

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027765.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/197 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 21/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 1 日

[11] 公开号 CN 1856301A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.9.13

[21] 申请号 200480027765.9

[30] 优先权

[32] 2003.9.25 [33] US [31] 60/506,003

[86] 国际申请 PCT/IB2004/002978 2004.9.13

[87] 国际公布 WO2005/030184 英 2005.4.7

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.24

[71] 申请人 沃尼尔·朗伯有限责任公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 C·R·布拉姆森 G·M·海格

D·J·施里尔 王 方

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 赵艳华

权利要求书 5 页 说明书 68 页

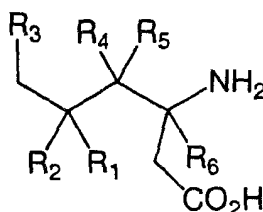
[54] 发明名称

治疗性 β -氨基酸

[57] 摘要

本发明涉及与钙通道的 $\alpha-2-\delta$ ((x2S) 亚基结合的某些 β -氨基酸。这些化合物与其药学上可接受的盐适用于治疗多种精神病症、疼痛病症与其它病症。

1. 一种用于治疗癫痫、戒烟、戒除上瘾性物质与依赖性、痉挛状态、肌肉痉挛、具有麻痹的肌肉张力减退、带状疱疹后神经痛、慢性头痛、腰背痛、手术疼痛、软骨损伤、骨关节炎疾病的疾病变型的方法，其包括对于需要该项治疗的哺乳类动物施用治疗有效量的如下式I的化合物或该化合物的药学上可接受的盐：



其中R₁为氢或任选地被1至5个氟原子取代的(C₁-C₆)烷基；

R₂为氢或任选地被1至5个氟原子取代的(C₁-C₆)烷基；或

R₁与R₂与其所连接的碳一起形成3至6元的环烷基环；

R₃为(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₆)环烷基-(C₁-C₃)烷基、苯基、苯基-(C₁-C₃)烷基、吡啶基、吡啶基-(C₁-C₃)烷基、苯基-N(H)-或吡啶基-N(H)-，其中前述的各烷基部分可任选地被1至5个氟原子取代，优选被0至3个氟原子取代，并且其中该苯基与该吡啶基及该苯基-(C₁-C₃)烷基与该吡啶基-(C₁-C₃)烷基的苯基与吡啶基部分，分别可任选地被1至3个取代基取代，优选被0至2个取代基取代，该取代基独立地选自氯、氟、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₃)烷基氨基、任选被1至3个氟原子取代的(C₁-C₃)烷基及任选被1至3个氟原子取代的(C₁-C₃)烷氧基；

R₄为氢或任选被1至5个氟原子取代的(C₁-C₆)烷基；

R₅为氢或任选被1至5个氟原子取代的(C₁-C₆)烷基；及

R₆为氢或(C₁-C₆)烷基。

2. 一种在包括人类的哺乳动物中通过增进睡眠而治疗神经退化性病症诸如帕金森氏症(PD)、亨廷顿氏症(HD)、阿尔茨海默氏症与纤维性肌痛中的认知能力的方法，其包括对于该哺乳类动物施用有效治疗该病症或病况的量的如权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐。

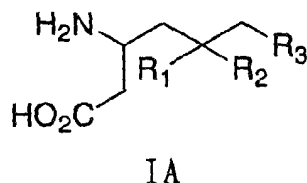
3. 一种在包括人类的哺乳动物中治疗选自下列的病症或病况的

方法：睡眠障碍，包括下肢不宁综合征、时差症、周期性肢动症及改变的睡眠结构，其包括对于该哺乳类动物施用有效治疗该病症或病况的量的如权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐。

4. 一种在包括人类的哺乳动物中用于在罹患选自厌食、癌症、高龄及/或虚弱的病症或病况的哺乳动物中促进体重增加的方法，其包括对于该哺乳动物施用有效治疗该病症或病况的量的如权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐。

5. 一种在包括人类的哺乳动物中治疗选自社交焦虑病症与恐惧飞行的病症或病况的方法，其包括对于该哺乳动物施用有效治疗该病症或病况的量的如权利要求1所示的化合物或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求1的方法，该化合物具有式IA：



其中R₁为氢或任选被1至5个氟原子取代的(C₁-C₃)烷基；

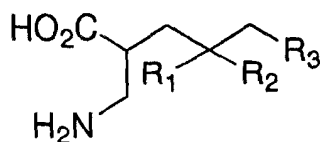
R₂为氢或任选被1至5个氟原子取代的(C₁-C₃)烷基；和

R₃为(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₆)环烷基-(C₁-C₃)烷基、苯基、苯基-(C₁-C₃)烷基、吡啶基、吡啶基-(C₁-C₃)烷基、苯基-N(H)-或吡啶基-N(H)-，其中前述的各烷基部分可任选地被1至5个氟原子取代，优选被0至3个氟原子取代，及其中该苯基与该吡啶基及该苯基-(C₁-C₃)烷基与该吡啶基-(C₁-C₃)烷基的苯基与吡啶基部分，分别可任选地被1至3个取代基取代，优选被0至2个取代基取代，该取代基独立地选自氯、氟、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₃)烷基氨基、任选地被1至3个氟原子取代的(C₁-C₃)烷基及任选地被1至3个氟原子取代的(C₁-C₃)烷氧基；

前提在于当R₁为氢时，R₂不是氢；

或该化合物的药学上可接受的盐。

7. 如权利要求1的方法，该化合物具有式II：



II

其中 R_1 为氢或任选地被1至5个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷基；

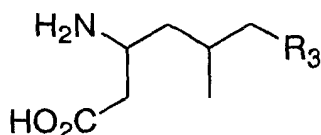
R_2 为氢或任选地被1至5个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷基；

R_3 为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (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)-，其中前述的各烷基部分可任选地被1至5个氟原子取代，优选被0至3个氟原子取代，并且其中该苯基与该吡啶基及该苯基- (C_1-C_3) 烷基与该吡啶基- (C_1-C_3) 烷基的苯基与吡啶基部分，分别可任选地被1至3个取代基取代，优选被0至2个取代基取代，该取代基独立地选自氯、氟、氨基、硝基、氰基、 (C_1-C_3) 烷基氨基、任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷基及任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷氧基；

前提在于当 R_1 为氢时， R_2 并非氢；

或该化合物的药学上可接受的盐。

8. 如权利要求6的方法，该化合物具有式IA-1：

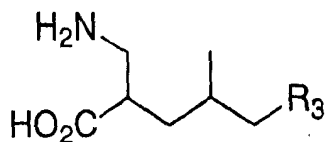


IA-1

其中 R_3 为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (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)-，其中前述的各烷基部分可任选地被1至5个氟原子取代，优选被0至3个氟原子取代，及其中该苯基与该吡啶基及该苯基- (C_1-C_3) 烷基与该吡啶基- (C_1-C_3) 烷基的苯基与吡啶基部分，分别可任选地被1至3个取代基取代，优选被0至2个取代基取代，该取代基独立地选自氯、氟、氨基、硝基、氰基、 (C_1-C_3) 烷基氨基、任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷基及任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷氧基；

或该化合物的药学上可接受的盐。

9. 如权利要求7的方法，该化合物具有式IIA：

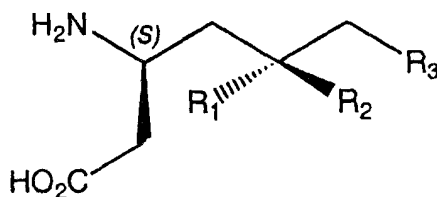


IIA

其中 R_3 为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (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)-, 其中前述的各烷基部分可任选地被1至5个氟原子取代, 优选被0至3个氟原子取代, 及其中该苯基与该吡啶基及该苯基- (C_1-C_3) 烷基与该吡啶基- (C_1-C_3) 烷基的苯基与吡啶基部分, 分别可任选地被1至3个取代基取代, 优选被0至2个取代基取代, 该取代基独立地选自氯、氟、氨基、硝基、氰基、 (C_1-C_3) 烷基氨基、任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷基及任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷氧基;

或该化合物的药学上可接受的盐。

10. 如权利要求6的方法, 该化合物具有式IA-2:



IA-2

其中 R_1 为氢或任选地被1至5个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷基;

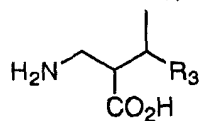
R_2 为氢或任选地被1至5个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷基; 和

R_3 为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (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)-, 其中前述的各烷基部分可任选地被1至5个氟原子取代, 优选被0至3个氟原子取代, 及其中该苯基与该吡啶基及该苯基- (C_1-C_3) 烷基与该吡啶基- (C_1-C_3) 烷基的苯基与吡啶基部分, 分别可任选地被1至3个取代基取代, 优选被0至2个取代基取代, 该取代基独立地选自氯、氟、氨基、硝基、氰基、 (C_1-C_3) 烷基氨基、任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷基及任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷氧基;

前提在于当 R_1 为氢时, R_2 并非氢;

或该化合物的药学上可接受的盐。

11. 权利要求1的方法, 该化合物具有式III:

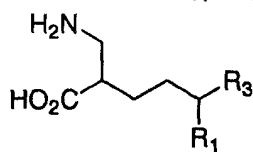


III

其中 R_3 为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (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)-, 其中前述的各烷基部分可任选地被1至5个氟原子取代, 优选被0至3个氟原子取代, 及其中该苯基与该吡啶基及该苯基- (C_1-C_3) 烷基与该吡啶基- (C_1-C_3) 烷基的苯基与吡啶基部分, 分别可任选地被1至3个取代基取代, 优选被0至2个取代基取代, 该取代基独立地选自氯、氟、氨基、硝基、氰基、 (C_1-C_3) 烷基氨基、任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷基及任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷氧基;

或其药学上可接受的盐。

12. 权利要求1的方法, 该化合物具有式IV:



IV

其中 R_1 为氢或任选地被1至5个氟原子取代的 (C_1-C_6) 烷基; 和

R_3 为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基- (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)-, 其中前述的各烷基部分可任选地被1至5个氟原子取代, 优选被0至3个氟原子取代, 及其中该苯基与该吡啶基及该苯基- (C_1-C_3) 烷基与该吡啶基- (C_1-C_3) 烷基的苯基与吡啶基部分, 分别可任选地被1至3个取代基取代, 优选被0至2个取代基取代, 该取代基独立地选自氯、氟、氨基、硝基、氰基、 (C_1-C_3) 烷基氨基、任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷基及任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1-C_3) 烷氧基;

或该化合物的药学上可接受的盐。

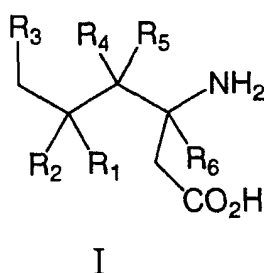
治疗性 β -氨基酸

发明背景

本发明涉及与钙通道的 α -2- δ ($\alpha 2 \delta$) 亚基结合的某些 β -氨基酸。该化合物与其药学上可接受的盐适用于治疗多种精神病症、疼痛与其它病症。

发明概要

本发明涉及式I的化合物：



其中 R_1 为氢或任选地被1至5个氟原子取代的 (C_1 - C_6) 烷基；

R_2 为氢或任选地被1至5个氟原子取代的 (C_1 - C_6) 烷基；或

R_1 与 R_2 与其所连接的碳一起形成3至6元的环烷基环；

R_3 为 (C_1 - C_6) 烷基、(C_3 - C_6) 环烷基、(C_3 - C_6) 环烷基- (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)-，其中前述的各烷基部分可任选地被1至5个氟原子取代，优选被0至3个氟原子取代，及其中该苯基与该吡啶基及该苯基- (C_1 - C_3) 烷基与该吡啶基- (C_1 - C_3) 烷基的苯基与吡啶基部分，分别可任选地被1至3个取代基取代，优选被0至2个取代基取代，该取代基独立地选自氯、氟、氨基、硝基、氰基、(C_1 - C_3) 烷基氨基、任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1 - C_3) 烷基及任选地被1至3个氟原子取代的 (C_1 - C_3) 烷氧基；

R_4 为氢或任选地被1至5个氟原子取代的 (C_1 - C_6) 烷基；

R_5 为氢或任选地被1至5个氟原子取代的 (C_1 - C_6) 烷基；及

R_6 为氢或 (C_1 - C_6) 烷基；

及该化合物的药学上可接受的盐。

本发明的具体实施方案包括下列具式I的化合物及其药学上可接受的盐：

3-氨基-5,8-二甲基-壬酸；
3-氨基-5,5,7-三甲基-辛酸；
3-氨基-5,5,8-三甲基-壬酸；
3-氨基-5,5,6-三甲基-庚酸；
(3S,5S)-3-氨基-5,8-二甲基-壬酸；
(3S,5R)-3-氨基-5,8-二甲基-壬酸；
(3S)-3-氨基-5,5,6-三甲基-庚酸；
(3S)-3-氨基-5,5,7-三甲基-辛酸；
(3S)-3-氨基-5,5,8-三甲基-壬酸；和
(3S)-3-氨基-5,5,9-三甲基-癸酸。

本发明的具体实施方案的其它实例，为下列具式I的化合物及其药学上可接受的盐：

3-氨基-6-环丁基-5-甲基-己酸；
3-氨基-7-环丙基-5-甲基-庚酸；
3-氨基-7-环丁基-5-甲基-庚酸；
3-氨基-7-环戊基-5-甲基-庚酸；
3-氨基-7-环己基-5-甲基-庚酸；
3-氨基-8-环丙基-5-甲基-辛酸；
3-氨基-8-环丁基-5-甲基-辛酸；
3-氨基-8-环戊基-5-甲基-辛酸；
3-氨基-8-环己基-5-甲基-辛酸；
3-氨基-6-环丙基-5,5-二甲基-己酸；
3-氨基-6-环丁基-5,5-二甲基-己酸；
3-氨基-6-环戊基-5,5-二甲基-己酸；
3-氨基-6-环己基-5,5-二甲基-己酸；
3-氨基-7-环丙基-5,5-二甲基-庚酸；

3-氨基-7-环丁基-5,5-二甲基-庚酸;
3-氨基-7-环戊基-5,5-二甲基-庚酸;
3-氨基-7-环己基-5,5-二甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基-6-环丁基-5-甲基-己酸;
(3S,5R)-3-氨基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基-7-环戊基-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基-7-环己基-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-环己基-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-6-环丁基-5-甲基-己酸;
(3S,5S)-3-氨基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;
(3S,5S)-3-氨基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;
(3S,5S)-3-氨基-7-环戊基-5-甲基-庚酸;
(3S,5S)-3-氨基-7-环己基-5-甲基-庚酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-环己基-5-甲基-辛酸;
(3S)-3-氨基-6-环丙基-5,5-二甲基-己酸;
(3S)-3-氨基-6-环丁基-5,5-二甲基-己酸;
(3S)-3-氨基-6-环戊基-5,5-二甲基-己酸;
(3S)-3-氨基-6-环己基-5,5-二甲基-己酸;
(3S)-3-氨基-7-环丙基-5,5-二甲基-庚酸;
(3S)-3-氨基-7-环丁基-5,5-二甲基-庚酸;
(3S)-3-氨基-7-环戊基-5,5-二甲基-庚酸; 及
(3S)-3-氨基-7-环己基-5,5-二甲基-庚酸。

本发明的其它特定实施方案包括下列具式I的化合物及其药学上可接受的盐:

3-氨基-5-甲基-庚酸;

3-氨基-5-甲基-辛酸;

3-氨基-5-甲基-壬酸;

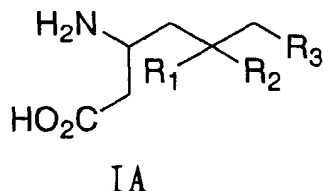
3-氨基-5,5-二甲基-壬酸;

3-氨基-5,5-二甲基-癸酸;

(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-壬酸; 及

(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-癸酸;

本发明还涉及具式IA的化合物:



其中R₁为氢或任选地被1至5个氟原子取代的(C₁-C₃)烷基;

R₂为氢或任选地被1至5个氟原子取代的(C₁-C₃)烷基; 或

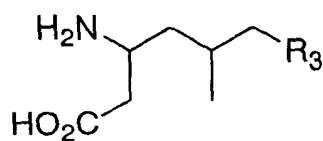
R₁与R₂与其所连接的碳一起形成3至6元的环烷基环;

R₃为(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₆)环烷基-(C₁-C₃)烷基、苯基、苯基-(C₁-C₃)烷基、吡啶基、吡啶基-(C₁-C₃)烷基、苯基-N(H)-或吡啶基-N(H)-, 其中前述的各烷基部分可任选地被1至5个氟原子取代, 优选被0至3个氟原子取代, 及其中该苯基与该吡啶基及该苯基-(C₁-C₃)烷基与该吡啶基-(C₁-C₃)烷基的苯基与吡啶基部分, 分别可任选地被1至3个取代基取代, 优选被0至2个取代基取代, 该取代基独立地选自氯、氟、氨基、硝基、氰基、(C₁-C₃)烷基氨基、任选地被1至3个氟原子取代的(C₁-C₃)烷基及任选地被1至3个氟原子取代的(C₁-C₃)烷氧基;

前提在于当R₁为氢时, R₂并非氢;

及该化合物的药学上可接受的盐。

本发明还涉及具式IA-1的化合物:



IA-1

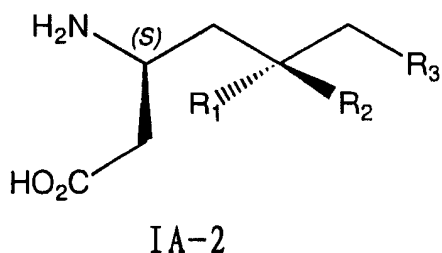
其中 R_3 如上述式I所定义，及该化合物的药学上可接受的盐。

本发明的其它具体实施方案包括下列具式IA的化合物及其药学上可接受的盐：

- 3-氨基-5-甲基-8-苯基氨基-辛酸；
- 3-氨基-5-甲基-7-苯基氨基-庚酸；
- 3-氨基-5-甲基-6-苯基氨基-己酸；
- (3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-8-苯基氨基-辛酸；
- (3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-7-苯基氨基-庚酸；
- (3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-6-苯基氨基-己酸；
- (3S, 5S)-3-氨基-5-甲基-8-苯基氨基-辛酸；
- (3S, 5S)-3-氨基-5-甲基-7-苯基氨基-庚酸；
- (3S, 5S)-3-氨基-5-甲基-6-苯基氨基-己酸；
- 3-氨基-5-甲基-8-苯基-辛酸；
- 3-氨基-8-(2-氟-苯基)-5-甲基-辛酸；
- 3-氨基-8-(3-氟-苯基)-5-甲基-辛酸；
- 3-氨基-8-(4-氟-苯基)-5-甲基-辛酸；
- 3-氨基-8-(2-三氟-苯基)-5-甲基-辛酸；
- 3-氨基-8-(3-三氟-苯基)-5-甲基-辛酸；
- 3-氨基-8-(4-三氟-苯基)-5-甲基-辛酸；
- 3-氨基-5-甲基-8-邻-甲苯基-辛酸；
- 3-氨基-5-甲基-8-间-甲苯基-辛酸；
- 3-氨基-5-甲基-8-对-甲苯基-辛酸；
- 3-氨基-5-甲基-8-对-甲苯基-辛酸；
- 3-氨基-8-(2, 3-二氟-苯基)-5-甲基-辛酸；
- 3-氨基-8-(2, 4-二氟-苯基)-5-甲基-辛酸；
- 3-氨基-8-(2, 5-二氟-苯基)-5-甲基-辛酸；

3-氨基-8-(2,6-二氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-8-苯基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-5-甲基-8-苯基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-(2-氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-(2-氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-(3-氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-(3-氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-(4-氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-(4-氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-(2-三氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-(2-三氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-(3-三氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-(3-三氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-(4-三氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-(4-三氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-8-邻-甲苯基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-5-甲基-8-邻-甲苯基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-8-间-甲苯基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-5-甲基-8-间-甲苯基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-8-对-甲苯基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-5-甲基-8-对-甲苯基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-(2,3-二氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-(2,3-二氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-(2,4-二氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-(2,4-二氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-(2,5-二氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-8-(2,5-二氟-苯基)-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-8-(2,6-二氟-苯基)-5-甲基-辛酸; 及
(3S,5S)-3-氨基-8-(2,6-二氟-苯基)-5-甲基-辛酸。

本发明的优选化合物包括式IA-2的化合物:



其中 R_1 、 R_2 与 R_3 如上述式I所定义。

本发明的更优选的化合物的实例,是具式IA-2的化合物,其中 R_1 为氢, R_2 为甲基及 R_3 如上述式I所定义。

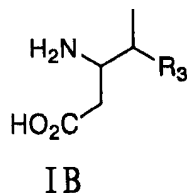
本发明的具体实施方案的实例,为下列具式IA-2的化合物及其药学上可接受的盐:

(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸;

(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸; 及

(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸。

本发明还涉及具式IB的化合物:



及其药学上可接受的盐,其中 R_3 如上所定义,及其中该化合物选自下列化合物及其药学上可接受的盐:

3-氨基-4,5-二甲基-己酸;

3-氨基-4,6-二甲基-庚酸;

3-氨基-4,7-二甲基-辛酸;

3-氨基-4,8-二甲基-壬酸;

3-氨基-4,9-二甲基-癸酸;

3-氨基-4-环丙基-戊酸;

3-氨基-4-环丁基-戊酸;

3-氨基-4-环戊基-戊酸;

3-氨基-4-环己基-戊酸;

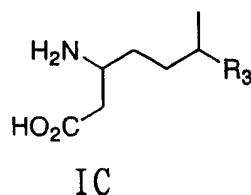
3-氨基-5-环丙基-4-甲基-戊酸;

3-氨基-5-环丁基-4-甲基-戊酸;
3-氨基-5-环戊基-4-甲基-戊酸;
3-氨基-5-环己基-4-甲基-戊酸;
3-氨基-6-环丙基-4-甲基-己酸;
3-氨基-6-环丁基-4-甲基-己酸;
3-氨基-6-环戊基-4-甲基-己酸;
3-氨基-6-环己基-4-甲基-己酸;
3-氨基-7-环丙基-4-甲基-庚酸;
3-氨基-7-环丁基-4-甲基-庚酸;
3-氨基-7-环戊基-4-甲基-庚酸;
3-氨基-7-环己基-4-甲基-庚酸;
3-氨基-8-环丙基-4-甲基-辛酸;
3-氨基-8-环丁基-4-甲基-辛酸;
3-氨基-8-环戊基-4-甲基-辛酸;
3-氨基-8-环己基-4-甲基-辛酸;
3-氨基-9-环丙基-4-甲基-壬酸;
3-氨基-9-环丁基-4-甲基-壬酸;
3-氨基-9-环戊基-4-甲基-壬酸;
3-氨基-9-环己基-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-环丙基-戊酸;
(3R, 4R)-3-氨基-4-环丁基-戊酸;

(3R, 4R)-3-氨基-4-环戊基-戊酸;
(3R, 4R)-3-氨基-4-环己基-戊酸;
(3R, 4R)-3-氨基-5-环丙基-4-甲基-戊酸;
(3R, 4R)-3-氨基-5-环丁基-4-甲基-戊酸;
(3R, 4R)-3-氨基-5-环戊基-4-甲基-戊酸;
(3R, 4R)-3-氨基-5-环己基-4-甲基-戊酸;
(3R, 4R)-3-氨基-6-环丙基-4-甲基-己酸;
(3R, 4R)-3-氨基-6-环丁基-4-甲基-己酸;
(3R, 4R)-3-氨基-6-环戊基-4-甲基-己酸;
(3R, 4R)-3-氨基-6-环己基-4-甲基-己酸;
(3R, 4R)-3-氨基-7-环丙基-4-甲基-庚酸;
(3R, 4R)-3-氨基-7-环丁基-4-甲基-庚酸;
(3R, 4R)-3-氨基-7-环戊基-4-甲基-庚酸;
(3R, 4R)-3-氨基-7-环己基-4-甲基-庚酸;
(3R, 4R)-3-氨基-8-环丙基-4-甲基-辛酸;
(3R, 4R)-3-氨基-8-环丁基-4-甲基-辛酸;
(3R, 4R)-3-氨基-8-环戊基-4-甲基-辛酸;
(3R, 4R)-3-氨基-8-环己基-4-甲基-辛酸;
(3R, 4R)-3-氨基-9-环丙基-4-甲基-壬酸;
(3R, 4R)-3-氨基-9-环丁基-4-甲基-壬酸;
(3R, 4R)-3-氨基-9-环戊基-4-甲基-壬酸;
(3R, 4R)-3-氨基-9-环己基-4-甲基-壬酸;
(3R, 4R)-3-氨基-4-甲基-辛酸;
(3R, 4R)-3-氨基-4-甲基-壬酸;
(3R, 4R)-3-氨基-4-甲基-癸酸;
(3R, 4S)-3-氨基-4, 5-二甲基-己酸;
(3R, 4S)-3-氨基-4, 6-二甲基-庚酸;
(3R, 4S)-3-氨基-4, 7-二甲基-辛酸;
(3R, 4S)-3-氨基-4, 8-二甲基-壬酸;

(3R, 4S)-3-氨基-4, 9-二甲基-癸酸;
(3R, 4S)-3-氨基-4-环丙基-戊酸;
(3R, 4S)-3-氨基-4-环丁基-戊酸;
(3R, 4S)-3-氨基-4-环戊基-戊酸;
(3R, 4S)-3-氨基-4-环己基-戊酸;
(3R, 4S)-3-氨基-5-环丙基-4-甲基-戊酸;
(3R, 4S)-3-氨基-5-环丁基-4-甲基-戊酸;
(3R, 4S)-3-氨基-5-环戊基-4-甲基-戊酸;
(3R, 4S)-3-氨基-5-环己基-4-甲基-戊酸;
(3R, 4S)-3-氨基-6-环丙基-4-甲基-己酸;
(3R, 4S)-3-氨基-6-环丁基-4-甲基-己酸;
(3R, 4S)-3-氨基-6-环戊基-4-甲基-己酸;
(3R, 4S)-3-氨基-6-环己基-4-甲基-己酸;
(3R, 4S)-3-氨基-7-环丙基-4-甲基-庚酸;
(3R, 4S)-3-氨基-7-环丁基-4-甲基-庚酸;
(3R, 4S)-3-氨基-7-环戊基-4-甲基-庚酸;
(3R, 4S)-3-氨基-7-环己基-4-甲基-庚酸;
(3R, 4S)-3-氨基-8-环丙基-4-甲基-辛酸;
(3R, 4S)-3-氨基-8-环丁基-4-甲基-辛酸;
(3R, 4S)-3-氨基-8-环戊基-4-甲基-辛酸;
(3R, 4S)-3-氨基-8-环己基-4-甲基-辛酸;
(3R, 4S)-3-氨基-9-环丙基-4-甲基-壬酸;
(3R, 4S)-3-氨基-9-环丁基-4-甲基-壬酸;
(3R, 4S)-3-氨基-9-环戊基-4-甲基-壬酸;
(3R, 4S)-3-氨基-9-环己基-4-甲基-壬酸;
(3R, 4S)-3-氨基-4-甲基-辛酸;
(3R, 4S)-3-氨基-4-甲基-壬酸; 及
(3R, 4S)-3-氨基-4-甲基-癸酸。

本发明还涉及式IC的化合物:



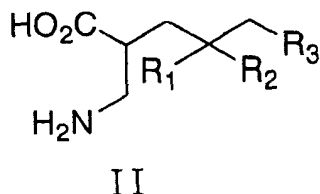
及其药学上可接受的盐，其中R₃如上所定义，及其中该化合物选自下列化合物及其药学上可接受的盐：

- 3-氨基-6-甲基-癸酸；
- 3-氨基-6-环丙基-庚酸；
- 3-氨基-6-环丁基-庚酸；
- 3-氨基-6-环戊基-庚酸；
- 3-氨基-6-环己基-庚酸；
- 3-氨基-7-环丙基-6-甲基-庚酸；
- 3-氨基-7-环丁基-6-甲基-庚酸；
- 3-氨基-7-环戊基-6-甲基-庚酸；
- 3-氨基-7-环己基-6-甲基-庚酸；
- 3-氨基-8-环丙基-6-甲基-辛酸；
- 3-氨基-8-环丁基-6-甲基-辛酸；
- 3-氨基-8-环戊基-6-甲基-辛酸；
- 3-氨基-8-环己基-6-甲基-辛酸；
- 3-氨基-9-环丙基-6-甲基-壬酸；
- 3-氨基-9-环丁基-6-甲基-壬酸；
- 3-氨基-9-环戊基-6-甲基-壬酸；
- 3-氨基-9-环己基-6-甲基-壬酸；
- 3-氨基-10-环丙基-6-甲基-癸酸；
- 3-氨基-10-环丁基-6-甲基-癸酸；
- 3-氨基-10-环戊基-6-甲基-癸酸；
- 3-氨基-10-环己基-6-甲基-癸酸；
- 3-氨基-6-异丙基-庚酸；
- 3-氨基-6, 8-二甲基-壬酸；
- 3-氨基-6, 9-二甲基-癸酸；

(3S, 6R)-3-氨基-6-甲基-癸酸;
(3S, 6R)-3-氨基-6-环丙基-庚酸;
(3S, 6R)-3-氨基-6-环丁基-庚酸;
(3S, 6R)-3-氨基-6-环戊基-庚酸;
(3S, 6R)-3-氨基-6-环己基-庚酸;
(3S, 6R)-3-氨基-7-环丙基-6-甲基-庚酸;
(3S, 6R)-3-氨基-7-环丁基-6-甲基-庚酸;
(3S, 6R)-3-氨基-7-环戊基-6-甲基-庚酸;
(3S, 6R)-3-氨基-7-环己基-6-甲基-庚酸;
(3S, 6R)-3-氨基-8-环丙基-6-甲基-辛酸;
(3S, 6R)-3-氨基-8-环丁基-6-甲基-辛酸;
(3S, 6R)-3-氨基-8-环戊基-6-甲基-辛酸;
(3S, 6R)-3-氨基-8-环己基-6-甲基-辛酸;
(3S, 6R)-3-氨基-9-环丙基-6-甲基-壬酸;
(3S, 6R)-3-氨基-9-环丁基-6-甲基-壬酸;
(3S, 6R)-3-氨基-9-环戊基-6-甲基-壬酸;
(3S, 6R)-3-氨基-9-环己基-6-甲基-壬酸;
(3S, 6R)-3-氨基-10-环丙基-6-甲基-癸酸;
(3S, 6R)-3-氨基-10-环丁基-6-甲基-癸酸;
(3S, 6R)-3-氨基-10-环戊基-6-甲基-癸酸;
(3S, 6R)-3-氨基-10-环己基-6-甲基-癸酸;
(3S, 6R)-3-氨基-6-异丙基-庚酸;
(3S, 6R)-3-氨基-6, 8-二甲基-壬酸;
(3S, 6R)-3-氨基-6, 9-二甲基-癸酸;
(3S, 6S)-3-氨基-6-甲基-辛酸;
(3S, 6S)-3-氨基-6-甲基-壬酸;
(3S, 6S)-3-氨基-6-甲基-癸酸;
(3S, 6S)-3-氨基-6-环丙基-庚酸;
(3S, 6S)-3-氨基-6-环丁基-庚酸;

(3S, 6S)-3-氨基-6-环戊基-庚酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-6-环己基-庚酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-7-环丙基-6-甲基-庚酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-7-环丁基-6-甲基-庚酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-7-环戊基-6-甲基-庚酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-7-环己基-6-甲基-庚酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-8-环丙基-6-甲基-辛酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-8-环丁基-6-甲基-辛酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-8-环戊基-6-甲基-辛酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-8-环己基-6-甲基-辛酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-9-环丙基-6-甲基-壬酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-9-环丁基-6-甲基-壬酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-9-环戊基-6-甲基-壬酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-9-环己基-6-甲基-壬酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-10-环丙基-6-甲基-癸酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-10-环丁基-6-甲基-癸酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-10-环戊基-6-甲基-癸酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-10-环己基-6-甲基-癸酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-6-异丙基-庚酸;
 (3S, 6S)-3-氨基-6, 8-二甲基-壬酸; 及
 (3S, 6S)-3-氨基-6, 9-二甲基-癸酸。

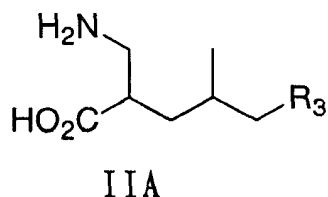
本发明还涉及式II的化合物:



其中R₁、R₂与R₃如上述式I所定义, 及该化合物的药学上可接受的盐。

本发明的特定实施方案的实例, 是下列具式IV的化合物及其药学上可接受的盐: 2-氨基甲基-4-丙基-庚酸。

本发明还涉及具式IIA的化合物:



其中R₃如上述式I所定义, 及该化合物的药学上可接受的盐。

本发明的其它特定实施方案, 包括下列具式II的化合物及其药学上可接受的盐:

- 2-氨基甲基-4-甲基-7-苯基-庚酸;
- 2-氨基甲基-4-甲基-6-苯基-己酸;
- 2-氨基甲基-7-(4-氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
- 2-氨基甲基-7-(3-氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
- 2-氨基甲基-7-(2-氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
- 2-氨基甲基-7-(2,4-二氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
- 2-氨基甲基-7-(3,4-二氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
- 2-氨基甲基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-庚酸;
- 2-氨基甲基-4-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-庚酸;
- 2-氨基甲基-4-甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-庚酸;
- 2-氨基甲基-4-甲基-6-苯基氨基-己酸;
- 2-氨基甲基-4-甲基-7-苯基氨基-庚酸;
- 2-氨基甲基-4-甲基-8-苯基氨基-辛酸;
- (2R,4R)-2-氨基甲基-4-甲基-7-苯基-庚酸;
- (2R,4R)-2-氨基甲基-4-甲基-6-苯基-己酸;
- (2R,4R)-2-氨基甲基-7-(4-氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
- (2R,4R)-2-氨基甲基-7-(3-氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
- (2R,4R)-2-氨基甲基-7-(2-氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
- (2R,4R)-2-氨基甲基-7-(2,4-二氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
- (2R,4R)-2-氨基甲基-7-(3,4-二氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
- (2R,4R)-2-氨基甲基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-庚酸;
- (2R,4R)-2-氨基甲基-4-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-庚酸;

(2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-庚酸;
(2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-6-苯基氨基-己酸;
(2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-7-苯基氨基-庚酸;
(2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-8-苯基氨基-辛酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-7-苯基-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-6-苯基-己酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-7-(4-氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-7-(3-氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-7-(2-氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-7-(2, 4-二氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-7-(3, 4-二氟-苯基)-4-甲基-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-7-(2-三氟甲基-苯基)-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-7-(3-三氟甲基-苯基)-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-6-苯基氨基-己酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-7-苯基氨基-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-8-苯基氨基-辛酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-6-环己基-4-乙基-己酸;
2-氨基甲基-3-(1-甲基-环丙基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-乙基-环丙基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-丙基-环丙基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-异丙基-环丙基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-丁基-环丙基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-异丁基-环丙基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-[1-(4-甲基-戊基)-环丙基]-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-甲基-环丁基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-乙基-环丁基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-丙基-环丁基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-甲基-环戊基)-丙酸;

2-氨基甲基-3-(1-乙基-环戊基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-丙基-环戊基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-甲基-环己基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-乙基-环己基)-丙酸;
2-氨基甲基-3-(1-丙基-环己基)-丙酸;
2-氨基甲基-4-乙基-己酸;
2-氨基甲基-4-乙基-5-甲基-己酸;
2-氨基甲基-4-乙基-庚酸;
2-氨基甲基-4-乙基-6-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-4-乙基-辛酸;
2-氨基甲基-4-乙基-7-甲基-辛酸;
2-氨基甲基-4-乙基-壬酸;
2-氨基甲基-4-乙基-8-甲基-壬酸;
2-氨基甲基-4,4-二甲基-庚酸;
2-氨基甲基-4,4,8-三甲基-壬酸;
2-氨基甲基-5-乙基-庚酸;
2-氨基甲基-5-乙基-6-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-7-环丙基-5-乙基-庚酸;
2-氨基甲基-7-环丁基-5-乙基-庚酸;
2-氨基甲基-7-环戊基-5-乙基-庚酸;
2-氨基甲基-7-环己基-5-乙基-庚酸;
2-氨基甲基-5-乙基-辛酸;
2-氨基甲基-5-乙基-7-甲基-辛酸;
2-氨基甲基-5-乙基-壬酸;
2-氨基甲基-5-乙基-8-甲基-壬酸;
2-氨基甲基-4-环丙基-丁酸;
2-氨基甲基-4-(1-甲基-环丙基)-丁酸;
2-氨基甲基-4-(1-乙基-环丙基)-丁酸;
2-氨基甲基-4-环丁基-丁酸;

2-氨基甲基-4-(1-甲基-环丁基)-丁酸;
2-氨基甲基-4-(1-乙基-环丁基)-丁酸;
2-氨基甲基-4-环戊基-丁酸;
2-氨基甲基-4-(1-甲基-环戊基)-丁酸;
2-氨基甲基-4-(1-乙基-环戊基)-丁酸;
2-氨基甲基-4-环己基-丁酸;
2-氨基甲基-4-(1-甲基-环己基)-丁酸;
2-氨基甲基-4-(1-乙基-环己基)-丁酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-6-环戊基-4-乙基-己酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-6-环丁基-4-乙基-己酸; 及
(2R, 4S)-2-氨基甲基-6-环丙基-4-乙基-己酸。

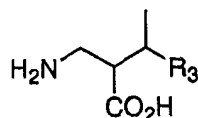
本发明的其它特定实施方案, 包括下列具式IIA的化合物及其药
学上可接受的盐:

2-氨基甲基-4-甲基-己酸;
2-氨基甲基-4-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-4-甲基-辛酸;
2-氨基甲基-4-甲基-壬酸;
2-氨基甲基-4-甲基-癸酸;
(2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-己酸;
(2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-庚酸;
(2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-辛酸;
(2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-壬酸;
(2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-癸酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-己酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-辛酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-壬酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-癸酸;
2-氨基甲基-5-环丙基-4-甲基-戊酸;

2-氨基甲基-5-环丁基-4-甲基-戊酸;
2-氨基甲基-5-环戊基-4-甲基-戊酸;
2-氨基甲基-5-环己基-4-甲基-戊酸;
2-氨基甲基-6-环丙基-4-甲基-己酸;
2-氨基甲基-6-环丁基-4-甲基-己酸;
2-氨基甲基-6-环戊基-4-甲基-己酸;
2-氨基甲基-6-环己基-4-甲基-己酸;
2-氨基甲基-7-环丙基-4-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-7-环丁基-4-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-7-环戊基-4-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-7-环己基-4-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-8-环丙基-4-甲基-辛酸;
2-氨基甲基-8-环丁基-4-甲基-辛酸;
2-氨基甲基-8-环戊基-4-甲基-辛酸;
2-氨基甲基-8-环己基-4-甲基-辛酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-5-环丙基-4-甲基-戊酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-5-环丁基-4-甲基-戊酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-5-环戊基-4-甲基-戊酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-5-环己基-4-甲基-戊酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-6-环丙基-4-甲基-己酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-6-环丁基-4-甲基-己酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-6-环戊基-4-甲基-己酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-6-环己基-4-甲基-己酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-7-环丙基-4-甲基-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-7-环丁基-4-甲基-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-7-环戊基-4-甲基-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-7-环己基-4-甲基-庚酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-8-环丙基-4-甲基-辛酸;
(2R, 4S)-2-氨基甲基-8-环丁基-4-甲基-辛酸;

(2R, 4S)-2-氨基甲基-8-环戊基-4-甲基-辛酸;
 (2R, 4S)-2-氨基甲基-8-环己基-4-甲基-辛酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-5-环丙基-4-甲基-戊酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-5-环丁基-4-甲基-戊酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-5-环戊基-4-甲基-戊酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-5-环己基-4-甲基-戊酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-6-环丙基-4-甲基-己酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-6-环丁基-4-甲基-己酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-6-环戊基-4-甲基-己酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-6-环己基-4-甲基-己酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-7-环丙基-4-甲基-庚酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-7-环丁基-4-甲基-庚酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-7-环戊基-4-甲基-庚酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-7-环己基-4-甲基-庚酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-8-环丙基-4-甲基-辛酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-8-环丁基-4-甲基-辛酸;
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-8-环戊基-4-甲基-辛酸; 及
 (2R, 4R)-2-氨基甲基-8-环己基-4-甲基-辛酸。

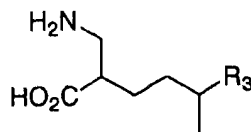
本发明还涉及式III的化合物:



III

及其药学上可接受的盐, 其中R₃如上述式I所定义。

本发明还涉及式IV的化合物:



IV

及其药学上可接受的盐, 其中R₁与R₃如上述式I的化合物所定义。

本发明的其它特定实施方案, 包括下列式IV的化合物及其药学上

可接受的盐:

2-氨基甲基-6-环丙基-5-甲基-己酸;
2-氨基甲基-6-环丁基-5-甲基-己酸;
2-氨基甲基-6-环戊基-5-甲基-己酸;
2-氨基甲基-6-环己基-5-甲基-己酸;
2-氨基甲基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-7-环戊基-5-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-7-环己基-5-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;
2-氨基甲基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;
2-氨基甲基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;
2-氨基甲基-8-环己基-5-甲基-辛酸;
2-氨基甲基-5-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-5-甲基-辛酸;
2-氨基甲基-5-甲基-庚酸;
2-氨基甲基-5-甲基-壬酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-6-环丙基-5-甲基-己酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-6-环丁基-5-甲基-己酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-6-环戊基-5-甲基-己酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-6-环己基-5-甲基-己酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-7-环戊基-5-甲基-庚酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-7-环己基-5-甲基-庚酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-8-环己基-5-甲基-辛酸;

(2R, 6S)-2-氨基甲基-5-甲基-庚酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-5-甲基-辛酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-5-甲基-庚酸;
(2R, 6S)-2-氨基甲基-5-甲基-壬酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-6-环丙基-5-甲基-己酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-6-环丁基-5-甲基-己酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-6-环戊基-5-甲基-己酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-6-环己基-5-甲基-己酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-7-环戊基-5-甲基-庚酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-7-环己基-5-甲基-庚酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-8-环己基-5-甲基-辛酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-5-甲基-庚酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-5-甲基-辛酸;
(2R, 6R)-2-氨基甲基-5-甲基-庚酸; 及
(2R, 6R)-2-氨基甲基-5-甲基-壬酸。

本发明还涉及一种药物组合物, 其包含治疗有效量的式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III或IV的化合物或其药学上可接受的盐, 及药学上可接受的载体。

本发明还涉及用于治疗在包括人类的哺乳动物中选自下列病症或病况的方法: 癫痫; 昏厥(faintness attacks); 纤维性肌痛; 运动机能减退; 颅病症; hot flashes; 特发性颤抖; 化学制品依赖性与上瘾(如对于酒精、苯异丙胺(或苯异丙胺样物质)、咖啡因、大麻属、古柯碱、海洛因、致幻剂、烟草、吸入剂与气溶胶推进剂(aerosol propellants)、尼古丁、阿片样物质、phenylglycidine衍生物、镇

定剂、安眠药、苯并二氮杂革及其它抗焦虑药的依赖性(或上瘾)及与该依赖性(或上瘾)相关联的戒断综合征;上瘾性行为诸如赌博;偏头痛;痉挛状态,包括肌肉痉挛及具有麻痹的肌肉张力减退;关节炎;过敏性肠综合征(IBS);慢性疼痛;急性疼痛;神经病性疼痛;血管性头痛;鼻性头痛(sinus headache);发炎性病症(如类风湿性关节炎、骨关节炎、骨关节炎疾病的疾病变型、软骨损伤、牛皮癣);多尿症;经前综合征;经前焦虑症;耳鸣;及胃损伤,该方法包括对于需要该项治疗的哺乳动物施用治疗有效量的式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III或IV的化合物或其药学上可接受的盐。

本发明还涉及用于在包括人类的哺乳动物中戒烟;戒除上瘾性物质与依赖性;在具有或罹患厌食症、癌症、高龄及/或虚弱的哺乳动物中促进其体重增加,其包括对于需要该项治疗的哺乳动物施用治疗有效量的具式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III或IV的化合物或其药学上可接受的盐。

本发明还涵盖治疗急性脑损伤的神经退化性病症。其包括但不限于:中风、头部创伤及窒息。

中风系指一种脑血管疾病,亦可称为一种脑血管事件(CVA)及包括急性血栓性中风。中风包括局部与全面缺血。同时,亦包括暂时性的脑部缺血及伴随脑部缺血所发生的其它脑血管问题,诸如在进行颈动脉内膜切除术或脑血管或血管手术程序或者进行诊断性血管程序包括脑血管造影术等的患者中所发生的。

具式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III与IV的化合物亦适用于治疗头部创伤、脊髓创伤或来自一般性缺氧、低氧症、低血糖、低血压的损伤以及在关节复位、超灌注作用(hyperfusion)及缺氧症程序中所见的类似损伤。其亦适用于治疗在心脏旁路手术、颅内出血事件、围产期窒息、心跳停止及癫痫重积状态(status epilepticus)中所发生的神经元损伤。

本发明还涉及用于治疗在包括人类的哺乳动物中选自下列的病症或病况的方法:谵妄症、痴呆症与健忘症及其它的认知性或神经退化

性病征, 诸如帕金森氏(Parkinson's)症(PD)、亨廷顿氏(Huntington's)症(HD)、阿尔茨海默氏(Alzheimer's)症、老年痴呆症、阿尔茨海默氏类型的痴呆症、记忆机能障碍、血管性痴呆症及例如归因于HIV疾病、头部创伤、帕金森氏症、亨廷顿氏症、皮克氏(Pick's)症、库兹弗德-贾克氏(Creutzfeldt-Jakob)症或归因于多重病因的其它痴呆症; 活动性病征诸如运动不能症、运动障碍包括家族型阵发性运动障碍、痉挛、图雷特氏(Tourette's)综合征、史卡特(Scott)综合征、PALSYS及运动不能-强直综合征; 椎体外活动性病征诸如药物引发的活动性病征, 例如神经镇静药物引发的帕金森(Parkinsonism)综合征、神经镇静药物型恶性综合征、神经镇静药物引发的急性张力障碍、神经镇静药物引发的静坐不能症、神经镇静药物引发的迟发性运动障碍及药物引发的姿势性震颤; 唐氏(Down's)综合征; 脱髓鞘病诸如多发性硬化(MS)与肌萎缩性脊髓侧索硬化(ALS)、周围神经病变例如糖尿病与化学治疗引发的神经病变, 及带状疱疹后神经痛、三叉神经痛、体节性(segmental)或肋间神经痛及其它神经痛; 及因急性或慢性脑血管损伤诸如脑梗塞、蛛网膜下出血或脑水肿而起的脑血管病症, 其包括对于该哺乳动物给予有效治疗该病症或病况的量的具式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III或IV的化合物或其药学上可接受的盐。

在这些患有纤维性肌痛、阿尔茨海默氏症与帕金森氏症的包括人类的哺乳动物中, 亦可通过对于需要该项治疗的哺乳动物给予治疗有效量的具式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III或IV的化合物或其药学上可接受的盐, 通过增进睡眠而增进其认知能力。

疼痛系指急性以及慢性疼痛。急性疼痛通常为期很短, 及与交感神经系统的机能亢进相关联。实例为手术后疼痛与异常性疼痛。慢性疼痛通常界定为持续3至6个月的疼痛, 及包括躯体性疼痛与精神性疼痛。其它的疼痛为伤害性疼痛。

可使用本发明的具式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III和IV的化合物或其药学上可接受的盐治疗的疼痛类型的实例, 包括来自软组织与周边损伤的疼痛, 诸如急性创伤、与骨关节炎及类风湿性

关节炎相关联的疼痛、肌肉骨骼疼痛诸如创伤后所感受的疼痛；脊椎疼痛、牙痛、肌筋膜疼痛综合征、外阴切开术疼痛及因烧伤而起的疼痛；深层与内脏疼痛诸如心脏疼痛、肌肉疼痛、眼痛、orofacial疼痛例如牙痛、腹痛、妇科疼痛例如痛经、生产疼痛及与子宫内膜异位相关联的疼痛；与神经及神经根损伤相关联的疼痛，诸如与周围神经病症例如神经受累（nerve entrapment）与臂神经丛的撕裂伤（brachial plexus avulsions）相关联的疼痛、截肢、周围神经病变、tic douloureux、非典型颜面疼痛、神经根损伤、三叉神经痛、神经病变性腰背痛、与HIV相关的神经病变性疼痛、与癌症相关的神经病变性疼痛、糖尿病型神经病变性疼痛及蛛网膜炎；与癌相关的神经病变性或神经病变性疼痛，通常称作癌症疼痛；中枢神经系统疼痛，诸如因脊髓或脑干损伤而起的疼痛；腰背疼痛；坐骨神经痛；幻肢疼痛、头痛包括偏头痛与其它血管性头痛、急性或慢性压力性头痛、丛集性头痛、颞下颌疼痛与上颌窦疼痛；因强直性脊柱炎与痛风而引起的疼痛；因膀胱收缩增加所造成的疼痛；手术后疼痛；瘢痕疼痛；及非神经病变性慢性疼痛，诸如与纤维性肌痛、HIV、类风湿性关节炎与骨关节炎、关节疼痛及肌痛相关联的疼痛、扭伤、拉伤及诸如骨骼断裂的创伤；及外科手术后疼痛。

其它疼痛亦可由周围感觉神经的损伤或感染引起。其包括但不限于周围神经创伤、疱疹病毒感染、糖尿病、纤维性肌痛、灼痛、神经丛的撕裂伤、神经瘤、截肢及血管炎所引起的疼痛。神经病变性疼痛亦可由慢性酒精中毒、人类免疫缺乏病毒的感染、甲状腺机能减退、尿毒症或维生素缺乏所造成的神经损伤引起。神经病变性疼痛包括但不限于神经损伤所引起的疼痛，例如糖尿病患者所承受的疼痛。

精神性疼痛的发生并无器官起源，诸如腰背痛、非典型颜面疼痛及长期头痛。

其它类型的疼痛为：发炎性疼痛、骨关节炎疼痛、三叉神经痛、癌症疼痛、糖尿病性神经病变、下肢不宁综合征、急性疱疹与带状疱疹后神经痛、灼痛、臂神经丛的撕裂伤、枕骨神经痛、痛风、幻肢疼

痛、烧伤及其它形式的神经痛、神经病变性与自发性疼痛综合征。

本发明的化合物亦适用于治疗抑郁症。抑郁症可由器官性疾病导致，或因个人损失的相关压力而次发，或具有自发性起源。鉴于家族中发生一些形式的抑郁症的强烈倾向，显示至少一些形式的抑郁症的机械性起因 (mechanistic cause)。抑郁症的诊断，主要通过量化患者的情绪转变而进行的。情绪的评估一般由医师执行，或由神经心理学家使用经确认的评量表诸如Hamilton Depression Rating Scale或Brief Psychiatric Rating Scale而加以量化。已发展出其它多种的评量表，以量化与测量具有抑郁症诸如失眠症、难以专注、缺乏精力、感到无用与罪恶感的患者的情绪转变的程度。用于诊断抑郁症的标准以及所有的心理学诊断，系收纳于由美国精神病学学会于1994年出版的称作DSM-IV-R手册的“精神病症的诊断与统计手册” (第4版)。

本发明还涉及用于治疗在包括人类的哺乳动物中选自下列的病症或病况的方法：情感性病症诸如抑郁症或更详细地抑郁性病症，例如单次发作型或再发型重郁性病症、精神抑郁症、抑郁性神经症与官能性抑郁症；melancholic抑郁症包括厌食症、体重减轻、失眠、早醒与精神运动迟滞；非典型抑郁症 (或反应性抑郁症) 包括食欲增加、嗜睡、精神运动激动或兴奋增盛、季节性情感病症与儿童抑郁症；双相性精神障碍或躁郁症，例如双相性I型精神障碍、双相性II型精神障碍及循环情感性障碍；品行障碍与干扰性行为障碍；焦虑性病症，例如具有或不具有旷野恐怖症的恐慌性病症、并无恐慌性病症历史的旷野恐怖症；特定的恐怖症，例如对于特定动物的恐怖症、恐惧飞行、社交焦虑病症、社交恐怖症、强迫症、压力性病症包括创伤后压力病症与急性压力病症以及一般的焦虑性病症；边缘性人格障碍；精神分裂症及其它精神病病症，例如精神分裂症样病症、情感分裂症、妄想性障碍、暂时性精神障碍 (brief psychotic disorder)、共有型精神病性病症、具有妄想或幻觉的精神病性病症、焦虑型精神病发作、与精神病相关联的焦虑症、精神病性情感病症诸如严重的重郁性病症；与精神病性病症相关联的情感性病症诸如急性躁狂症，及与双相性精神障碍

相关联的抑郁症、与精神分裂症相关联的情感性病症；与智能不足相关联的行为困扰、孤独症及品行障碍，其包括对于该哺乳动物给予有效治疗该病症或病况的量的具式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III或IV的化合物或其药学上可接受的盐。

本发明的化合物亦适用于治疗睡眠障碍。睡眠障碍系影响入睡及/或持续睡眠能力的干扰状态，其涉及睡眠过度，或源自与睡眠相关联的异常行为。睡眠障碍例如包括失眠、与药物相关联的无眠、睡眠过度、昏睡、睡眠呼吸暂停综合征及深眠状态。

本发明亦有关用于治疗在包括人类的哺乳动物中选自下列的病症或病况的方法：睡眠障碍(如失眠、与药物相关联的无眠、REM睡眠障碍、睡眠过度、昏睡、睡-醒周期紊乱、睡眠呼吸暂停综合征、深眠状态、下肢不宁症候群、时差症、周期性肢动症、睡眠结构的改变及与轮班工作及不规律的工作时间相关联的睡眠障碍)，其包括对于该哺乳动物给予有效治疗该病症或病况的量的具式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III或IV的化合物或其药学上可接受的盐。

具式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III和IV的化合物含有至少一个手性中心，因此可能以不同的对映异构与非对映异构形式存在。本发明涉及具式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III和IV的化合物的所有光学异构体与所有立体异构体，其该化合物的外消旋混合物或单独的对映异构体与非对映异构体及其混合物的形式；并且本发明涉及分别含有或使用其的上述所定义的所有药物组合物与治疗方法。可通过已知方法，诸如在最终产物或其中间体的制备中的光学离析、光学选择性反应或层析分离，而制得单独的异构体。相较于该化合物的外消旋混合物，本发明的化合物的单独对映异构体在治疗各种病症或病况方面可具有优点。

本发明亦包括经同位素标记的化合物，其与上述具式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III和IV的化合物相同，除了一或多个原子被原子质量或质量数不同于自然中常见的原子质量或质量数的原子所置换的事实以外。可掺入本发明的化合物中的同位素实例，包括氢、

碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯的放射性同位素，分别诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有前述同位素及/或其它原子的同位素的本发明的化合物、其前药及该化合物或该前药的药学上可接受的盐，涵盖于本发明的范畴内。本发明的经同位素标记的某些化合物，例如那些掺入放射性同位素诸如 ^3H 与 ^{14}C 的化合物，适用于药物及/或基质的组织分布分析。同位素氚(即 ^3H)与碳-14(即 ^{14}C)因其在制备与检测上的容易性而是优选的。另外，若以诸如氙(即 ^{129}Xe)等较重的同位素取代，可因较高的代谢稳定性，例如增加体内的半衰期或降低所需的剂量，而提供某些治疗上的优点，因此可优选用于某些情况下。一般可通过在下列流程图及/或实施例与制备方法中所示的方法，以容易获得的同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂，制备本发明的同位素标记的式I的化合物及其前药。

除非另外说明的，否则如此处所用术语“烷基”包括具有直链、支链或环状部分或其组合的饱和的单价烃基。“烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基等。

除非另外说明的，否则此处所用的术语“烷氧基”是指“烷基-氧”，其中“烷基”如上所定义。“烷氧基”的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基。

此处所用的术语“治疗”是指保护、逆转、减轻、抑制应用该术语的病症或病况的进程，或预防该病症或病况，或预防该病症或病况的一种或多种症状。此处所用的术语“治疗作用”是指治疗的动作，而“治疗”系如上所定义。

因为氨基酸为两性，其药学上可相容的盐可为适宜的无机或有机酸的盐，例如盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、草酸、乳酸、柠檬酸、苹果酸、水杨酸、丙二酸、马来酸、琥珀酸与抗坏血酸的盐。自对应的氢氧化物或碳酸盐起始，形成与碱金属或碱土金属例如钠、钾、镁或钙的盐。亦可与例如四甲基铵离子，制备具有季铵离子的盐。

口服给药型药物的效用依赖于药物有效输送通过粘膜上皮及其在肠肝环境中的稳定性。肠胃外给药有效但口服效力低的药物，或其血浆半衰期过短的药物，可经化学修饰成为前药形式。

前药是经化学修饰及在其作用位点上可能不具有生物活性的药物，但可通过一种或多种酶促或其它体内作用，而降解或修饰成为其具有生物活性的母体形式。

经化学修饰的药物或前药，应具有不同于母体药物的药物动力学特征，使其较易吸收通过粘膜上皮、具有优选的成盐作用及/或溶解度、具有增进的全身稳定性(例如血浆半衰期增加)。该化学修饰可能是：

1) 可通过例如酯酶或脂肪酶切开的酯类或酰胺衍生物。就酯类衍生物而言，酯类通过已知方式自该药物分子的羧酸部分衍生。就酰胺衍生物而言，酰胺可通过已知方式自该药物分子的羧酸部分或胺部分衍生。

2) 可由特异性或非特异性蛋白酶识别的肽。肽可通过已知方式，经由与该药物分子的胺或羧酸部分的酰胺键形成作用，而与该药物分子结合。

3) 经由前药形式或修饰的前药形式的膜选择作用而蓄积在作用位点的衍生物。

4) 1) 至 3) 的任一组合。

目前的动物实验研究已显示，可通过制备“软 (soft)”季盐而增加某些药物的吸收。该季盐之所以被称作“软”季盐，是因为其可水解释放出活性药物，而不同于一般的季盐如 $R-N^+(CH_3)_3$ 。

相较于基础药物或其盐，“软”季盐具有适用的物理性质。与其它盐诸如盐酸盐比较，其水溶性可增加，但更重要地在于增加该药物的肠吸收。吸收的增加可能归因于“软”季盐具有表面活性剂性质及可与胆盐等形成胶束与未离子化离子对，其可更有效的穿透肠上皮。在吸收之后，该前药快速地水解而释放出活性母体药物。

具式 I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III 和 IV 的化合物的前药涵盖于本发明的范畴内。前药与软式药物在本领域中已知

(Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990; 15 (4) : 361-368)。

最后二个引述文献在此并入本案作为参考。

本发明的某些化合物能以未溶剂化形式以及包括水合物形式的溶剂化形式存在。一般而言，包括水合物形式的溶剂化形式与未溶剂化形式等效，并意欲涵盖于本发明的范畴内。

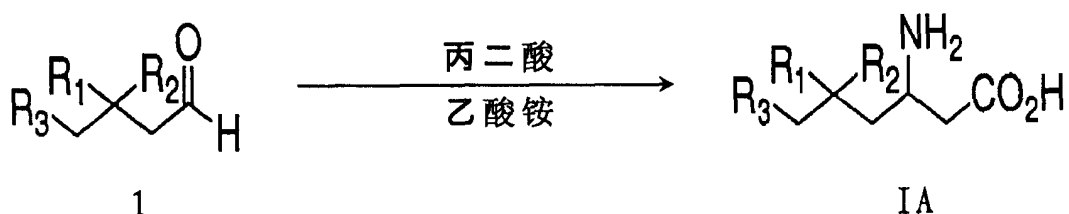
发明详述

可如下所述制备本发明的化合物。在反应流程图及后续的论述中，结构式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III和IV及基团R₁、R₂、R₃、R₄、R₅与R₆如上所定义，除非另有说明。

存在制备手性与外消旋β-氨基酸的不同的方法。该方法可见于“Enantioselective Synthesis of β-Amino Acids”，Juaristi, Eusebio编辑，USA, 1997, Wiley-VCH, New York, N.Y.。

下述方法是可以用于制备这些化合物的例证性方法，但不限制范围。

方法A

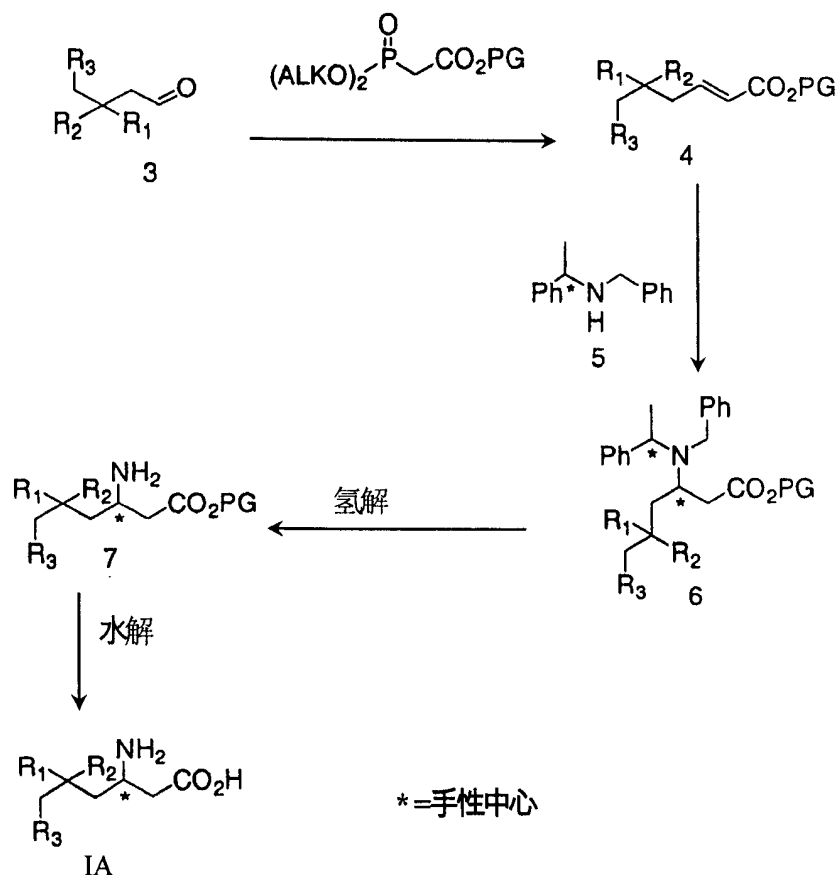


依据Lázár等人，*Synth. Commun.* 第28(2)期第219-224页(1998年)一文中的方法，可在丙二酸和乙酸铵存在下，通过将位于醇类溶剂诸如乙醇中的具式1的化合物加热回流，而制备具式IA的化合物。可使用本领域技术人员所熟知的方法，自可商业获得的物质制备具式1的醛。

可通过上述方法制备的化合物包括但不限于下列：

- 3-氨基-6-环丙基-5-甲基-己酸；
- 3-氨基-6-环丁基-5-甲基-己酸；
- 3-氨基-6-环戊基-5-甲基-己酸；
- 3-氨基-6-环己基-5-甲基-己酸；

3-氨基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;
3-氨基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;
3-氨基-7-环戊基-5-甲基-庚酸;
3-氨基-7-环己基-5-甲基-庚酸;
3-氨基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;
3-氨基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;
3-氨基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;
3-氨基-8-环己基-5-甲基-辛酸;
3-氨基-6-环丙基-5,5-二甲基-己酸;
3-氨基-6-环丁基-5,5-二甲基-己酸;
3-氨基-6-环戊基-5,5-二甲基-己酸;
3-氨基-6-环己基-5,5-二甲基-己酸;
3-氨基-7-环丙基-5,5-二甲基-庚酸;
3-氨基-7-环丁基-5,5-二甲基-庚酸;
3-氨基-7-环戊基-5,5-二甲基-庚酸; 及
3-氨基-7-环己基-5,5-二甲基-庚酸。

方法B

如上述方法B中所说明,使用手性胺加成至 α, β -不饱和系统的制备 β -氨基酸的合成方法,已于先前被描述(参见例如S. G. Davies等人, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 1153, 1993年; S. G. Davies, Synlett, 1994年, 117; Ishikawa等人, Synlett, 1998, 1291; Hawkins, J. Org. Chem., 1985, 51, 2820)。参照上述方法B,可自式7的对应化合物制备式IA的化合物,其中PG代表适宜的酯保护基,其可使用本领域技术人员所熟知的条件,通过水解作用或氢解作用而加以移除。(有关适宜保护基的形成与移除的详细说明,请见T. W. Greene与P. G. M. Wuts的“Protective groups in organic synthesis”, Wiley, 1991)。例如,该反应可在约室温至该反应混合物的回流温度的温度,优选为回流温度,通过用适宜的酸诸如盐酸或硫酸的处理,而在水解条件下进行;或者在约室温至约回流温度的温度,优选为室温,通过用适宜的无机碱诸如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂及优选

氢氧化钠的处理，而在水解条件下进行的。该反应优选在回流温度，使用盐酸进行的。然而，当PG为叔丁基时，该反应优选在三氟乙酸(TFA)中进行。当PG为碱性基团时，水解作用可在碱性条件下，使用本领域技术人员所熟知的方法，例如使用氢氧化钠或氢氧化钾，而进行的。

可使用本领域技术人员所熟知的氢解条件，自式6的对应化合物制备式7的化合物。例如，可在氢气气氛(介于约1至5大气压)下，在诸如甲醇、乙醇或四氢呋喃的溶剂中，通过用钌金属催化剂诸如碳上氢氧化钌或碳上钌或用阮内镍(Raney Nickel)处理式6的化合物，而进行该反应，以获得式7的目的化合物。优选在约1大气压的氢气气氛下，在乙醇中使用碳上钌而进行该反应。

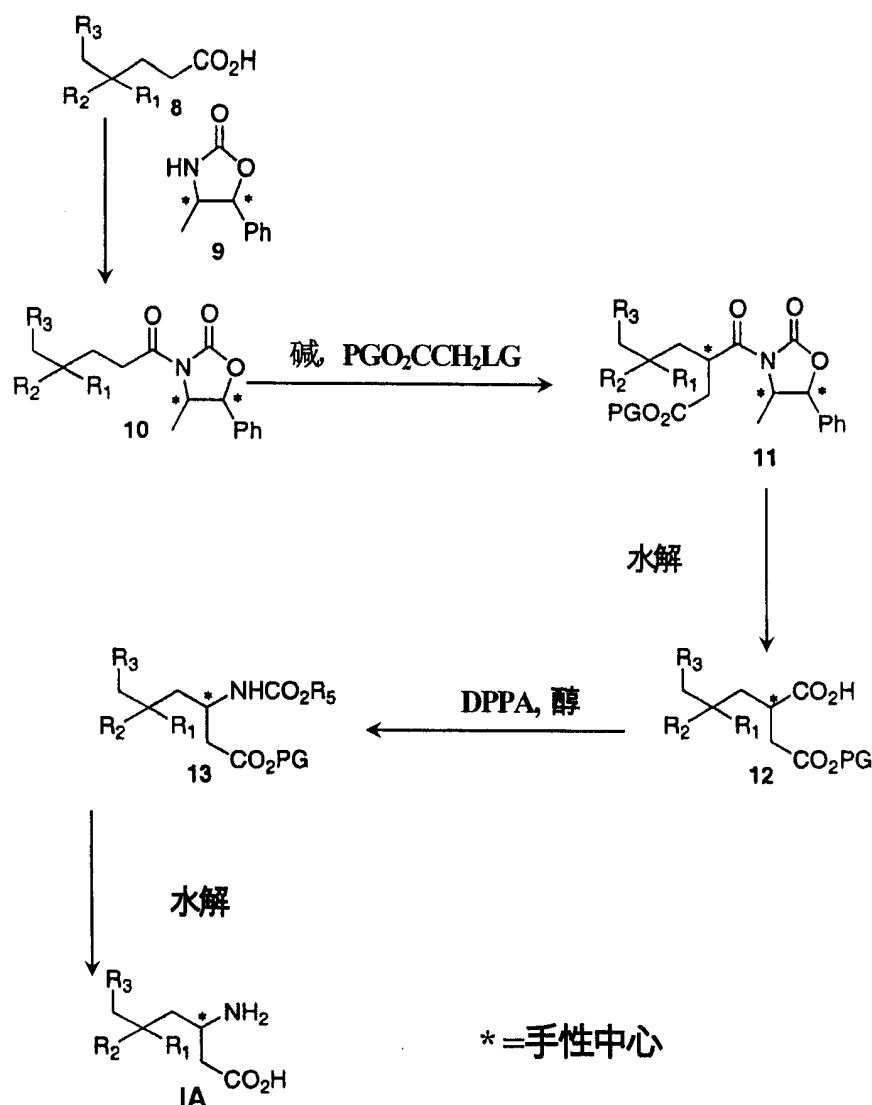
可在约-80℃至约25℃的温度，在诸如乙醚或优选四氢呋喃(THF)的溶剂中，在以适宜的碱诸如二异丙基酰胺化锂、正-丁基锂或双(三甲基甲硅烷基)酰胺化锂或钾处理之后，通过以适宜的胺诸如(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄基胺、(S)-(-)-N-苄基- α -甲基苄基胺处理式4的对应化合物，然后添加式4的适宜化合物，而制备式6的化合物。该胺中的氮的立体化学将决定最终产物中的氮的立体化学。该反应优选依据Bull, Steven D.; Davies, Stephen G.与Smith, Andrew D, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 22, 2931-2938所述的方法，在约-78℃的温度，在以四氢呋喃中的正-丁基锂进行去质子化作用之后，使用(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄基胺、(S)-(-)-N-苄基- α -甲基苄基胺而进行的。该反应优选依据Bull, Steven D.; Davies, Stephen G.与Smith, Andrew D, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 22, 2931-2938所述的方法，在约-78℃的温度，在以位于四氢呋喃中的正-丁基锂进行去质子化作用的后，使用(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄基胺或(S)-(-)-N-苄基- α -甲基苄基胺而进行的。

可在诸如醚或THF的溶剂中，在适宜的碱诸如氢化钠、二异丙基酰胺化锂或三乙基胺及氯化锂或溴化锂的存在下，以适宜的磷酸酯处理式3的对应化合物，而从对应的式3的化合物制备式4的化合物。式3的化合物优选在室温左右，在四氢呋喃中的溴化锂与三乙基胺的存在下，

与磷酸酯(ALK为甲基、乙基、异丙基、苄基等)反应。可使用本领域技术人员所熟知的方法,自可商品获得的物质制备式3的化合物。应了解式3的化合物可具有一个或多个stereogenic中心。使用上述方法,可制备具有具体立体化学构型的化合物。

可通过上述方法制备的化合物包括但不限于下列:

(3S, 5R)-3-氨基-6-环丙基-5-甲基-己酸;
(3S, 5R)-3-氨基-6-环丁基-5-甲基-己酸;
(3S, 5R)-3-氨基-6-环戊基-5-甲基-己酸;
(3S, 5R)-3-氨基-6-环己基-5-甲基-己酸;
(3S, 5R)-3-氨基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;
(3S, 5R)-3-氨基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;
(3S, 5R)-3-氨基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;
(3S, 5R)-3-氨基-8-环己基-5-甲基-辛酸;
(3S, 5S)-3-氨基-6-环丙基-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基-6-环丁基-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基-6-环戊基-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基-6-环己基-5-甲基-己酸;
(3S, 5S)-3-氨基-8-环丙基-5-甲基-辛酸;
(3S, 5S)-3-氨基-8-环丁基-5-甲基-辛酸;
(3S, 5S)-3-氨基-8-环戊基-5-甲基-辛酸;
(3S, 5S)-3-氨基-8-环己基-5-甲基-辛酸;
(3S)-3-氨基-6-环丙基-5, 5-二甲基-己酸;
(3S)-3-氨基-6-环丁基-5, 5-二甲基-己酸;
(3S)-3-氨基-6-环戊基-5, 5-二甲基-己酸;
(3S)-3-氨基-6-环己基-5, 5-二甲基-己酸;
(3S)-3-氨基-7-环丙基-5, 5-二甲基-庚酸;
(3S)-3-氨基-7-环丁基-5, 5-二甲基-庚酸;
(3S)-3-氨基-7-环戊基-5, 5-二甲基-庚酸; 及
(3S)-3-氨基-7-环己基-5, 5-二甲基-庚酸。

方法C

先前已将用以产生式11的手性琥珀酸酯类似物的诸如式10的亚胺的非对映烷基化作用作为一种制备 β -氨基酸的方法(如见Evans等人, J. Org. Chem., 1999, 64, 6411; Sibi与Deshpande, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2000, 1461; Arvanitis等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998, 521)。

可在诸如四氢呋喃、醚等的溶剂中,在适宜的衍生酯(PG如上所定义及LG为溴、碘或氯)诸如溴代乙酸叔丁基酯、溴代乙酸苄基酯与有机金属碱诸如二异丙基酰胺化锂或双(三甲基甲硅烷基)酰胺化锂或双(三甲基甲硅烷基)钠等的存在下,自结构式10的化合物制备结构式

11的化合物。可在-78℃，使用四氢呋喃中的双(三甲基甲硅烷基)酰胺化钠而进行该反应，并于-78℃至-30℃，以溴代乙酸叔丁基酯处理所产生的阴离子中间产物。

可在约0℃至室温的温度，在诸如水或四氢呋喃的溶剂中的氢氧化锂与过氧化氢的存在下，通过式11的对应化合物的水解作用，而制备式12的化合物。该反应优选依据文献(见Yuen P-W.; Kanter G. D., Taylor C. P.与Vartanian M. G., *Bioorganic and Medicinal Chem. Lett.* 第4(6)期第823-826页(1994年))所述的方法，使用四氢呋喃水溶液中的过氧化氢与氢氧化锂，在约0℃进行。

可在约50℃至反应混合物的回流温度的温度，在适宜溶剂诸如甲苯、苯或THF中，在适宜醇诸如叔-丁醇、苄基醇或对-甲氧基苄基醇的存在下，以联苯基磷酰基叠氮化物(diphenylphosphorylazide)处理式12的化合物，而产生式13的对应化合物，其中R₅为甲基、乙基、叔丁基、苄基或对-甲氧基苄基。R₅是依所选择使用的醇而定。该反应优选在回流条件，在对-甲氧基苄基醇的存在下，使用甲苯溶剂而进行。

可使用本领域技术人员所熟知的条件，通过水解作用或氢解作用，而将式13的化合物转化成为式IA的目的化合物。(有关适宜保护基团的形成与移除的详细说明请见T. W. Greene与P. G. M. Wuts的“Protective groups in organic synthesis”，Wiley, 1991)。例如，该反应可在约室温至该反应混合物的回流温度的温度，优选为回流温度，通过适宜的酸诸如盐酸或硫酸的处理，而在水解条件下进行；或者在约室温至约回流温度的温度，优选约为室温，通过适宜的无机碱诸如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂及优选氢氧化钠的处理，而在水解条件下进行的。该反应优选在回流温度，使用盐酸进行的。然而，当PG为叔丁基时，该反应优选在三氟乙酸(TFA)中进行。当PG为碱性基团时，水解可在碱性条件下，使用本领域技术人员所熟知的方法，例如使用氢氧化钠或氢氧化钾，而进行的。

可在诸如THF的醚类溶剂中，在三甲基乙酰氯的存在下，用胺碱诸如三乙基胺处理式8的对应化合物，然后以式9的手性噁唑烷酮

(oxazolidinone)处理该反应[原位]所形成的中间产物,而制备式10的化合物。可用于该方法中的噁唑烷酮的其它实例为:(4S)-(-)-4-异丙基-2-噁唑烷酮;(S)-(-)-4-苄基-2-噁唑烷酮;(4S,5R)-(-)-4-甲基-5-苯基-2-噁唑烷酮;(R)-(+)-4-苄基-2-噁唑烷酮;(S)-(+)-4-苯基-2-噁唑烷酮;(R)-(-)-4-苯基-2-噁唑烷酮;(R)-4-异丙基-2-噁唑烷酮;及(4R,5S)-(+)-4-甲基-5-苯基-2-噁唑烷酮及氯化锂。优选依据文献方法(见Ho G-J与Mathre D. J.于J. Org. Chem.第60期第2271-2273页(1995年)),在约-20℃,以四氢呋喃中的三甲基乙酰氯与三乙基胺处理式8的酸,然后在室温左右,以式9的噁唑烷酮处理该反应所形成的中间产物,而进行该反应。

或者,可在二甲基甲酰胺(DMF)的存在下,在诸如二氯甲烷的溶剂中,通过用乙二酰氯处理式8的对应化合物所衍生的酰基氯而处理式9的对应化合物,制备式10的化合物。可使用本领域技术人员所熟知的方法,自可商业获得的物质制备式8的酸。该酸可具有一个或多个手性中心。香茅基溴与香茅醇在合成该酸中的应用,描述于本申请的实施例1、2与3中。

可通过上述方法C制备的化合物包括但不限于下列:

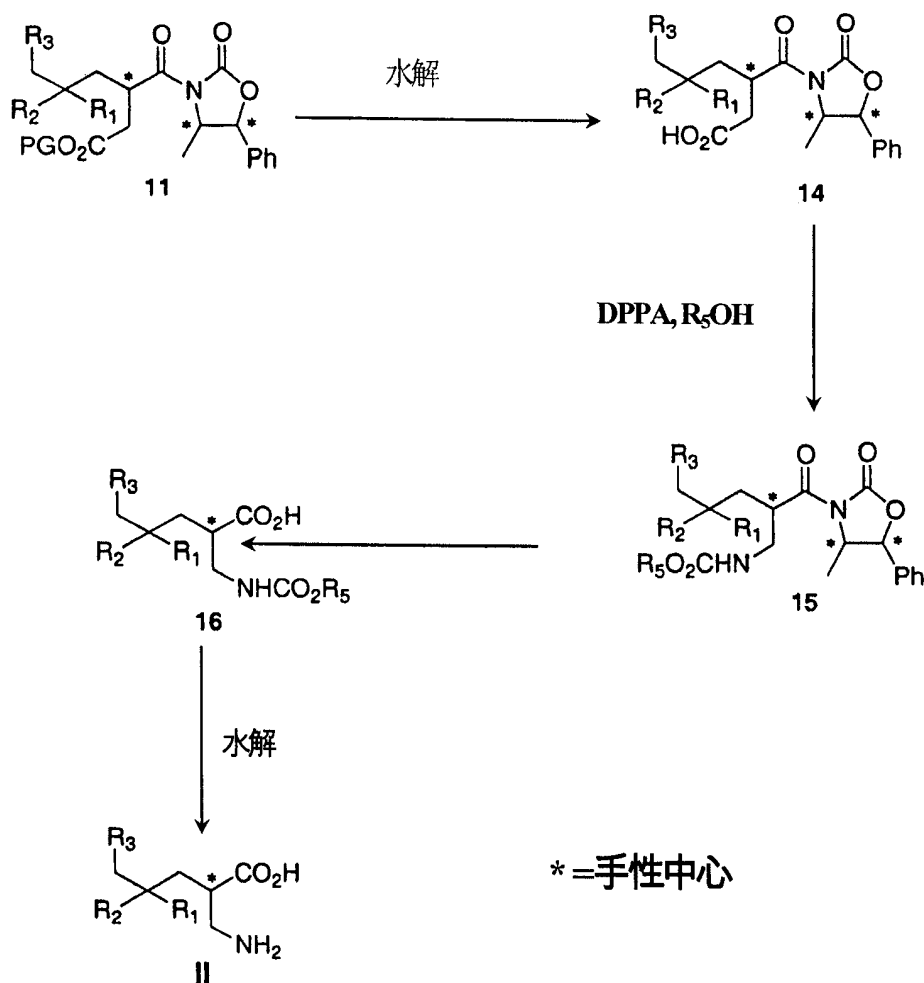
(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸;
(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸;
(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸;
(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-癸酸;
(3S,5S)-3-氨基-5-甲基-庚酸;
(3S,5S)-3-氨基-5-甲基-辛酸;
(3S,5S)-3-氨基-5-甲基-壬酸;
(3S,5S)-3-氨基-5-甲基-癸酸;
(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-庚酸;
(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-辛酸;
(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-壬酸;
(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-癸酸;

(3S, 5R)-3-氨基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5R)-3-氨基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5R)-3-氨基-7-环戊基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5R)-3-氨基-7-环己基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基-7-环丙基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基-7-环丁基-5-甲基-庚酸;
(3S, 5S)-3-氨基-7-环戊基-5-甲基-庚酸; 及
(3S, 5S)-3-氨基-7-环己基-5-甲基-庚酸。

或者, 参照下例的反应流程图(方法D), 可以用适宜的酸(例如当使用叔丁基酯时的三氟乙酸(TFA)处理式11的化合物, 而产生式14的对应化合物, 其然后可进行Curtius重排(其中R₅如上所定义), 而产生式15的对应化合物(有关该方法的说明请见Arvanitis等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998, 521)。亚氨基(imide)(用以产生式16的对应化合物)与氨基甲酸酯基的进一步水解产生式II的β-氨基酸。

如上述用于将式11的化合物转化成为式12的化合物的转化作用所述, 可自化合物15衍生化合物16。可在氢气气氛下, 使用乙醇或THF中的碳上钨, 通过用强酸诸如盐酸等的处理, 或用强碱诸如氢氧化钠或氢氧化钾的处理, 或者当R₅为苄基或对-甲氧基苄基时经由氢解条件, 由式16的对应化合物制备式17的化合物。本申请的实施例4中描述了该方法, 其保留式11的化合物的手性中心的立体化学, 及其亦呈现于式II的产物中。

方法D



可通过该方法制备的化合物包括但不限于下列：

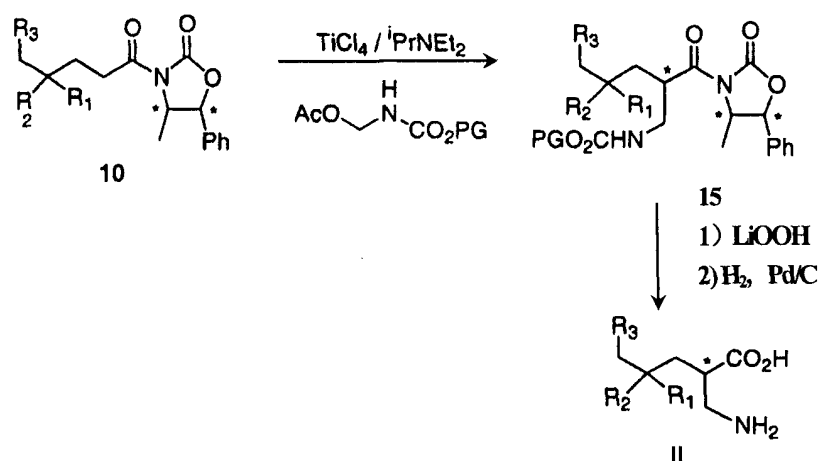
- (2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-己酸；
- (2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-庚酸；
- (2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-辛酸；
- (2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-壬酸；
- (2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-癸酸；
- (2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-己酸；
- (2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-庚酸；
- (2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-辛酸；
- (2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-壬酸；
- (2R, 4S)-2-氨基甲基-4-甲基-癸酸；
- (2R, 4S)-2-氨基甲基-6-环丙基-4-甲基-己酸；
- (2R, 4S)-2-氨基甲基-6-环丁基-4-甲基-己酸；

(2R, 4S)-2-氨基甲基-6-环戊基-4-甲基-己酸; 及

(2R, 4S)-2-氨基甲基-6-环己基-4-甲基-己酸。

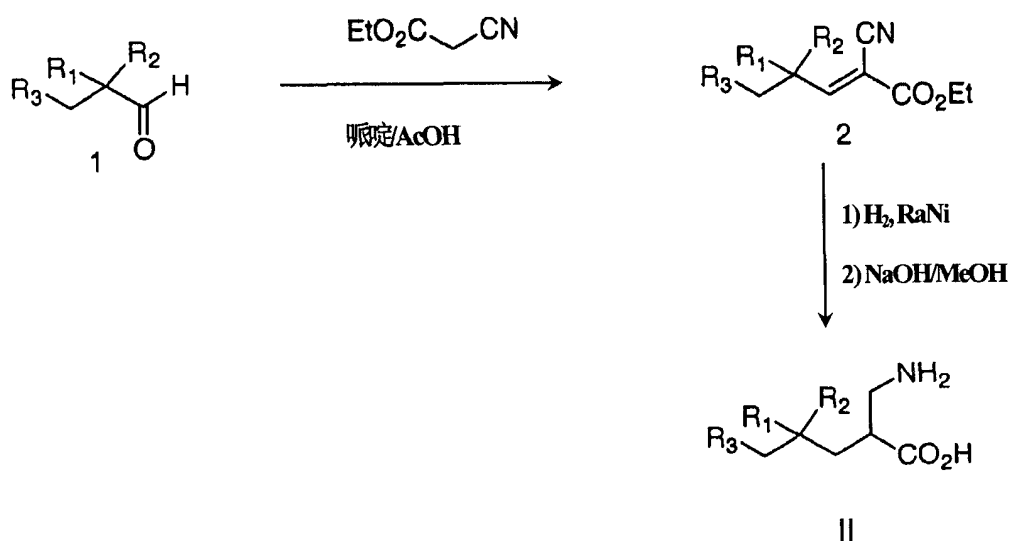
可用于制备本发明的化合物的 α 取代的 β -氨基酸的其它合成方法, 包括如下列方法E所示的描述于Juaristi等人, *Tetrahedron Asymm.*, 7(8), 1996, 2233; 及Seebach等人, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 335; 或Arvanitis等人, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1998, 521:

方法E



下列方法F说明用于制备式II的化合物的另一种方法:

方法F



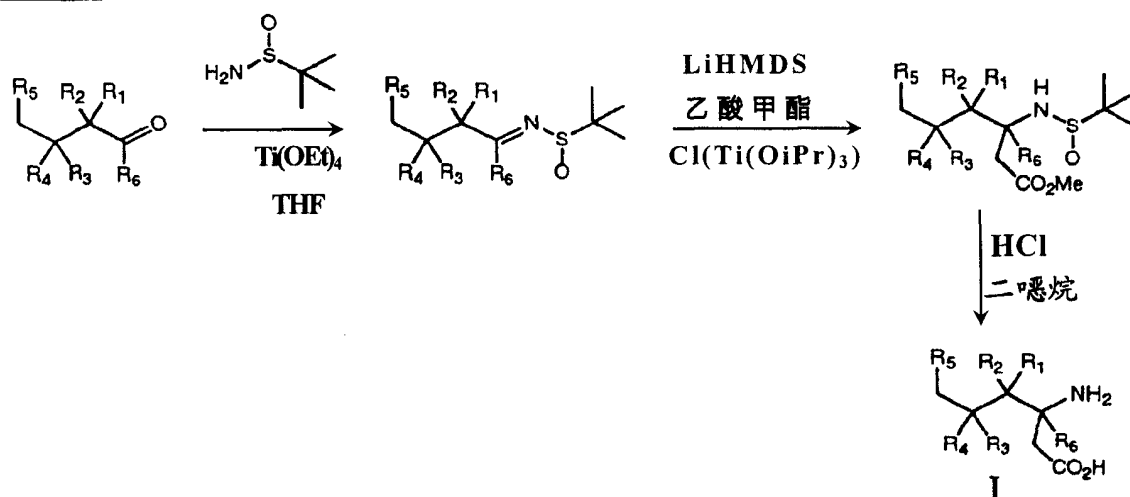
依据Hoffmann-La Roche (FR 1377736 19641106) 所公开的方法, 可通过还原作用与水解作用, 自式2的不饱和氰基酯制备式3的化合物。

依次地,可经由醛1与氰基乙酸酯的Knoevenagel缩合作用(如见Paine, J. B.; Woodward, R. B.; Dolphin, D., J. Org. Chem. 1976, 41, 2826),而制备氰基酯2。可使用本领域技术人员所知的方法,自可商业获得的物质制备式1的醛。

可使用本领域技术人员显而易见的类似于方法F的方法,制备式III与IV的化合物。当合成式III的化合物时,起始物质应为类似于方法F中的式1的化合物,但其中式1的与羰基连接的氢被甲基置换。

如下列方法G中所说明的使用手性亚胺制备 β -氨基酸,先前已被描述(如见Tang, T. P.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 1999, 64, 12-13)。

方法G



上述流程图中的最后步骤是磺酰胺与酯基二者的水解。一般在约20℃至约50℃的温度,优选为大约室温,在溶剂诸如水或二噁烷或水与二噁烷的混合物中,使用强酸诸如盐酸、氢溴酸或硫酸进行该反应。

并非特异描述于前述实验部分中的本发明化合物的制备,可使用本领域技术人员明显的上述反应的组合加以完成。

在上述所论及或说明的各反应中,压力并非关键,除非另外说明的。一般可接受的压力为约0.5大气压至约5大气压;就方便而言,以环境压力即约1大气压为优选的。

上述反应流程图所示的式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III或IV的化合物与中间产物可通过常规方法诸如再结晶或层析分离

而分离与纯化。

可通过下列结合分析，测定本发明的化合物与钙通道的 $\alpha 2\delta$ -亚基结合的能力。

使用采用 $[^3\text{H}]$ -gabapentin与得自猪脑组织的 $\alpha 2\delta$ 亚基的放射性配体结合分析(见Gee, Nicolas S等人, J. Biol. Chem. 第271(10)期第5768-76页(1996年)的“The novel anticonvulsant drug, gabapentin (neurontin)), binds to the $\alpha 2\delta$ subunit of a calcium channel”)。本发明的化合物对于 $\alpha 2\delta$ 蛋白质的亲和力为纳摩尔至微摩尔。例如，R-3-氨基-5,9-二甲基-癸酸与 $\alpha 2\delta$ 蛋白质的结合亲和力为527 nM; (3S, 5S)-3-氨基-5-甲基-辛酸的结合亲和力为1 μM ; (2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-庚酸的结合亲和力为29 nM; 2-氨基甲基-4,4-二甲基-庚酸的结合亲和力为83 nM。

可在动物模型中测定本发明的化合物的体内活性。如见Sluka, K. 等人, Muscle Nerve 24: 37-46(2001), “Unilateral Intramuscular Injections of Acidic Saline Produce A Bilateral, Long-lasting Hyperalgesia”; Dixon, W., Ann. Rev Pharmacol. Toxicol. 20: 441-462(1980), “Efficient analysis of experimental observations”; Randall L. O. 与 Selitto J. J. 于 Arch. Int. Pharmacodyn, 4: 409-419(1957)的“A Method for Measurement of Analgesic Activity on Inflamed Tissue”; Hargreaves K., Dubner R., Brown F., Flores C. 及 Joris J. 于 Pain, 32: 77-88(1988) (hyperalgesia) 的“A New And Sensitive Method For Measuring Thermal Nociception In Cutaneous Hyperalgesia”。亦见 Vogel JR, Beer B. 及 Clody DE; 于 Psychopharmacologia 21:1-7 (1971) (anxiety) 的“A Simple And Reliable Conflict Procedure For Testing Anti-Anxiety Agents”。

本发明的化合物及其药学上可接受的盐可经由口服、肠胃外(诸如皮下、静脉内、肌内、胸骨内及灌注技术)、直肠、颊或鼻内途径，而给药至哺乳动物。

本发明的新颖化合物可通过前述任一途径而单独给药或与药学上可接受的载体或稀释剂组合给药，并且该给药可以单一或多剂量进行。更详细地，本发明的新颖治疗剂能以广泛种类的不同剂型给药；亦即其可以片剂、胶囊、锭剂、糖锭剂、硬质糖（hard candies）、栓剂、胶状物、凝胶、糊状物、油膏、水悬浮液、可注射式溶液、酞剂、糖浆等的形式，与各种药学上可接受的惰性载体组合。该载体包括固体稀释剂或填料、无菌的水性基质及各种的无毒性有机溶剂等。再者，口服型药学组合物可适宜地加以增甜和/或调味。一般而言，本发明的新颖化合物相对于药学上可接受的载体的重量比例为约1: 6至约2: 1，优选约1: 4至约1: 1。

就口服给药而言，可使用含有各种赋形剂诸如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙与甘氨酸的片剂；以及各种的崩解剂诸如淀粉（及优选为玉米、马铃薯或木薯淀粉）、藻酸及某些复合硅酸盐；以及粒化粘合剂如聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖、明胶与阿拉伯胶。此外，润滑剂诸如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石，通常非常适用于片剂用途。类似类型的固体组合物，亦可作为明胶胶囊中的填料；就该方面而言的优选物质亦包括乳糖以及高分子量聚乙二醇。当口服给药需要含水悬浮液及/或酞剂时，活性成分可与各种的增甜剂或调味剂、着色剂或染料混合，并且如果需要也与乳化剂及/或悬浮剂以及稀释剂混合，稀释剂诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种类似组合。

就肠胃外给药而言，可使用本发明的化合物位于芝麻油或花生油或位于含水丙二醇中的溶液。若需要，应适宜地缓冲该水溶液（pH值优选高于8），及首先使液态稀释剂成为等渗的。这些水溶液适用于静脉内注射。油性溶液适用于关节内、肌内及皮下注射之用。通过本领域技术人员所熟知的标准制药技术，可容易地在无菌条件下完成所有这些溶液的制备。

就鼻内给药或通过吸入给药而言，本发明的新颖化合物可方便地以溶液或悬液的形式从患者压挤或泵送的泵喷雾容器中输送，或以来自使用适宜推进剂如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二

氧化碳或其它适宜气体的加压容器或喷雾器的气溶胶喷雾形式输送。在加压气溶胶的情况下，可通过提供输送经计量的量的阀门，而测定剂量单位。该加压容器或喷雾器，可含有该活性化合物的溶液或悬浮液。可配制用于吸气器或吹入器中的胶囊与药夹(cartridge)(如自明胶所制备)，以包含本发明的化合物与适宜的粉末基质诸如乳糖或淀粉的粉末混合物。用于治疗一般成人中的上述病况的本发明活性化合物的配方，优选配制成各经计量的剂量或气溶胶“吸入剂量(puff)”含有20微克至1000微克的活性化合物。气溶胶形式的每日总剂量，介于100微克至10毫克的范围。每日可给药数次，例如2、3、4或8次，例如每次给药1、2或3个剂量。

可以广泛种类的口服与肠胃外剂型制备和给药本发明的化合物。因此，本发明的化合物可通过注射方式，亦即静脉内、肌肉、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内给药。同时，本发明的化合物可通过吸入方式给药，例如鼻内。此外，本发明的化合物可通过透皮方式给药。本领域技术人员应明了下列剂型可含有式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、III或IV的化合物或该化合物的药学上可接受的对应盐，作为其活性组分。

为自本发明的化合物制备药物组合物，药学上可接受的载体可为固体或液体。固体形式的制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂及可分散的颗粒。固体载体可以是也可作为稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封物质的一种或多种物质。在粉末中，该载体可为精细分散的固体，其与精细分散的活性组分的混合物形式存在。在片剂中，以适宜比例将活性组分与具有所需的粘结性质的载体混合，及压制成所需的形状与大小。

粉末与片剂优选含有5或10至约70%的活性化合物。适宜的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”意欲涵盖活性化合物与作为载体的包封物质的配方，而提供其中活性组分在具有或不具有其它载体的情况下被载体包围及因而与

其结合的胶囊。类似地，涵盖扁囊剂与锭剂。片剂、粉末、胶囊、丸剂、扁囊剂及锭剂，可作为用于口服给药的固体剂型。

为了制备栓剂，首先将诸如脂肪酸甘油酯混合物的低熔点蜡或可可脂熔化，边搅拌边将活性组分均一地分散于其中。然后将熔化的均质混合物倒入具方便尺寸的铸模中，让其冷却从而固化。

液体形式制剂包括溶液、悬浮液与乳化液，例如水或含水的丙二醇溶液。可将肠胃外注射用的液体制剂，配制成于聚乙二醇水溶液中的溶液。可将活性组分溶于水中，并依所需添加适宜的着色剂、调味剂、稳定剂与增稠剂，而制备适用于口服用途的水溶液。可将精细分散的活性组分分散于水与粘性物质诸如天然与合成的胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及其它熟知的悬浮剂中，而制备适用于口服用途的含水悬浮液。

亦包括意欲在使用前转变为口服给药的液体形式制剂的固体形式制剂。该液体形式包括溶液、悬浮液与乳化液。除了活性组分外，该制剂可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工与天然的增甜剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

药物制剂优选以单位剂型呈现。在该形式中，制剂被分成含有适宜量的活性组分的单位剂量。单位剂型可为一种经包装的制剂，该包装含有分离量的制剂，诸如包装的片剂、胶囊及位于小管或安瓿中的粉末。同时，单位剂型可为胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或可为具有适宜数目的这些中的任一者的包装形式。

可依据特定用途及活性组分的效用，将单位剂量制剂中的活性组分的量变换或调整至0.01毫克至1克。在医学用途中，药物能以例如100或300毫克胶囊的形式，每日给药三次。如果需要，该组合物亦可含有其它可相容的治疗剂。

在治疗用途中，用于本发明的药学方法中的化合物，以每日约0.1毫克至约1克的起始剂量给药。然而，该剂量可依病患需要、所治疗的病况的严重性及所用的化合物而不同。用于特定情况下的适宜剂量的确定是本领域技术人员已知的。一般而言，使用低于该化合物的最佳

剂量的较小剂量开始治疗。之后，可小幅地增加该剂量，直至达到该情况下的最佳效应。如果需要，可方便地将每日总剂量分开，并在该日分次给药。

下列实施例说明本发明的化合物的制备。其并非意欲限制范围。熔点未经校正。NMR数据系以ppm为单位报导，并参照来自溶剂试样的氘闭塞讯号 (lock signal)。

实施例

实施例1 (3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸盐酸盐

(R)-2, 6-二甲基-壬-2-烯

向0℃的THF(800毫升)中的(S)-香茅基溴(50克, 0.228mol)中，添加氯化锂(4.3克)，接着添加氯化铜(6.8克)。30分钟后，添加甲基氯化镁(152毫升的位于THF中的3M溶液, Aldrich)，及将该溶液加温至室温。10小时后，将溶液冷却至0℃，及小心地添加饱和的氯化铵水溶液。将所形成的二层分开，及以醚萃取水层。将合并的有机层干燥(硫酸镁)，及浓缩而得到32.6克93%的(R)-2, 6-二甲基-壬-2-烯。未经进一步纯化即加以使用。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-甲基-庚酸

向丙酮(433毫升)中的(R)-2, 6-二甲基-壬-2-烯(20克, 0.13mol)中，以50分钟的时间添加CrO₃(39克, 0.39mol)于硫酸(33毫升)/水(146毫升)中的溶液。6小时后，添加另一量的位于硫酸(22毫升)/水(100毫升)中的CrO₃(26克, 0.26mol)。12小时后，以盐水稀释该溶液，及以醚萃取该溶液。将合并后的有机层干燥(硫酸镁)，及加以浓缩。进行快速层析 (flash chromatography) (梯度为6: 1至2: 1的己烷/EtOAc)，而得到12.1克65%的油形式的(R)-4-甲基-庚酸。MS *m/z* (相对强度): 143 [M-H, 100%]; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 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-庚酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮向0℃的THF(500毫升)中的(R)-4-甲基-庚酸(19克, 0.132mol)与三乙基胺(49.9克, 0.494mol)中, 添加三甲基乙酰氯(20克, 0.17mol)。1小时后, 添加氯化锂(7.1克, 0.17mol), 接着添加(4R, 5S)-(+)-4-甲基-5-苯基-2-噁唑烷酮(oxazolidinone)(30克, 0.17mol)。将该混合物加温至室温, 在16小时后, 过滤移除滤液, 于减压下浓缩该溶液。快速层析(7: 1的己烷/EtOAc)得到31.5克的油形式的(4R, 5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮, 79%。 $[\alpha]_D = +5.5$ (于三氯甲烷中的c1)。MS m/z (相对强度): 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-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羧基)-辛酸叔丁基酯

向-50℃的THF(200毫升)中的(4R, 5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮(12.1克, 0.04mol)中, 添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺化钠(48毫升的THF中的1M溶液)。30分钟后, 添加溴代乙酸叔丁基酯(15.6克, 0.08mol)。该溶液于-50℃搅拌4小时, 然后加温至室温。16小时后, 添加饱和的氯化铵水溶液, 及将二层分开。以醚萃取水相, 将合并后的有机相干燥(硫酸镁), 并浓缩。进行快速层析(9: 1的己烷/EtOAc), 而得到12克的白色固体形式的(3S, 5R)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羧基)-辛酸叔丁基酯, 72%。 $[\alpha]_D = +30.2$ (于三氯甲烷中的c1)。 ^{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-甲基-戊基)-琥珀酸4叔丁基酯

向 0℃ 的水 (73 毫升) 与 THF (244 毫升) 中的 (3S, 5R)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-辛酸叔丁基酯 (10.8 克, 0.025 mol) 中, 添加氢氧化锂 (51.2 毫升的 0.8M 溶液) 与过氧化氢 (14.6 毫升的 30% 溶液) 的预先混合的溶液。4 小时后, 另外添加 12.8 毫升的氢氧化锂 (0.8M 溶液) 与 3.65 毫升的过氧化氢 (30% 溶液)。30 分钟后, 添加亚硫酸氢钠 (7 克)、亚硫酸钠 (13 克) 与水 (60 毫升), 接着添加己烷 (100 毫升) 与醚 (100 毫升)。将二层分开, 及以醚萃取水层。将合并后的有机层浓缩至油, 及将其溶于庚烷 (300 毫升) 中。将所产生的固体物滤出, 将滤液干燥 (硫酸镁), 并浓缩而得到 (S)-2-((R)-2-甲基-戊基)-琥珀酸4-叔丁基酯 (6 克, 93%), 其未经进一步纯化, 即立即使用。MS m/z (相对强度): 257 [M+H, 100%]。

(3S, 5R)-3-苄氧基羰基氨基-5-甲基-辛酸叔丁基酯

将 (S)-2-((R)-2-甲基-戊基)-琥珀酸4-叔丁基酯 (6.0 克, 23.22 mmol) 与三乙基胺 (3.64 毫升, 26.19 mmol) 于甲苯 (200 毫升) 中的溶液, 以联苯基磷酰基叠氮化物 (5.0 毫升, 23.22 mL) 处理, 及于室温中搅拌 0.5 小时。然后将反应混合物加热至回流状态达 3 小时及短暂地加以冷却, 添加苄醇 (7.2 毫升, 69.7 mmol), 及继续加热该溶液 3 小时。在反应混合物冷却后, 以乙醚 (200 毫升) 稀释, 依次以饱和的碳酸氢钠及盐水洗涤合并的有机层, 并干燥 (硫酸钠)。浓缩后的有机组分通过以 8: 1 的己烷/乙酸乙酯洗脱的层析 (MPLC) 加以纯化, 而得到 (3S, 5R)-3-苄氧基羰基氨基-5-甲基-辛酸叔丁基酯 (6.4 克, 75.8%)。MS: M+1: 364.2、308.2。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 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) 及 7.24-7.35 (m, 5H) ppm。

(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸叔丁基酯

将 (3S, 5R)-3-苄氧基羰基氨基-5-甲基-辛酸叔丁基酯 (2.14 克,

5.88mmol)于THF(50毫升)中的溶液,以Pd/C(0.2克)与50 psi的氢气处理2小时。然后将反应混合物过滤,及于真空中浓缩至油,而得到定量产率的(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸叔丁基酯。MS: M+1: 230.2、174.1。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.85-0.86 (t与d重叠, 6H), 1.13-1.40 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 2.31 (dd, 1H, J=7.81与15.86 Hz), 2.38 (dd, 1H, J=5.13与15.86 Hz), 3.31 (m, 1H)及3.45 (br s, 2H) ppm。

(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸盐酸盐

将(3S,5R)-氨基-5-甲基-辛酸叔丁基酯(2.59克, 11.3mmol)于6N盐酸(100毫升)中的淤浆,在回流状态下加热18小时,冷却及过滤通过硅藻土(Celite)。滤液于真空中浓缩至25毫升,收集所产生的结晶,及干燥而得到(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸盐酸盐(1.2克, 50.56%), mp 142.5-142.7℃。从滤液中获得第二批产物(0.91g) C₉H₁₉NO₂·HCl经计算分析为:碳: 51.55, 氢: 9.61, 氮: 6.68, 氯: 16.91; 测得:碳: 51.69, 氢: 9.72, 氮: 6.56, 氯: 16.63。MS: M+1: 174.1。¹H NMR (CD₃OD) 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与17.33 Hz), 2.65 (dd, 1H, J=4.64与17.32 Hz)及3.52 (m, 1H) ppm。

(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸盐酸盐式盐

包含于30毫升的甲基叔丁基醚中的5.3克的2S-(2R-甲基-戊基)-琥珀酸-4-叔丁基酯,在室温中依次与3.5毫升的三乙基胺及6.4克的联苯基磷酰基叠氮化物反应。在该反应放热至45℃及搅拌至少4小时后,让反应混合物冷却至室温,及静置而让各相分离。将下层弃置,及依次以水与稀盐酸水溶液清洗上层。然后将上层与10毫升的6N盐酸水溶液混合,及于45-65℃搅拌。真空蒸馏将反应混合物浓缩至约10-14毫升,及让其在冷却至约5℃结晶。过滤收集该产物后,以甲苯清洗该产物,及于甲苯中淤浆化。在真空中加热干燥该产物,而得2.9克(67%)的白色结晶产物。该产物可自盐酸水溶液中再结晶。mp为137℃。H NMR

(400 MHz; D_6 -DMSO) δ 0.84–0.88 (t与d重叠, 6H), 1.03–1.13 (m, 1H), 1.16–1.37 (m, 4H), 1.57–1.68 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H, $J=7$ 、17 Hz), 2.67 (dd, 1H, $J=6$ 、17 Hz), 3.40 (m, 1H), 8.1 (br s, 3H), 12.8 (br s, 1H)。

实施例2 (3S, 5R)-氨基-5-甲基-庚酸

甲磺酸(S)-3, 7-二甲基-辛-6-烯基酯

向0℃的二氯甲烷(800毫升)中的(S)-(-)-香茅醇(42.8克, 0.274mol)与三乙基胺(91毫升, 0.657mol)中, 添加二氯甲烷(200毫升)中的甲磺酰氯(26毫升, 0.329mol)。在0℃2小时后, 依次以1N盐酸与盐水清洗该溶液。将有机相干燥(硫酸镁), 及浓缩而得到油状的标题化合物(60.5克, 94%), 其未经进一步纯化即加以使用。MS m/z (相对强度): 139 [100%], 143 [100%]。 1H 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, 6-二甲基-辛-2-烯

向0℃的THF(1L)中的甲磺酸(S)-3, 7-二甲基-辛-6-烯基酯(60克, 0.256mol)中, 添加氢化铝锂(3.8克, 0.128mol)。7小时后, 再度添加3.8克的氢化铝锂, 及将该溶液加温至室温。18小时后, 再度添加3.8克的氢化铝锂。再21小时后, 小心地以1N柠檬酸将该反应猝灭, 及进一步以盐水稀释该溶液。将所产生的二相分离, 将有机相干燥(硫酸镁), 及浓缩而得到油状的标题化合物, 其未经进一步纯化即加以使用。MS m/z (相对强度): 139 [M+H, 100%]。

(R)-4-甲基-己酸

使用与合成(R)-4-甲基-庚酸类似的过程得到油状的该酸(9.3克, 56%)。IR(薄膜) 2963、2931、2877、2675、1107、1461、1414 cm^{-1} ; MS m/z (相对强度): 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-甲基-3-((R)-4-甲基-己酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮
使用与合成(4R, 5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮类似的过程, 得到油状的标题化合物(35.7克, 95%)。MS m/z (相对强度): 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-甲基-3-[1-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-基)-甲酰氧基]-庚酸叔丁基酯

依照与(3S, 5R)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羧基)-辛酸叔丁基酯的制备类似的过程, 而得到油状的标题化合物(7.48克, 31%)。IR (薄膜) 2967、2934、1770、1716、1696、1344、1148、1121、1068、1037、947 cm^{-1} ; MS m/z (相对强度): 178 [100%], 169 [100%]; $[\alpha]_D = +21.6$ (于三氯甲烷中的c1)。

(S)-2-((R)-2-甲基-丁基)-琥珀酸4-叔丁基酯

向0℃的水(53毫升)与THF(176毫升)中的(3S, 5R)-5-甲基-3-[1-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-基)-甲酰氧基]-庚酸叔丁基酯(7.26克, 0.018mol)中, 添加氢氧化锂(37毫升的0.8M溶液)与过氧化氢(10.57毫升的30%溶液)的预先混合的溶液, 及将该溶液加温至室温。2小时后, 添加亚硫酸氢钠(7克)、亚硫酸钠(13克)与水(60毫升), 将二层分开, 及以醚萃取水层。将合并后的有机相浓缩至油, 其溶于庚烷(200毫升)中。将所产生的固体滤出, 将滤液干燥(硫酸镁), 浓缩而得油形式的标题化合物(4.4克), 其未经进一步纯化即加以使用。MS m/z (相对强度): 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-苄氧羰基氨基-5-甲基-庚酸-叔丁基酯

如上所述自(S)-2-((R)-2-甲基-丁基)-琥珀酸4叔丁基酯起始制备该化合物, 而得油形式的(3S, 5R)-3-苄氧羰基氨基-5-甲基-庚酸-叔丁基酯(产率73.3%)。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 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)及7.28-7.34 (m, 5H)。

(3S, 5R)-氨基-5-甲基-庚酸-叔丁基酯

如上所述自(3S, 5R)-3-苄氧羰基氨基-5-甲基-庚酸叔丁基酯而非(3S, 5R)-3-苄氧羰基氨基-5-甲基-辛酸叔丁基酯起始制备该化合物, 而得到标题化合物。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.84 (t与d重叠, 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与15.62 Hz), 2.29 (dd, 1H, J=4.15与15.37 Hz)及3.20 (br s, 2H)。

(3S, 5R)-氨基-5-甲基-庚酸盐盐酸盐

将(3S, 5R)-氨基-5-甲基-庚酸叔丁基酯(1.44克, 6.69mmol)于3N盐酸中的淤浆, 在回流状态下加热3小时, 热过滤通过硅藻土, 及浓缩至干。在乙基醚中研制所产生的固体物, 而得到(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸盐盐酸盐(0.95克, 85%), mp为126.3-128.3℃。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与5.12 Hz), 2.69 (ddd, 1H, J=0.97、4.88与17.32 Hz)及3.28 (m, 1H)。C₈H₁₇NO₂·HCl·0.1 H₂O经计算分析为: 碳: 48.65, 氢: 9.29, 氮: 7.09, 氯: 17.95; 测得: 碳: 48.61, 氢: 9.10, 氮: 7.27, 氯: 17.87。MS: M+1: 160.2。

实施例3 (3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸

(R)-4-甲基-辛酸

在环境温度，氯化锂(0.39克, 9.12mmol)与氯化铜(I) (0.61克, 4.56mmol)于45毫升THF中合并及搅拌15分钟，然后冷却至0℃，此时添加乙基溴化镁(于THF中的1M溶液, 45毫升, 45mmol)。逐滴添加(S)-香茅基溴(5.0克, 22.8mmol)，及该溶液在搅拌过夜下缓慢地回温至环境温度。小心地添加饱和的氯化铵水溶液而将该反应猝灭，及与Et₂O及饱和的氯化铵水溶液搅拌30分钟。将各相分离，将有机相干燥(硫酸镁)及加以浓缩。粗制的(R)-2,6-二甲基-癸-2-烯不需纯化即加以使用。向(R)-2,6-二甲基-癸-2-烯(3.8克, 22.8mmol)于0℃的50毫升丙酮中的溶液中，添加Jones'试剂(位于硫酸水溶液中的2.7M溶液, 40毫升, 108mmol)，及该溶液在搅拌过夜下缓慢地回温至环境温度。将该混合物于Et₂O与H₂O中分配，将各相分离，以盐水清洗有机相，加以干燥(硫酸镁)及浓缩。通过快速层析(8:1的己烷/EtOAc)纯化残余物，而得到2.14克(59%)的无色油状的标题化合物：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)。通过将26.7克的CrO₃、23毫升的硫酸混合，及以水稀释至100毫升，而制备2.7M溶液形式的Jones'试剂。

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

向0℃的25毫升二氯甲烷中的(R)-4-甲基-辛酸(2.14克, 13.5mmol)中，添加3滴DMF，接着添加乙二酰氯(1.42毫升, 16.2mmol)，而产生剧烈的气体放出。将溶液直接加温至环境温度，搅拌30分钟，并浓缩。同时，向噁唑烷酮(2.64克, 14.9mmol)于40毫升的-78℃THF中的溶液中，逐滴添加正-丁基锂(于己烷中的1.6M溶液, 9.3毫升, 14.9mmol)。搅拌该混合物10分钟，此时逐滴添加10毫升THF中的酰基氯。该反应于-78℃搅拌30分钟，然后直接加温至环境温度，及以饱和的氯化铵猝灭。将该混合物在Et₂O与饱和的氯化铵水溶液间分配，将各相分离，将有机相干燥(硫酸镁)及浓缩，而得到3.2克的无色油状的标题化合物：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 (五重峰, J=6.8 Hz, 1H), 2.96 (m,

1H), 2.86 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.26 (m, 5H), 1.13 (m, 1H), 0.88 (m, 9H)。粗制产物未经纯化即加以使用。

(3S, 5R)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-壬酸叔丁基酯

向二异丙基胺(1.8毫升, 12.6mmol)于30毫升的-78℃ THF中的溶液中, 添加正-丁基锂(于己烷中的1.6M溶液, 7.6毫升, 12.1mmol), 及搅拌该混合物10分钟, 此时逐滴添加10毫升THF中的(4R, 5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-辛酰基)-5-苯基-噁唑烷-2-酮(3.2克, 10.1mmol)。搅拌该溶液30分钟, 在-50℃, 迅速地逐滴添加溴代乙酸叔丁基酯(1.8毫升, 12.1mmol), 让该混合物于3小时的期间缓慢地回温至10℃。将该混合物分配于Et₂O与饱和的氯化铵水溶液之间, 将各相分离, 将有机相干燥(硫酸镁)及浓缩。通过快速层析(16: 1至8: 1的己烷/EtOAc)纯化残余物, 而得到2.65克(61%)的无色晶体固体的标题化合物, mp=84-86℃。[α]_D²³ +17.1(c=1.00; 三氯甲烷); ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.34 (m, 5H), 5.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.73 (五重峰, J=6.8 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.67 (dd, J=9.8、16.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, J=5.1、16.4 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (m, 7H), 1.08 (m, 1H), 0.88 (m, 9H); 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。C₂₅H₃₇NO₅经计算分析为: 碳: 69.58, 氢: 8.64, 氮: 3.25; 测得: 碳: 69.37, 氢: 8.68, 氮: 3.05。

(S)-2-((R)-2-甲基-己基)-琥珀酸4-叔丁基酯

向(3S, 5R)-5-甲基-3-((4R, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-壬酸叔丁基酯(2.65克, 6.14mmol)于20毫升的0℃ THF中的溶液中, 添加氢氧化锂单水合物(1.0克, 23.8mmol)与过氧化氢(30重量%的水溶液, 5.0毫升)于10毫升水中的预先冷却(0℃)的溶液。剧烈搅拌该混合物90分钟, 然后回温至环境温度及搅拌90分钟。在0℃, 通过添加100毫升的10%亚硫酸氢钠水溶液而将反应猝灭, 及以Et₂O萃取。

将各相分离，以盐水清洗有机相，加以干燥(硫酸镁)及浓缩。标题化合物无需纯化即加以使用。

(3S, 5R)-3-苄氧基羰基氨基-5-甲基壬酸叔丁基酯

如上所述自(S)-2-((R)-2-甲基己基)-琥珀酸4-叔丁基酯而非(S)-2-((R)-2-甲基戊基)-琥珀酸4-叔丁基酯起始制备该化合物，而得油状的标题化合物(产率71.6%)。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)及7.28-7.28 (m, 5H)。

(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸叔丁基酯

如上所述自(3S, 5R)-苄氧基羰基氨基-5-甲基-壬酸叔丁基酯而非(3S, 5R)-3-苄氧基羰基氨基-5-甲基-辛酸叔丁基酯起始制备该化合物。产率为97%。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.82 (d与t重叠, 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与15.61 Hz)及2.27 (dd, 1H, J=4.15与15.38 Hz)。

(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸盐盐酸盐

将(3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸叔丁基酯(1.50克, 6.16mmol)于3N盐酸(100毫升)中的混合物，在回流状态下加热3小时，热过滤通过硅藻土，及于真空中浓缩至30毫升。收集所产生的结晶，以另外的3N盐酸清洗，及干燥而得标题化合物，熔点为142.5-143.3℃。自滤液中制得1.03克(70.4%)的第二批产物。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与17.34 Hz), 2.69 (dd, 1H, J=5.13与17.59 Hz)及3.59 (m, 1H)。C₁₀H₂₁NO₂·HCl经计算分析为：碳：53.68，氢：9.91，氮：6.26，氯：15.85；测得：碳：53.89，氢：10.11，氮：6.13。MS: M+1: 188.1。

实施例4 (2R, 4R)-2-氨基甲基-4-甲基-庚酸

5R-甲基-3R-(4S-甲基-2-氧代-5R-苯基噁唑烷-3-羧基)辛酸

(3R, 5R)-5-甲基-3-((4S, 5R)-4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羧基)-辛酸叔丁基酯(3.9克, 9.34mmol)于二氯甲烷(150毫升)中的溶液, 以三氟乙酸(7.21毫升, 93.4mL)处理, 及于环境温度搅拌18小时。在真空中除去溶剂与试剂后, 所产生的残余物以100毫升的己烷加以研制, 而得到3.38克的标题化合物(100%), mp142-143°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与17.57 Hz), 2.81 (dd, 1H, J=17.33与10.74 Hz), 4.28 (m, 1H), 4.74 (五重峰, 1H, J=6.84 Hz), 5.64 (d, 1H, J=7.32 Hz), 7.29-7.43 (m, 5H)。

[4R-甲基-2R-(4S-甲基-2-氧代-5R-苯基噁唑烷-3-羧基)庚基]-氨基甲酸苄基酯

5R-甲基-3R-(4S-甲基-2-氧代-5R-苯基噁唑烷-3-羧基)辛酸(1.98克, 5.48mmol)与三乙基胺(0.92毫升, 6.57mmol)的溶液, 以联苯基磷酰基叠氮化物(1.2毫升, 5.48mmol)加以处理, 于室温中搅拌30分钟, 然后加热至回流状态达3小时。在短暂冷却后, 以苄醇(2.8毫升, 27.4mmol)处理该反应混合物, 及再加热至回流状态达3小时。将反应混合物冷却, 以乙醚(150毫升)稀释, 依次以饱和的碳酸氢钠及盐水清洗, 及加以干燥(硫酸镁), 及于真空中浓缩为油。进行层析(MPLC, 以4:1的己烷/乙酸乙酯洗脱), 而得到油状的标题化合物(2.0克, 78.3%)。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 (五重峰, 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-(苄氧基羧基氨基甲基)-4R-甲基庚酸

将4R-甲基-2R-(4S-甲基-2-氧代-5R-苯基噁唑烷-3-羧基)庚基]-

氨基甲酸苄基酯(4.12克, 8.83mmol)于3: 1的THF: 水(100毫升)中的溶液冷却至0℃, 及以0.8N氢氧化锂(17.5毫升, 14mmol)与30%过氧化氢(4.94毫升, 44mmol)的混合物处理。当反应混合物于冰冷状态搅拌3小时后, 以亚硫酸氢钠(2.37克)与亚硫酸钠(4.53克)于水(30毫升)中的淤浆加以猝灭, 及搅拌1小时。以乙醚(200毫升)稀释该反应混合物, 加以分配, 以盐水清洗有机层及加以干燥(硫酸镁)。浓缩后的有机萃取物进行层析(MPLC), 以乙酸乙酯洗脱, 而得到1.25克的2R-(苄氧基羰基氨基甲基)-4R-甲基庚酸(46%)。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-氨基-4-甲基-庚酸盐酸盐

将2R-(苄氧基羰基氨基甲基)-4R-甲基庚酸(1.25克, 4.07mmol)与Pd/C(20%, 0.11克)于甲醇(50毫升)中的混合物, 于50 psi氢化18小时。在过滤除去催化剂后, 在真空中除去溶剂, 所产生的固体于醚中研制, 而得到(2S, 4R)-2-氨基-4-甲基-庚酸盐酸盐(0.28克, 40%), mp226.3-228.0℃。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)。C₉H₁₉NO₂·0.1 H₂O经计算分析为: 碳: 61.75, 氢: 11.06, 氮: 8.00; 测得: 碳: 61.85, 氢: 10.83, 氮: 8.01。

实施例5 2-氨基甲基-4, 4-二甲基-庚酸盐酸盐

2-氨基-4, 4-二甲基-庚-2, 6-二烯酸乙基酯

在一个配备有Dean-Stark分离器的烧瓶中, 将2, 2-二甲基-戊-4-烯醛(5.0克, 44mmol)、氨基乙酸乙基酯(5.12毫升, 48mmol)、哌啶(1.3毫升, 14mmol)与乙酸(4.52毫升, 80mmol)于170毫升甲苯中的溶液在回流状态下加热18小时。在阱(trap)中收集数毫升的水。将反应冷

却，及依次以1N盐酸、碳酸氢钠及盐水清洗。以硫酸钠干燥有机层，及浓缩为油状。该油进行层析，以己烷中的20%EtOAc洗脱，而得总共为8.3克(91%)的二批产物的组合物。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-氨基甲基-4,4-二甲基-庚酸盐盐酸盐

将2-氨基-4,4-二甲基-庚-2,6-二烯酸乙基酯(5.88克, 28mmol)溶于91毫升乙醇与6毫升盐酸的混合物中，及以0.4克的PtO₂加以处理。该反应在室温及100 psi氢气压力下进行15小时。将催化剂滤出，将滤液浓缩而得3.8克的油形式的所需产物2-氨基甲基-4,4-二甲基-庚酸乙基酯。MS (APCI): 216.2 (M+1)⁺。该油在75毫升的6N盐酸中进行回流18小时。在该反应冷却，形成沉淀物。将该固体物过滤，以另外的盐酸溶液清洗，及以醚研制而得纯净的标题化合物。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); C₁₀H₂₁NO₂·HCl经计算分析为：碳：53.68，氢：9.91，氮：6.26，氯：15.85；测得：碳：53.83，氢：10.15，氮：6.22，氯：15.40。MP: 229.5-231.0℃。

实施例6 (S)-3-氨基-5,5-二甲基-辛酸

3-(4,4-二甲基-庚酰基)-(R)-4-甲基-(S)-5-苯基-噁唑烷-2-酮

将4,4-二甲基-庚酸(1.58克, 10mmol)与三乙基胺(4.6毫升)于50毫升THF中的溶液冷却至0℃，及以2,2-二甲基丙酰氯(1.36毫升)处理。1小时后，添加4R-甲基-5S-苯基-噁唑烷-2-酮(1.95克, 11mmol)与氯化锂(0.47克, 11mmol)，及搅拌该混合物18小时。将沉淀物滤出，及以另外的THF彻底清洗。滤液于真空中浓缩，而得到油性固体。将该固体溶于200毫升的Et₂O中，依次以饱和的碳酸氢钠、0.5N盐酸及饱和的氯化钠清洗，加以干燥(硫酸镁)及于真空中浓缩，而得到油状的标题

化合物(3.0克, 95%)。 ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): 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)。

5,5-二甲基-(S)-3-((R)-4-甲基-2-氧代-(S)-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-辛酸叔丁基酯

依据实施例1, 自5.07克(16mmol)的3-(4,4-二甲基-庚酰基)-4-甲基-5-苯基-噁唑烷-2-酮、18毫升(1N, 18mmol)的NaHMDS溶液与4.72毫升(32mmol)溴代乙酸叔丁基酯, 制得3.40克(49.3%)的晶体固体形式的标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): 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-(2,2-二甲基-戊基)-琥珀酸4-叔丁基酯

依据实施例1, 自3.4克(7.9mmol)的5,5-二甲基-3-(4-甲基-2-氧代-5-苯基-噁唑烷-3-羰基)-辛酸叔丁基酯、16毫升(12.8mmol)的0.8N氢氧化锂与4.5毫升的30%过氧化氢, 制得2.42克(>100%)的油状的标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): 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-苄氧基羰基氨基-5,5-二甲基-辛酸叔丁基酯

依据实施例1, 自2.14克(7.9mmol)的2-(2,2-二甲基-戊基)-琥珀酸4-叔丁基酯、1.7毫升的DPPA、1.1毫升的 Et_3N 及2.44毫升的BnOH, 制得1.63克(二步骤为54.8%)的油状的标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): 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-氨基-5,5-二甲基-辛酸叔丁基酯

依据实施例1, 自1.63克的3-苄氧基羰基氨基-5,5-二甲基-辛酸叔丁基酯与0.2克的20%Pd/C, 制得标题化合物。¹H NMR (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-氨基-5,5-二甲基-辛酸盐酸盐

依据实施例1, 以3N盐酸处理3-氨基-5,5-二甲基-辛酸叔丁基酯, 而得286毫克的固体形式的标题化合物。¹H NMR (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)⁺。C₁₀H₂₁NO₂·HCl·0.12 H₂O 经计算分析为: 碳: 53.17, 氢: 9.92, 氮: 6.20, 氯: 15.69; 测得: 碳: 53.19, 氢: 10.00, 氮: 6.08, 氯: 15.25。α=+20° (甲醇)。MP: 194.2-195.2℃。

实施例7 2-氨基甲基-3-(1-甲基-环丙基)-丙酸

2-氨基-3-(1-甲基-环丙基)-丙烯酸乙基酯

向50毫升二氯甲烷中的1-甲基环丙烷-甲醇(Aldrich, 1.13毫升, 11.6mmol)中, 依次添加中性氧化铝(2.5克)与PCC(2.5克, 11.6mmol), 及该混合物于环境温度搅拌3小时。该混合物在真空中通过一个1cm的硅胶塞过滤, 及以Et₂O冲洗。将滤液浓缩至总体积约为5毫升。在残余物中添加THF(10毫升)、氨基乙酸乙酯(1.2毫升, 11.3mmol)、哌啶(5滴), 及最后添加乙酸(5滴)。整体在环境温度搅拌过夜, 然后分配于Et₂O与饱和的碳酸氢钠水溶液。将各相分离, 以盐水清洗有机相, 加以干燥(硫酸镁)及浓缩。残余物进行快速层析(10-15%的EtOAc/己烷洗脱)而得0.53克(25%)的无色油状的酯, 其静置后结晶, mp35-37℃。¹H NMR (CDCl₃) 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)。¹³C NMR δ

170.44、162.90、115.17、103.69、62.52、21.24、21.07 (2C)、20.71、14.35。C₁₀H₁₃NO₂经计算分析为：碳：67.02，氢：7.31，氮：7.82；测得：碳：66.86，氢：7.47，氮：7.70。

2-氨基甲基-3-(1-甲基-环丙基)-丙酸乙基酯

向16毫升的EtOH: THF (1: 1) 中的2-氰基-3-(1-甲基-环丙基)-丙烯酸乙基酯(0.45克, 2.51mmol)中, 添加RaNi(0.4克), 及该混合物在Parr振荡器中于48 psi氢化15.5小时。然后添加Pearlman's催化剂(0.5g), 及继续氢化15小时。将混合物过滤及浓缩。进行残余物的快速层析(以自2%至3%至4%至5%至6%至8%的MeOH/CH₂Cl₂洗脱), 而得0.25克(54%)的无色油状的氨基酯。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-氨基甲基-3-(1-甲基-环丙基)-丙酸

向2-氨基甲基-3-(1-甲基-环丙基)-丙酸乙基酯(0.25克, 1.35mmol)于10毫升的0℃甲醇中的溶液中, 添加10%氢氧化钠水溶液(10毫升)。该混合物于环境温度搅拌过夜, 然后进行浓缩以除去甲醇。将残余物冷却至0℃, 及以浓盐酸酸化至pH值为2。在回温至环境温度后, 将混合物置入DOWEX-50WX8-100离子交换树脂, 以水洗脱直至石蕊达中性为止。继续以5%氢氧化铵水溶液(100毫升)进行洗脱, 及将碱性级分浓缩, 而得0.15克(71%)的无色固体的氨基酸。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)。

实施例8 (3S, 5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸

(5S)-5-甲基-辛-2, 6-二烯酸叔丁基酯

向(S)-3-甲基-己-4-烯酸乙基酯*(1.0克, 6.4mmol)于30毫升甲苯中的-78℃溶液中, 于5分钟的期间逐滴添加DIBAH (于THF中的1.0M溶

液, 6.4ml)。该混合物于-78℃搅拌45分钟, 此时添加5滴甲醇, 造成剧烈的氢气释出。继续添加甲醇, 直至不再观察到气体释出为止(约添加5毫升)。此时, 将冷浴移除, 添加约5毫升的饱和酒石酸钾钠水溶液。当混合物达到室温时, 添加另外的酒石酸钾钠与Et₂O, 及继续搅拌直至分相最明显为止(约1小时)。将各相分离, 以盐水清洗有机相, 加以干燥(硫酸镁)及因挥发性考虑将总体积浓缩至约10毫升。粗制混合物与通过上述方法自10mmol的酯所制备的另一批的醛混合, 及整体无需纯化即加以使用。向氢化钠(于矿物油中的60%分散液)于25毫升THF中的悬浮液中, 于1小时期间逐滴添加叔丁基-对, 对-二甲基膦乙酸酯(3.0毫升, 15mmol), 由此可控制氢气的释出。在添加完成后, 迅速地逐滴添加甲苯(总体积约20毫升)中的粗制的醛, 该混合物于环境温度搅拌过夜。将混合物于Et₂O与饱和的氯化铵水溶液中分配, 将各相分离, 以盐水清洗有机相, 加以干燥(硫酸镁)及浓缩。进行残余物的快速层析(以自0%至3%至5%的EtOAc/己烷洗脱), 而得1.0克(二步骤为29%)的淡黄色油状的不饱和酯。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

*依据文献方法(Hill, R. K.; Soman, R.; Sawada, S., J. Org. Chem., 1972, 37, 3737), 经由与三乙基原乙酸酯的Johnson-Claisen重排, 而自(S)-反式-3-戊烯-2-醇制备(S)-3-甲基-己-4-烯酸乙基酯(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)。

(3R, 5S)-3-[苄基-(1-苄基-乙基)-氨基]-5-甲基-辛-6-烯酸叔丁基酯

向(S)-(-)-N-苄基-α-甲基苄基胺(0.60毫升, 2.85mmol)于9.0毫升THF中的-78℃溶液中, 迅速地逐滴添加正-丁基锂(于己烷中的1.6M溶液, 1.6mL), 而产生深粉红色。该混合物于-78℃搅拌30分钟, 此时缓慢地逐滴添加1.0毫升THF中的(5S)-5-甲基-辛-2, 6-二烯酸叔

丁基酯(0.5克, 2.38mmol), 其产生淡黄褐色, 及该颜色于3小时期间加深。该混合物于-78℃搅拌3小时, 然后以饱和的氯化铵水溶液猝灭。让混合物回温至室温及搅拌过夜, 然后于EtOAc与饱和的氯化铵水溶液间分配。将各相浓缩, 将有机相干燥(硫酸镁)及加以浓缩。进行残余物的快速层析(以自3%至5%的EtOAc/己烷洗脱), 而得0.52克(52%)的黄色油状的氨基酯。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-氨基-5-甲基-辛酸

向(3R, 5S)-3-[苄基-(1-苄基-乙基)-氨基]-5-甲基-辛-6-烯酸叔丁基酯(0.92克, 2.18mmol)于50毫升MeOH中的溶液中, 添加20%Pd/C(0.20克), 及该混合物在一个Parr振荡器中于48 psi氢化23小时。将混合物过滤及浓缩。向10毫升的二氯甲烷中的粗制氨基酯中, 添加1.0毫升的三氟乙酸, 及该溶液于环境温度搅拌过夜。将混合物浓缩, 将残余物溶于最少量的水中, 及置入DOWEX-50WX8-100离子交换树脂。该柱以水洗脱, 直至石蕊达中性为止, 然后继续以5%氢氧化铵水溶液(100毫升)进行洗脱。将碱性级分浓缩, 而得0.25克(二步骤为66%)的灰白色固体形式的氨基酸。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)。

实施例9 2-氨基甲基-8-甲基-壬酸

使用类似于2-氨基甲基-4, 4, 8-三甲基-壬酸的程序, 自6-甲基-1-庚醇制备2-氨基甲基-8-甲基-壬酸。*m/z* 202.1 (M+).

2-氨基甲基-4, 8-二甲基-壬酸

(R)-2,6-二甲基庚-1-醇

将镁屑 (turnings) (2.04克, 84mmol) 与碘晶体悬浮于5毫升THF中, 及添加1-溴代-3-甲基丁烷 (0.3毫升, 纯)。将混合物加热, 以起始Grignard形成。将残余的1-溴代-3-甲基丁烷 (8.63毫升, 72mmol) 于THF (60毫升) 中稀释, 及逐滴添加。该混合物于环境温度搅拌2小时, 及冷却至-5℃。逐滴添加氯化铜 (1.21克, 9mmol) 与氯化锂 (0.76克, 18mmol) 于THF (50毫升) 中的溶液, 及将温度维持于0℃以下。将所产生的混合物搅拌20分钟, 逐滴添加于THF (20毫升) 中的 (R)-3-溴代-2-甲基丙醇, 同时将温度维持于0℃以下。让混合物于过夜期间缓慢地回温至室温。该反应混合物以氢氧化铵与水猝灭。以EtOAc稀释该混合物, 及以3×20毫升的EtOAc萃取。以盐水清洗有机层, 加以干燥 (硫酸镁)、过滤及浓缩。残余的油经由硅胶层析 (以90/10的己烷/EtOAc洗脱) 纯化, 而得2.67克的 (R)-2,6-二甲基庚-1-醇。

(R)-1-碘代-2,6-二甲基庚烷

在载体上的三苯基膦 (6.55克, 19.67mmol) 于二氯甲烷中的0℃混合物中, 添加碘 (4.99克, 19.67mmol) 与咪唑 (1.33克, 19.67mmol)。将混合物加温至环境温度, 搅拌1小时, 冷却至0℃, 及逐滴添加位于二氯甲烷 (5毫升) 中的 (R)-2,6-二甲基庚-1-醇。让该混合物达到环境温度及搅拌1小时, 此时过滤通过一硅藻土垫, 及以二氯甲烷清洗固体。将滤液浓缩, 粗制产物经由硅胶层析加以纯化, 而得 (R)-1-碘代-2,6-二甲基庚烷 (2.44克)。

(4R)-4,8-二甲基壬酸叔丁基酯

向-78℃的THF (8毫升) 中的二异丙基胺 (0.827毫升, 5.9mmol) 中, 添加nBuLi (2.65毫升的戊烷中的2.6M溶液)。该溶液于-78℃搅拌30分钟, 接着添加乙酸叔丁基酯 (0.8毫升, 5.9mmol)。该混合物于-78℃搅拌2小时, 然后添加THF (1毫升) 中的 (R)-1-碘代-2,6-二甲基庚烷 (0.3克, 1.18mmol) 与HMPA (1.5毫升)。该反应于-78℃搅拌, 及让其于过夜期间缓慢地回温至室温, 然后加热至35℃, 以驱使反应完成。添加氯化铵 (饱和的水溶液) 而将反应猝灭, 及以EtOAc (2×10毫升) 萃取该混

合物。将有机层合并，以水清洗，加以干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩。进行硅胶层析(以98/2的己烷/EtOAc洗脱)，而得0.25克的(4R)-4,8-二甲基壬酸叔丁基酯。

(4R)-4,8-二甲基壬酸

以TFA(6毫升)处理25毫升的0℃二氯甲烷中的(4R)-4,8-二甲基壬酸叔丁基酯。让该混合物回温至环境温度，及搅拌过夜。旋转蒸发除去溶剂，及该混合物通过硅胶层析(以95/5的己烷/EtOAc洗脱)纯化，而得0.962克的(4R)-4,8-二甲基壬酸。 m/z 185 (M⁻)。

3-(4R,8-二甲基-壬酰基)-4(S)-甲基-5(R)-苯基-噁唑烷-2-酮

使用类似于(4R,5S)-4-甲基-3-((R)-4-甲基-庚酰基)-5-噁唑烷-2-酮的程序，制得3-(4R,8-二甲基-壬酰基)-4(S)-甲基-5(R)-苯基-噁唑烷-2-酮(1.35克)。 m/z 346.5 (M⁺)。

[4R,8-二甲基-2R-(4R-甲基-2-氧代-5R-苯基-噁唑烷-3-羰基)壬基]-氨基甲酸苄基酯

向3-(4R,8-二甲基-壬酰基)-4(S)-甲基-5(R)-苯基-噁唑烷-2-酮(1.05克,3.04mmol)于二氯甲烷(12毫升)与四氯化钛(3.04毫升的位于二氯甲烷中的1M溶液)中的溶液中，添加-20℃的二异丙基乙基胺(0.55毫升,3.19mmol)。所产生的暗红色溶液于-20℃搅拌30分钟，然后添加N-甲氧基甲基苄基氨基甲酸酯(0.652克,3.34mmol)于二氯甲烷(3.5毫升)与四氯化钛(3.34毫升)中的溶液。该混合物于0℃搅拌4小时。添加饱和的氯化铵水溶液而将反应猝灭。以二氯甲烷(3×15毫升)萃取该混合物。将有机层合并，以1N盐酸清洗及以氢氧化钠中和，接着以盐水清洗。将有机物干燥(硫酸镁)，加以过滤与浓缩，及通过硅胶层析(以95/5的己烷/EtOAc洗脱)纯化，而得0.555克的[4R,8-二甲基-2R-(4R-甲基-2-氧代-5R-苯基-噁唑烷-3-羰基)壬基]-氨基甲酸苄基酯。

2(R)-(苄氧基羰基氨基-甲基)-4(R),8-二甲基-壬酸

使用类似于(S)-2-((R)-2-甲基-戊基)琥珀酸叔丁基酯的程序，制得0.198克的2(R)-(苄氧基羰基氨基-甲基)-4(R),8-二甲基-壬酸。

2-氨基甲基-4,8-二甲基壬酸

在20%Pd/C的存在下，以氢处理2(R)-(苄氧基羰基氨基-甲基)-4(R),8-二甲基-壬酸(0.148克, 0.566mmol)，在过滤作用及经由硅胶层析(以85/15的CH₂Cl₂/MeOH洗提)纯化后，制得0.082克的2-氨基甲基-4,8-二甲基壬酸。 m/z 216.3 (M⁺)。

实施例10 2-氨基甲基-4,4,8-三甲基-壬酸

2,2,6-三甲基-庚酸甲基酯

向-78℃的THF(22毫升)中的二异丙基胺(1.54毫升, 11.03mmol)中，添加nBuLi(6.89毫升的己烷中的1.6M溶液)。该溶液于-78℃搅拌30分钟，接着添加异丁酸甲酯(0.97毫升, 8.48mmol)。该混合物于-78℃搅拌2小时，然后添加THF(6毫升)中的1-碘代-4-甲基庚烷(1.8克, 8.48mmol)与DMPU(0.55毫升, 4.24mmol)。该反应于-78℃搅拌，及让其于16小时期间缓慢地回温至室温。添加氯化铵(饱和的水溶液)而将反应猝灭，及以EtOAc(2×10毫升)萃取该混合物。将有机层合并，以水清洗，加以干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩。进行硅胶层析(以99/1的己烷/EtOAc洗脱)，而得1.57克的2,2,6-三甲基-庚酸甲基酯。

2,2,6-三甲基-庚-1-醇

将2,2,6-三甲基-庚酸甲基酯(1.97克, 10.6mmol)溶于甲苯(65毫升)中，及冷却至-78℃。逐滴添加DiBALH(12.7毫升的甲苯中的1N溶液)。45分钟后，添加1.5毫升的DiBALH。2小时后，添加15毫升的-78℃ MeOH而将反应猝灭。将混合物回温至室温，然后再度冷却至-78℃，及添加10毫升的1N盐酸。以EtOAc(3×15毫升)萃取该混合物。合并后的有机层以盐水清洗，加以干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩。残余的油经由硅胶层析(以95/5的己烷/EtOAc洗脱)纯化，而得2,2,6-三甲基-庚-1-醇(0.88克)。 m/z 159 (M⁺)。

2,2,6-三甲基-庚醛

将氯铬酸吡啶鎓(PCC, 4.17克, 19.4mmol)与中性氧化铝(14.6克)于二氯甲烷中混合，及于环境温度搅拌15分钟。以二氯甲烷稀释该醇，及该混合物于环境温度搅拌2小时。将溶液过滤通过一个氧化硅垫，及

以二氯甲烷清洗固体。将滤液蒸发而得1.05克的2,2,6-三甲基-庚醛,其无需进一步纯化即用于后续步骤。 m/z 157 (M^+)。

2-氰基-4,4,8-三甲基-壬-2-烯酸苄基酯

向2,2,6-三甲基-庚醛(1.05克, 6.73mmol)、吡啶(0.19毫升, 2.01mmol)及氰基乙酸苄基酯(1.29克, 7.4mmol)于甲苯(50毫升)中的混合物中,添加冰醋酸(0.72克, 12.1mmol)。该烧瓶配备有Dean-Stark分水器,及该混合物在回流状态加热18小时。将混合物冷却,以稀盐酸处理,及将各层分离。依次以饱和的碳酸氢钠溶液与盐水清洗有机层,加以干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩。残余的油通过硅胶层析(以98/2的己烷/EtOAc洗脱)纯化,而得1.3克的2-氰基-4,4,8-三甲基-壬-2-烯酸苄基酯。 m/z 314 (M^+)。

2-氨基甲基-4,4,8-三甲基-壬酸

在20%Pd/C存在下,以氢处理THF(50毫升)中的2-氰基-4,4,8-三甲基-壬-2-烯酸苄基酯(1.3克, 4.14mmol),而得氰基酸与氰基甲基酯的混合物。由硅胶层析纯化该混合物,而得278毫克的80105X41-1-2。然后在位于MeOH/NH₄OH铵中的阮内镍的存在下,以氢处理该酸,而得0.16克的2-氨基甲基-4,4,8-三甲基-壬酸。 m/z 230.3 (M^+)。

实施例11 2-氨基甲基-4-乙基-辛酸

使用类似于2-氨基甲基-4,4,8-三甲基-壬酸的程序,自2-乙基己醛制备2-氨基甲基-4-乙基-辛酸。 m/z 202.1 (M^+)。

实施例12 2-氨基甲基-4-乙基-8-甲基-壬酸

使用类似于2-氨基甲基-4,4,8-三甲基-壬酸的程序,自2,6-二-叔丁基-4-甲基苯基环丙基羧酸酯制备2-氨基甲基-8-甲基-壬酸。 m/z 230.2 (M^+)。

实施例13 3-氨基-2-[1-(4-甲基-戊基)-环丙基甲基]-丙酸

使用类似于2-氨基甲基-4,4,8-三甲基-壬酸的程序,自2,6-二-

叔丁基-4-甲基苯基环丙基羧酸酯制备2-氨基甲基-8-甲基-壬酸。 m/z 228.2 (M⁺)。

实施例14 2-氨基甲基-4-乙基-己酸

使用类似于2-氨基甲基-4,8-二甲基-壬酸的程序,自4-乙基-己酸制备2-氨基甲基-4-乙基-己酸。 m/z 174.1。

实施例15 3(S)-氨基-3,5-二甲基-庚酸

2-甲基-丙烷-2(S)-亚磺酸(1,3-二甲基-亚戊基)-酰胺

(S)-(-)-2-甲基-2-丙磺酰胺(500毫克, 4.1mmol)、4-甲基-2-己酮(470毫克, 4.1mmol)及乙醇钛(IV)(1.7毫升, 8.3mmol)的溶液,在回流状态加热18小时。在快速搅拌下,将该反应混合物倒入20毫升的盐水中。将所产生的溶液过滤通过硅藻土,及将有机层分离。以乙酸乙酯(2×20毫升)萃取水层。将合并后的有机层干燥(硫酸钠),加以过滤及浓缩。所产生的油由硅胶层析(以位于己烷中的25%EtOAc洗脱)纯化,而得575毫克的黄色油状的2-甲基-丙烷-2(S)-亚磺酸(1,3-二甲基-亚戊基)-酰胺。

3,5-二甲基-3-(2-甲基-丙烷-2(S)-亚磺酰基氨基)-庚酸甲基酯

向双(三甲基甲硅烷基)酰胺化锂(5.1毫升的THF中的1M溶液)于THF(6毫升)中的-78℃溶液中,逐滴添加乙酸甲基酯(0.41毫升, 5.1mmol)。在搅拌20分钟后,逐滴添加氯化三异丙醇钛(2.5毫升, 10mmol)于THF(3毫升)中的溶液。1小时后,在-78℃逐滴添加位于THF(3毫升)中的2-甲基-丙烷-2(S)-亚磺酸(1,3-二甲基-亚戊基)-酰胺(560毫克, 2.6mmol)。该反应于-78℃搅拌5小时,然后添加10毫升的氯化铵溶液而猝灭,及回温至室温。以10毫升的水稀释该反应,及加以过滤。以乙酸乙酯(2×20毫升)萃取水层。以盐水清洗合并后的有机层,加以干燥(硫酸钠)、过滤及浓缩。所产生的油由硅胶层析(以己烷中的30%EtOAc洗脱)纯化,而得360毫克的3,5-二甲基-3-(2-甲基-丙烷-2(S)-亚磺酰基氨基)-庚酸甲基酯。

3(S)-氨基-3,5-二甲基-庚酸

将3,5-二甲基-3-(2-甲基-丙烷-2(S)-亚磺酰基氨基)-庚酸甲基酯(360毫克, 1.2mmol)溶于6N盐酸(2毫升)与二噁烷(2毫升)中, 及于100℃加热6小时。将混合物冷却至室温, 以水稀释, 及以EtOAc(15毫升)萃取。有机层由离子交换层析加以纯化, 而得3(S)-氨基-3,5-二甲基-庚酸(270毫克), 然后由硅胶层析(以70:25:5的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH洗脱)再度纯化, 而得203毫克的白色固体形式的3(S)-氨基-3,5-二甲基-庚酸。 m/z 174 (C₉H₁₉NO₂+H)。

实施例16 3(S)-氨基-3,5-二甲基-壬酸

使用类似于3(S)-氨基-3,5-二甲基-庚酸的程序, 而制备3(S)-氨基-3,5-二甲基-壬酸。 m/z 202.1 (C₁₁H₂₃NO₂+H)。

实施例17 3(S)-氨基-3,5-二甲基-辛酸

使用类似于3(S)-氨基-3,5-二甲基-庚酸的程序, 而制备3(S)-氨基-3,5-二甲基-辛酸。 m/z 188.1 (C₁₀H₂₁NO₂+H)。