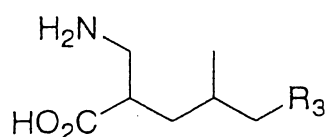
其中 R_3 係 (C_1 - C_6) 烷基、(C_3 - C_6) 環烷基、(C_3 - C_6) 環烷基- $(C_1$ - C_3) 烷基、苯基、或苯基- $(C_1$ - C_3) 烷基，其中每一個上述的烷基部份可視需要以 1 至 5 個氟原子取代，且其中

(4)

該苯基部份可視需要以 1 至 3 個選自氨基、氟基、胺基、硝基、氰基、(C₁-C₃)烷胺基、視需要以 1 至 3 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷基及視需要以 1 至 3 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷氧基之取代基取代；

或該化合物在醫藥上可接受之鹽。

5. 一種式 IIA 化合物

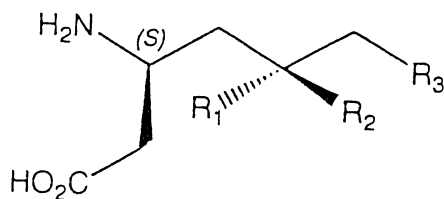


IIA

其中 R₃ 係 (C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、(C₃-C₆)環烷基-(C₁-C₃)烷基、苯基、或苯基-(C₁-C₃)烷基，其中每一個上述的烷基部份可視需要以 1 至 5 個氟原子取代，且其中該苯基部份可視需要以 1 至 3 個選自氨基、氟基、胺基、硝基、氰基、(C₁-C₃)烷胺基、視需要以 1 至 3 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷基及視需要以 1 至 3 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷氧基之取代基取代；

或該化合物在醫藥上可接受之鹽。

6. 一種式 IA-2 化合物



IA-2

其中 R₁ 係氫或視需要以 1 至 5 個氟原子取代之(C₁-

(5)

C₃)烷基；

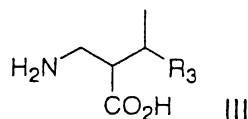
R₂ 係氫或視需要以 1 至 5 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷基；及

R₃ 係(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、(C₃-C₆)環烷基-(C₁-C₃)烷基、苯基、或苯基-(C₁-C₃)烷基，其中每一個上述的烷基部份可視需要以 1 至 5 個氟原子取代，且其中該苯基部份可視需要以 1 至 3 個獨立選自氨基、氟基、胺基、硝基、氰基、(C₁-C₃)烷胺基、視需要以 1 至 3 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷基及視需要以 1 至 3 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷氧基之取代基取代；

但當 R₁ 為氫時，R₂ 不為氫；

或該化合物在醫藥上可接受之鹽。

7. 一種式 III 化合物：

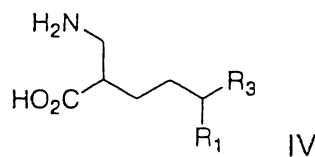


其中 R₃ 係(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、(C₃-C₆)環烷基-(C₁-C₃)烷基、苯基、或苯基-(C₁-C₃)烷基，其中每一個上述的烷基部份可視需要以 1 至 5 個氟原子取代，且其中該苯基部份可視需要以 1 至 3 個選自氨基、氟基、胺基、硝基、氰基、(C₁-C₃)烷胺基、視需要以 1 至 3 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷基及視需要以 1 至 3 個氟原子取代之(C₁-C₃)烷氧基之取代基取代；

或該化合物在醫藥上可接受之鹽。

(6)

8. 一種式 IV 化合物



其中 R_1 係氫或視需要以 1 至 5 個氟原子取代之 (C_1 - C_6) 烷基；及

R_3 係 (C_1 - C_6) 烷基、(C_3 - C_6) 環烷基、(C_3 - C_6) 環烷基- $(C_1$ - C_3) 烷基、苯基、或苯基- $(C_1$ - C_3) 烷基，其中每一個上述的烷基部份可視需要以 1 至 5 個氟原子取代，且其中該苯基部份可視需要以 1 至 3 個選自氨基、氟基、胺基、硝基、氰基、(C_1 - C_3) 烷胺基、視需要以 1 至 3 個氟原子取代之 (C_1 - C_3) 烷基及視需要以 1 至 3 個氟原子取代之 (C_1 - C_3) 烷氧基之取代基取代；

或該化合物在醫藥上可接受之鹽。

9. 一種用於結合鈣通道 $\alpha 2 \delta$ 次單元之醫藥組成物，其包含有效治療量之如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或其在醫藥上可接受之鹽及在醫藥上可接受之載體。

10. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，係用於治療哺乳類中(包括人類)選自癲癇、暈厥發作、纖維肌痛、運動減緩、顛異常、熱紅潮、原發性顫抖症、藥物依賴和成癮(例如，對於酒精、安非它命(或似安非它命物質)、咖啡因、大麻、古柯鹼、海洛英、迷幻藥、煙草、吸入劑和氣霧推進劑、尼古丁、類鴉片、苯基 glycidine 衍生物

(7)

、鎮靜劑、催眠藥、苯並二氮呋及其它抗焦慮劑的依賴或成癮)及與這些依賴或成癮有關連的戒斷徵候群、成癮行為(如賭博)、偏頭痛、痙攣、關節炎、腸道過敏徵候群(IBS)、慢性疼痛、急性疼痛、神經病變性疼痛、血管性頭痛、慶管性頭痛、發炎性異常(例如,類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬)、利尿症、經前徵候群、經前焦躁症、耳鳴及胃受損之異常或病況。

11. 如申請專利範圍第9項之醫藥組成物,係用於治療哺乳類中(包括人類)選自譫妄、癡呆和失憶症及其它認知或神經退化異常(如巴金森氏病(PD)、亨丁頓氏病(HD)、阿茲海默氏病、老年性癡呆症、阿茲海默氏型癡呆症、記憶異常、血管性癡呆症和其它例如由於HIV疾病、頭部創傷、巴金森氏病、亨丁頓氏病、畢克氏病、古茲菲德-雅各氏病或由於多發性病原之癡呆症;移動異常,如動作機能喪失、異動症,包括家族陣發性移動異常、痙攣、杜萊德氏症候群、史考脫徵候群、PALSYS和失動-僵硬症候群;錐體外移動異常,如以醫藥引起之移動異常,例如,抗精神藥物引起之巴金森現象、抗精神藥物惡化徵候群、抗精神藥物引起之急性肌緊張不足、抗精神藥物引起之急性靜坐不能、抗精神藥物引起之持發性不自主運動障礙和以醫藥引起之姿勢性顫抖;道氏徵候群;神經去髓鞘疾病(如多發性硬化症(MS)和肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、末梢神經病變,例如,糖尿病和化療法引起之神經病變及帶狀皰疹後神經痛、三叉神經痛、體節性或肋間

(8)

神經痛和其它神經痛；及由於急性或慢性腦血管損傷之大腦血管異常(如腦梗塞、腦周圍充血或腦水腫)之異常或病況。

12. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，係用於治療哺乳類中(包括人類)選自睡眠異常(例如，失眠症(insomnia)、與藥物有關連之失眠(sleep lessness)、REM 睡眠異常、嗜睡症、渴睡症、睡眠-清醒週期異常、睡眠中窒息徵候群、類睡症和與輪值工作及不規律工作時間有關連之睡眠異常)之異常或病況。

13. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，係用於治療哺乳類中(包括人類)選自情緒異常(如憂鬱症，或更特別係憂鬱異常(例如，單次發作或復發性重鬱異常、低落性情感異常、憂鬱的神經症和精神官能性憂鬱症)、病態憂鬱症(包括厭食症、體重減輕、失眠症、早起異常和精神運動性遲滯)、非典型憂鬱症(或反應性憂鬱症)(包括食慾增加、嗜睡症、精神運動性激越或精神運動感應性、季節性情緒異常和幼兒憂鬱症)；或雙極性異常或躁狂憂鬱症(例如，雙極性 I 異常、雙極性 II 異常和循環性情感異常)；行為異常及決裂性行為異常；焦慮症，如具有或不具有懼曠症之恐慌症、不具恐慌症病史之懼曠症、特殊的恐懼症，例如，特殊的動物恐懼症、社交焦慮症、社交恐懼症、強迫觀念及強迫行為異常症、抗壓異常(包括創傷後抗壓異常和急性抗壓異常)和類化焦慮症；邊緣性人格異常、精神分裂症和其它精神病異常，例如，類精神分裂

(9)

性異常、精神分裂情感異常、妄想症、短期精神分裂異常、分配性精神分裂異常、具有妄想或幻覺之精神分裂異常、焦慮症的精神病發作、與精神病有關連之焦慮症、精神情緒異常(如嚴重的重憂鬱症；與精神異常有關連之情緒異常(如與雙極異常有關連之急性躁狂和憂鬱症)、與精神分裂症有關連之情緒異常；與弱智有關連之行爲騷動、自閉症及行爲異常之異常或病況。

14. 一種選自以下化合物及其醫藥上可接受鹽類的化合物或鹽：

3-胺基-5-甲基辛酸；

3-胺基-5-甲基壬酸；

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基庚酸；

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸；

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基壬酸；

3-胺基-7-環戊基-5-甲基庚酸；

3-胺基-7-環己基-5-甲基庚酸；

(3S,5R)-3-胺基-7-環戊基-5-甲基庚酸；

(3S,5R)-3-胺基-7-環己基-5-甲基庚酸；

3-胺基-5-甲基-7-苯基庚酸；

3-胺基-5-甲基-7-(2,4-二氟苯基)庚酸；

3-胺基-8-(2,3-二氟苯基)-5-甲基辛酸；

3-胺基-8-(2,4-二氟苯基)-5-甲基辛酸；

2-胺基甲基-4-甲基庚酸；

(2R,4R)-2-胺基甲基-4-甲基庚酸；

I225864

(10)

(2R,4S)-2-氨基甲基-4-甲基庚酸；

2-氨基甲基-3-[1-(4-甲基戊基)環丙基]丙酸；

2-氨基甲基-4-乙基-8-甲基壬酸；

2-氨基甲基-3-(1-甲基環丙基)丙酸；

2-氨基甲基-4,4-二甲基-8-甲基壬酸；

2-氨基甲基-4-環己基-3-甲基丁酸；及

2-氨基甲基-4,6-二甲基庚酸。