



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I442922 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098144591

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl. : A61K31/435 (2006.01)

C07D213/02 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/24 美國

61/140,673

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：巴拉斯特 麥可 BALESTRA, MICHAEL (US)；柏斯坦 彼得 BERNSTEIN, PETER (US)；爾恩斯特 葛蘭 E ERNST, GLEN E (US)；弗列茲 威廉 FRIETZE, WILLIAM (US)；麥考萊 約翰 P MCCAULEY, JOHN P (US)；沈力宏 SHEN, LIHONG (US)；紐吉爾 大衛 NUGIEL, DAVID (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 00/56324A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

乙胺化合物及其使用方法

ETHANAMINE COMPOUNDS AND METHODS OF USING THE SAME 545

(57)摘要

本發明係關於乙胺化合物、包括其之醫藥組合物、及藉由投與該乙胺化合物治療抑鬱症之方法。

The present invention is directed to ethanamine compounds, pharmaceutical compositions comprising the same, and methods of treating depression by administering the ethanamine compound.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98144591

※申請日： 98.12.23

※IPC 分類： -

一、發明名稱：(中文/英文)

乙胺化合物及其使用方法

A61K 31/435 (2006.01)

G07D 213/02 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

ETHANAMINE COMPOUNDS AND METHODS OF USING THE SAME 545

二、中文發明摘要：

本發明係關於乙胺化合物、包括其之醫藥組合物、及藉由投與該乙胺化合物治療抑鬱症之方法。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to ethanamine compounds, pharmaceutical compositions comprising the same, and methods of treating depression by administering the ethanamine compound.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文揭示至少一種乙胺衍生物、包括至少一種本文所揭示乙胺衍生物之至少一種醫藥組合物、及至少一種使用至少一種本文所揭示乙胺衍生物治療抑鬱症之方法。該等化合物亦可用來治療其他疾病，包含帕金森病(Parkinson's disease)、疼痛狀態(例如神經性疼痛)、以及癲癇及神經外傷。

【先前技術】

抑鬱症係在所有性別、年齡及背景人出現的常見精神障礙，全世界約1.21億人患病。抑鬱症之症狀包含(但不限於)抑鬱情緒、興趣或樂趣喪失、內疚感或低自我價值感、睡眠或食欲紊亂、精力衰弱、及注意力差、或其任一組合。該等問題可成為慢性的或復發性的並導致實質上損害個體顧及他/她日常職責之能力。

在2000年，抑鬱症係失能之主要原因(如藉由失能壽命年(Years Lived with a Disability)(YLD)所量測)且係全球疾病負擔之第四主要貢獻者(如藉由失能調整生命年(Disability Adjusted Life Years)(DALY；即由於早發性死亡導致之潛在壽命年損失及由於失能導致之生產壽命年損失之和)所量測)。到2020年，預計抑鬱症在用於所有年齡男性及女性計算之DALY的排名中達到第二位。現今，在兩性別15-44歲的年齡範圍內抑鬱症已成為DALY之第二原因。儘管目前明確地有多種可用於抑鬱症之治療，但大部

分患者未被徹底治療(餘留許多後遺症)或根本未進行相應的治療。因而，業內需要新的治療用於抑鬱症。本發明提供化合物、組合物、其製備方法、及治療抑鬱症之方法。此等化合物亦可額外用於其他病症中，包含疼痛、帕金森病、癲癇及神經外傷。

【發明內容】

本發明提供化合物

1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。

(R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。

(S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。

2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。

(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。

(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。

【實施方式】

彼等普通熟習此項技術者閱讀以下詳細說明後可更容易地瞭解本發明之特徵及優點。本發明之優點係防止形成芪唑。芪唑係不期望的副產物。芪唑對人類的影響尚未完全瞭解，但不含芪唑之產物較佳。

應瞭解，本發明為清楚起見而闡述於單獨實施例上下文中之某些特徵亦可經組合以構成單一實施例。相反，為簡潔起見，於單一實施例上下文中所闡述之本發明各特徵亦可經組合以構成其子組合。

除非本文另有明確說明，否則對單數之提及亦可包含複數。舉例而言，「一(a及an)」可指一個、或一或多個。

本文確定為例示性之實施例意欲具例示性且不具限制性。

除非另有說明，否則假定具有不飽和化合價之任何雜原子具有足夠的氫原子以滿足化合價要求。

本文所闡述之定義優先於任一專利、專利申請案及/或專利申請公開案(以引用方式併入本文中)中所闡述之定義。

用於闡述本發明之術語定義闡述於下文中。除非另有說明，否則為基團或術語所提供之初始定義皆適用於每次單獨使用該基團或術語之情況。在本說明書中，其基團及取代基可由熟習此領域者加以選擇以提供穩定部分及化合物。

除非本文另有說明，否則本文所用命名法通常遵循 *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H*, Pergamon Press, Oxford, 1979 中所述之實例及規則。

術語「約」意指其所修飾值之 $\pm 5\%$ 。舉例而言，「約」100意指95至105。

術語「鹵素」係指氯、溴、氟及碘。

本文所用術語「醫藥上可接受」表示被確定為「醫藥上可接受」之標的物對於投與患者/個體係適宜的且生理上可接受的。舉例而言，術語「醫藥上可接受之鹽」表示適宜及生理上可接受之鹽。

片語「式I化合物、其對映異構體、其醫藥上可接受之鹽、或其混合物」或類似的此等片語係指式I或其對映異構體之游離鹼、式I或其對映異構體之醫藥上可接受之鹽、及/或至少一種式I或其對映異構體之游離鹼與至少一種式I或其對映異構體之醫藥上可接受之鹽的混合物。

術語「治療有效量」係指足以調節欲治療病況或疾病之一或多種症狀之化合物的量。

所選用於羥基之活體內可水解醯胺形成基團包含烷醯基、苯甲醯基、苯基乙醯基及經取代之苯甲醯基及苯基乙醯基、烷氧基羰基(以得到碳酸烷基酯)、二烷基胺甲醯基及N-(二烷基胺基乙基)-N-烷基胺甲醯基(以得到胺基甲酸酯)、二烷基胺基乙醯基及羧基乙醯基。苯甲醯基上取代基之實例包含嗎啉基及六氫吡嗪基，其自環氮原子經由亞甲基連接至苯甲醯基環之3-或4-位。

本發明提供化合物1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。

本發明提供化合物(R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。

本發明提供化合物(S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-

基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。

本發明提供化合物1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供化合物(R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供化合物(S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供化合物2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。

本發明提供化合物(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。

本發明提供化合物(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。

本發明提供化合物2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供化合物(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供化合物(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供治療人類抑鬱症之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

本發明提供治療人類抑鬱症之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其

中該化合物係(R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

本發明提供治療人類抑鬱症之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

本發明提供治療人類抑鬱症之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供治療人類抑鬱症之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供治療人類抑鬱症之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供治療人類抑鬱症之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

本發明提供治療人類抑鬱症之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

本發明提供治療人類抑鬱症之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

本發明提供治療人類抑鬱症之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供治療人類抑鬱症之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供治療人類抑鬱症之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供治療人類嚴重抑鬱障礙之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

本發明提供治療人類嚴重抑鬱障礙之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

本發明提供治療人類嚴重抑鬱障礙之方法，其包括向有

其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

本發明提供治療人類嚴重抑鬱障礙之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供治療人類嚴重抑鬱障礙之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供治療人類嚴重抑鬱障礙之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供治療人類嚴重抑鬱障礙之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

本發明提供治療人類嚴重抑鬱障礙之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

本發明提供治療人類嚴重抑鬱障礙之方法，其包括向有

其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。

本發明提供治療人類嚴重抑鬱障礙之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供治療人類嚴重抑鬱障礙之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供治療人類嚴重抑鬱障礙之方法，其包括向有其需要之人投與治療有效量的化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。

本發明提供一種醫藥組合物，其包括1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

本發明提供一種醫藥組合物，其包括(R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

本發明提供一種醫藥組合物，其包括(S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

本發明提供一種醫藥組合物，其包括1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

本發明提供一種醫藥組合物，其包括(R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

本發明提供一種醫藥組合物，其包括(S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

本發明提供一種醫藥組合物，其包括2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

本發明提供一種醫藥組合物，其包括(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

本發明提供一種醫藥組合物，其包括(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

本發明提供一種醫藥組合物，其包括2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

本發明提供一種醫藥組合物，其包括(R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

本發明提供一種醫藥組合物，其包括(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。

本發明化合物可以前藥形式投與，該前藥在人類或動物體內分解以得到式I化合物。前藥之實例包含式I化合物之活體內可水解醯胺。各種前藥形式在業內已習知。對於此等前藥衍生物之實例，參見：a) Design of Prodrugs，由H. Bundgaard 編輯，(Elsevier, 1985) 及 Methods in Enzymology，第42卷，第309-396頁，由K. Widder等人編輯，(Academic Press, 1985)；b) A Textbook of Drug Design and Development，由Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard編輯，第5章，「Design and Application of Prodrugs」，由H. Bundgaard編輯，第113-191頁(1991)；c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)；d) H. Bundgaard等人，Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)；及e) N. Kakeya等人，Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)。

應瞭解，當本發明化合物含有對掌性中心時，本發明化合物可以對映異構體形式或外消旋混合物存在，且亦可分離為對映異構體形式或外消旋混合物。本發明包含式I化合物之任何可能的對映異構體、外消旋異構體或其混合物。本發明化合物之光學活性形式可(例如)藉由外消旋異構體之對掌性層析分離、藉由自光學活性起始材料合成或藉由不對稱合成來製備。

亦應瞭解，本發明之某些化合物可以溶合(例如水合)以及未溶合之形式存在。應進一步瞭解，本發明涵蓋式I化合物之所有此等溶合形式。

本發明包含呈鹽、尤其酸加成鹽形式之化合物。適宜鹽包含所有習知醫藥上可接受之鹽，包含彼等用有機酸及無機酸二者所形成者。因而，適宜鹽包含彼等由以下酸所形成者：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、甲烷磺酸、及苯磺酸。不固定於任一具體鹽形式，富馬酸鹽似乎尤其適宜。

本發明亦提供治療人類或其他動物包含嚴重抑鬱障礙在內之抑鬱症之方法，其包括投與治療有效量的任一化合物、其同分異構體、對映異構體；或該等化合物之醫藥上可接受之鹽或本文所述同分異構體、對映異構體之醫藥上可接受之鹽；或任一化合物、其同分異構體、對映異構體、或該等化合物之醫藥上可接受之鹽或本文所述同分異構體、對映異構體之醫藥上可接受之鹽的混合物。在某些實施例中，人類或其他動物有此治療需要。

在再一態樣中，本發明提供治療神經退化性病徵之方法，該等病徵係(例如)阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森病、亨庭頓氏病(Huntington's disease)、中風、腦缺血症、腦性癱瘓、低血糖之影響、癲癇、癡呆症、AID相關之癡呆症、橄欖-橋腦-小腦萎縮、圍產期窒息、缺養症、與物質濫用(例如麻醉品或可卡因)有關之神

經元損傷、視網膜病、精神分裂症、心臟停搏或外科手術後的缺血狀態、肌萎縮性側索硬化(ALS)、冠狀動脈分流術疾病、或纖維肌痛。

在再一態樣中，本發明提供低親和力NMDA拮抗劑、尤其式I化合物，其用來製造用於預防或治療上述疾病、尤其用於預防或治療包含嚴重抑鬱障礙在內之抑鬱症之藥劑。

本發明亦提供任一化合物、其對映異構體、或該等化合物或上文所述對映異構體之醫藥上可接受之鹽之用途，其係用來治療人類抑鬱症。

本發明亦提供化合物、其對映異構體、或該等化合物或上文所述對映異構體之醫藥上可接受之鹽，其係用來治療人類抑鬱症。

本發明亦提供化合物、其對映異構體、或該等化合物或上文所述對映異構體之醫藥上可接受之鹽，其係用於製造用來治療抑鬱症之藥劑。

本發明化合物可經任一路徑投與，該路徑包含經口、經肌內、經皮下、經局部、經鼻內、經腹膜腔內、經胸內、經靜脈內、經硬膜外、經鞘內、經腦室內及藉由注射至關節中。在本發明之一個實施例中，投與路徑可係經口、經靜脈內或經肌內。

就自本發明化合物製備醫藥組合物而言，醫藥上可接受之惰性載劑可為固體或液體。固體形式製劑包含粉劑、錠劑、可分散之顆粒、膠囊、藥丸及栓劑。

固體載劑可為一或多種物質，其亦可作為稀釋劑、矯味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏結劑或錠劑崩解劑；其亦可為囊封材料。在粉劑中，載劑係與精細活性組份混合之精細固體。在錠劑中，活性組份與具有必要黏結特性之載劑以適宜比例混合並壓製成期望形狀及尺寸。

就製備栓劑組合物而言，首先將低熔點蠟(例如，脂肪酸甘油酯與可可油之混合物)融化並藉由(例如)攪拌將活性成份分散於其中。然後，將熔化均勻的混合物倒入適宜尺寸之模具中且使其冷卻並固化。

適宜載劑係碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、乳糖、糖、果膠、糊精、澱粉、磺基膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可油及諸如此類。

錠劑、粉劑、藥丸及膠囊可用作適於口服之固體劑型。

液體形式組合物包含溶液、懸浮液及乳液。作為適於非經腸投與之液體製劑之實例，可提及活性化合物之無菌水溶液或水-丙二醇溶液。亦可在聚乙二醇水溶液中將液體組合物調配成溶液。

可藉由將活性組份溶於水中並根據需要添加適宜著色劑、矯味劑、穩定劑及增稠劑來製備口服用水溶液。可藉由將精細活性組份與黏性材料(例如，天然合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他醫藥調配技術中習知之懸浮劑)一起分散於水中來製備口服用水性懸浮液。

術語「組合物」意欲包含活性組份與作為載劑之囊封材

料之調配物，該載劑提供其中活性組份(含有或不含有其他載劑)被載劑包圍從而與其結合之膠囊。類似地，亦包含藥丸。

尤為期望的情況係關於預防治療先前已遭受所述疾病或病況之發作或者認為患該疾病或病況之風險增加的人。具有發展特定疾病或病況風險的人通常包括彼等具有該疾病或病況家族史者、或彼等已藉由遺傳檢定或篩選確定對發展該疾病或病況尤其敏感者。

在某些實施例中，醫藥組合物呈單位劑型形式。在該等形式中，將組合物分成包含適宜量活性組份之單位劑量。單位劑型可為包裝製劑，該包裝含有分散量之製劑，例如在小瓶或安瓿中之經包裝之片劑、膠囊及粉劑。單位劑型本身亦可係膠囊、藥丸或錠劑，或者其可係適宜量之任何該等包裝形式。

當確定特定患者之最適宜的個體方案及劑量時，劑量可視投與路徑、疾病之嚴重程度、患者之年齡及體重及主治醫師通常考慮的其他因素而定。

適宜的日劑量範圍為約0.05毫克/公斤至約5.0毫克/公斤。單位劑量可方便地1天投與1次或1次以上；例如1天2、3或4次；更通常地1天1或2次。典型給藥方案可係以3.5至350毫克經口、肌內或靜脈內每週一次或兩次至每天一次或兩次。

包括本發明化合物之醫藥組合物可方便地調配成口服用之錠劑、丸劑、膠囊、糖漿、粉劑或顆粒；非經腸投與用

之無菌非經腸或皮下溶液、懸浮液；或直腸投與用之栓劑，其全部皆在業內已熟知。

就臨床使用而言，將本發明化合物調配成用於經口、直腸、非經腸或任一其他投與模式之醫藥調配物。醫藥調配物含有至少一種本發明化合物與一或多種醫藥上可接受之成份之組合。載劑可呈固體、半固體或液體稀釋劑、或膠囊形式。該等醫藥製劑係本發明之另一目的。視投與模式而定，醫藥組合物可包括約0.05%w至約99%w(重量百分比)、或約0.05%w至約80%w、或約0.10%w至約70%w、或約0.10%w至約50%w的活性成分，所有重量百分比皆係以總組合物計。

在含有至少一種本發明化合物且呈口服用劑量單位形式之醫藥調配物的製備中，可使所選化合物與固體粉末狀成份、或另一適宜成份以及崩解劑及潤滑劑混合。隨後將混合物加工成顆粒或壓製成錠劑。

軟明膠膠囊可用含有活性化合物或本發明化合物之混合物的膠囊製備。硬明膠膠囊可含有活性化合物之顆粒。硬明膠膠囊亦可含有活性化合物與固體粉末狀成份之組合。

用於直腸投與之劑量單位可以以下形式製備：(i)呈栓劑形式，其含有與中性脂肪基質混合之活性物質；(ii)呈明膠直腸膠囊形式，其含有活性物質與用於明膠直腸膠囊之適宜媒劑之混合物；(iii)呈即製微灌腸劑形式；或(iv)呈乾燥微灌腸劑調配物形式，其僅在投與前於適宜溶劑中重構。

口服用之液體製劑可以糖漿或懸浮液(例如含有活性成分之溶液或懸浮液)形式製備。若需要，此等液體製劑可含有著色劑、矯味劑、糖精及羧甲基纖維素或其他增稠劑。口服用之液體製劑亦可以在使用前用適宜溶劑重構之乾燥粉末形式製備。

用於非經腸投與之溶液可製備成至少一種本發明化合物溶於醫藥上可接受之溶劑中之溶液。該等溶液亦可含有穩定成份及/或緩衝成份且以安瓿或小瓶形式分配至單位劑量中。用於非經腸投與之溶液亦可製備成乾燥製劑以在使用前用適宜溶劑臨時重構。

其中式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶合物或活體內可水解醯胺、或包括式(I)化合物之醫藥組合物或調配物與另一醫藥活性化合物或選自下列之化合物的組合係并行、同時、依次或單獨投與：

(i) 抗抑鬱劑，例如，阿戈美拉汀(agomelatine)、阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、安非他酮(bupropion)、西酞普蘭(citalopram)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多塞平(doxepin)、杜洛西汀(duloxetine)、伊紫索南(elzasonan)、依他普侖(escitalopram)、氟伏沙明(fluvoxamine)、氟西汀(floxetine)、吉哌隆(gepirone)、米帕明(imipramine)、伊沙匹隆(ipsapirone)、馬普替林(maprotiline)、去甲替林(nortriptyline)、奈法唑酮(nefazodone)、帕羅西汀(paroxetine)、苯乙肼(phenelzine)、普羅替林(protriptyline)、雷美爾通(ramelteon)、瑞波西汀

(reboxetine)、羅巴佐坦(robalzotan)、舍曲林(sertraline)、西布曲明(sibutramine)、硫異西汀(thionisoxetine)、環苯丙胺(tranylcypromaine)、曲唑酮(trazodone)、曲米帕明(trimipramine)、文拉法辛(venlafaxine)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(ii) 非典型抗精神病藥物，其包含(例如)喹硫平(quetiapine)、鋰及其等效物及其醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(iii) 抗精神病藥物，包含(例如)胺磺必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、苯異昔迪(benzisoxidil)、雙芬普諾(bifeprunox)、卡馬西平(carbamazepine)、氯氮平(clozapine)、氯丙嗪(chlorpromazine)、地苯紫平(debenzapine)、雙丙戊酸鈉(divalproex)、杜洛西汀(duloxetine)、左旋佐匹克隆(eszopiclone)、氟哌啶醇(haloperidol)、伊洛培酮(iloperidone)、拉莫三嗪(lamotrigine)、洛沙平(loxapine)、美索達嗪(mesoridazine)、奧氮平(olanzapine)、帕潘立酮(paliperidone)、哌拉平(perlapine)、奮乃靜(perphenazine)、吩噻嗪(phenothiazine)、苯基丁基六氫吡啶(phenylbutylpiperidine)、匹莫齊特(pimozide)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、利培酮(risperidone)、舍引哌(sertindole)、舒必利(sulpiride)、舒普羅酮(suproclone)、舒立克隆(suriclone)、硫利達嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、曲美托嗪(trimetozine)、丙戊酸鹽(valproate)、丙戊酸(valproic acid)、佐匹克隆(zopiclone)、

佐替平(zotepine)、齊拉西酮(ziprasidone)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(iv) 抗焦慮劑，其包含(例如)阿奈螺酮(alnespirone)、阿紫哌隆類(azapirones)、苯并二氮呋類(benzodiazepines)、巴比妥類(barbiturates)，例如，阿地唑侖(adinazolam)、阿普唑侖(alprazolam)、巴利西泮(balezepam)、苯他西泮(bentazepam)、溴西泮(bromazepam)、溴替唑侖(brotizolam)、丁螺環酮(buspirone)、氯硝西泮(clonazepam)、氯卓酸鉀(clorazepate)、氯氮卓(chlordiazepoxide)、環丙西泮(cyprazepam)、地西泮(diazepam)、苯海拉明(diphenhydramine)、艾司唑侖(estazolam)、非諾班(fenobam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、氟西泮(flurazepam)、膾西泮(fosazepam)、勞拉西泮(lorazepam)、氯甲西泮(lormetazepam)、甲丙氨酯(meprobamate)、咪達唑侖(midazolam)、硝西泮(nitrazepam)、奧沙西泮(oxazepam)、普拉西泮(prazepam)、誇西泮(quazepam)、瑞氯西泮(reclazepam)、曲卡唑酯(tracazolate)、曲匹泮(trepipam)、替馬西泮(temazepam)、三唑侖(triazolam)、烏達西泮(uldazepam)、唑拉西泮(zolazepam)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(v) 抗痙攣劑，其包含(例如)卡馬西平、丙戊酸鹽、拉莫三嗪、加巴噴丁(gabapentin)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(vi) 阿茲海默氏症治療劑，其包含(例如)多奈哌齊(donepezil)、美金剛(memantine)、他克林(tacrine)及其等

效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(vii) 帕金森氏症治療劑，其包含(例如)司來吉蘭(deprenyl)、左旋多巴(L-dopa)、瑞喹普(Requip)、普拉克索(Mirapex)MAOB抑制劑(例如，西裏嗪(selegine)及雷沙吉蘭(rasagiline))、comP抑制劑(例如，塔斯瑪(Tasmar))、A-2抑制劑、多巴胺再攝取抑制劑、NMDA拮抗劑、尼古丁激動劑、神經元一氧化氮合酶之多巴胺激動劑及抑制劑及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(viii) 偏頭痛治療劑，其包含(例如)阿莫曲普坦(almotriptan)、金剛烷胺(amantadine)、溴隱亭(bromocriptine)、布他比妥(butalbital)、卡麥角林(cabergoline)、二氯醛比林(dichloralphenazone)、依來曲普坦(eletriptan)、夫羅曲坦(frovatriptan)、利舒脲(lisuride)、那拉曲坦(naratriptan)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、利紮曲普坦(rizatriptan)、羅匹尼羅(ropinirole)、舒馬普坦(sumatriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)、佐米格(zomitriptan)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(ix) 中風治療劑，其包含(例如)阿昔單抗(abciximab)、激活酶、NXY-059、胞磷膽鹼(citicoline)、克羅奈汀(crobenetine)、去氨普酶(desmoteplase)、瑞匹諾坦(repinotan)、曲索羅地(traxoprodil)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(x) 膀胱過度運動性尿失禁治療劑，其包含(例如)達非那新(darifenacin)、黃酮哌酯(flavoxate)、奧昔布寧

(oxybutynin)、丙哌維林(propiverine)、羅巴佐坦(robalzotan)、索利那辛(solifenacin)、托特羅定(tolterodine)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(xi) 神經性疼痛治療劑，其包含(例如)加巴噴丁、利多卡因(lidoderm)、普瑞巴林(pregablin)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(xii) 傷害性疼痛治療劑，例如，塞來昔布(celecoxib)、依託考昔(etoricoxib)、蘆米考昔(lumiracoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、對乙醯氨基酚(paracetamol)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(xiii) 失眠症治療劑，其包含(例如)阿戈美拉汀(agomelatine)、阿洛巴比妥(allobarbital)、阿洛米酮(alonimid)、異戊巴比妥(amobarbital)、苯佐他明(benzoctamine)、仲丁巴比妥(butabarbital)、卡普脲(capuride)、氯醛(chloral)、氯哌嗪酮(cloperidone)、氯乙雙酯(clorethate)、環庚吡奎醇(dexclamol)、乙氯維諾(ethchlorvynol)、依託咪酯(etomidate)、格魯米特(glutethimide)、哈拉西泮(halazepam)、羥嗪(hydroxyzine)、甲氯嗪酮(mecloqualone)、褪黑素(melatonin)、甲苯比妥(mephobarbital)、甲嗪酮(methaqualone)、咪達氟(midaflur)、尼索氯酯(nisobamate)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、丙泊酚(propofol)、雷美爾通、咯來米特(roletamide)、三氯福司

(triclofos)、司可巴比妥(secobarbital)、紮來普隆(zaleplon)、唑吡坦(zolpidem)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

(xiv) 情緒穩定劑，其包含(例如)卡馬西平、雙丙戊酸鈉、加巴噴丁、拉莫三嗪、鋰、奧氮平、喹硫平、丙戊酸鹽、丙戊酸、維拉帕米(verapamil)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

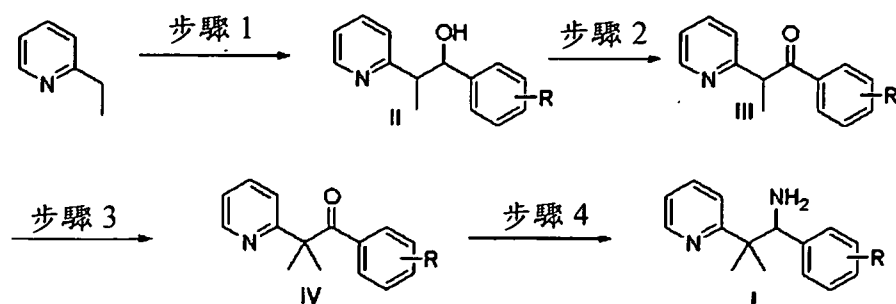
(xv) 鎮痛劑，其包含(例如)乙醯胺基酚(acetaminophen)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生、氫可酮(hydrocodone)、氧可酮(oxycodone)、雙氯芬酸、吡羅昔康(piroxicam)、依託度酸(etodolac)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、洛索洛芬、甲氯芬那酸鹽(meclofenamate)、美洛昔康(meloxicam)、加巴噴丁、對乙醯氨基酚、嗎啡、芬太尼(fentanyl)、環氧合酶-2-抑制劑、塞來昔布、依託考昔、蘆米考昔、羅非昔布、伐地考昔、可待因、丙氧芬(propoxyphene)、曲馬朵(tramadol)及其等效物及醫藥活性同分異構體及代謝產物。

此等組合產物在本文所述劑量範圍內使用本發明化合物且在批准劑量範圍內使用其他醫藥活性化合物或多種化合物。

一般而言，本發明化合物可根據以下流程圖及熟習此項技術者之常識及/或根據下文實例中所闡述之方法製備。溶劑、溫度、壓力、及其他反應條件可由普通熟習此項技術者容易地選擇。起始材料可購得或由熟習此項技術者容

易地製備。

流程圖 I



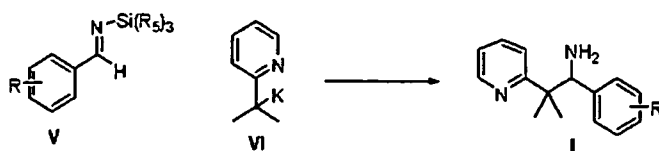
步驟 1：式 II 化合物可藉由在適當溶劑(例如 THF)隨後芳香族醛中用適宜強鹼(例如丁基鋰)處理 2-乙基吡啶而獲得。

步驟 2：式 III 化合物可藉由在適當溶劑(例如 DCM)中用適當氧化劑(例如 Swern 氧化劑)處理式 II 化合物而獲得。

步驟 3：式 IV 化合物可藉由在適當溶劑(例如 THF)及適當烷基化試劑(例如碘甲烷)中用適當強鹼(例如氫化鈉)處理式 III 化合物而獲得。

步驟 4：式 I 化合物可藉由在適當溶劑(例如甲醇)及適當還原劑(例如硼氫化鈉)中用適當胺源(例如氨)處理式 IV 化合物而獲得。

流程圖 II

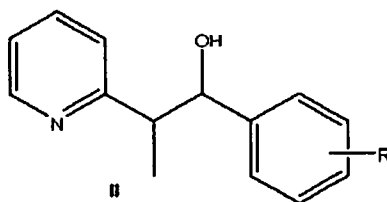


式 I 化合物可藉由在適當溶劑(例如 THF)中用式 VI 化合物(根據 Pasquinet 等人之 Tetrahedron 54 (1998) 8771-8782 製

備)處理式V化合物(如根據Panunzio, M及Zarantonelo之P. Org. Proc. Res. Dev. (1998) 2 49-59製備)而獲得。

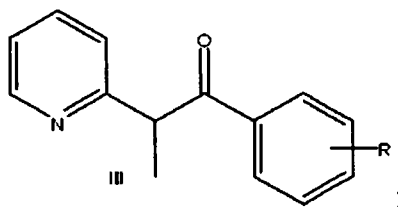
本發明亦提供製備上述化合物之方法，其包括：

a)在適當溶劑、隨後芳香族醛中用適宜強鹼處理2-乙基吡啶以產生式II化合物

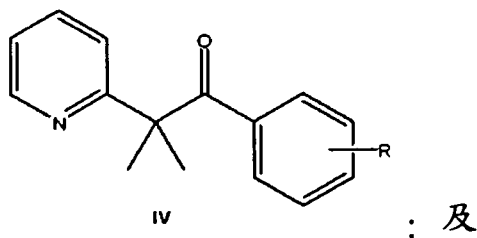


其中R對應於技術方案1之化合物中Ar₂上的可選取代基；

b)在適當溶劑中用適當氧化劑處理式II化合物以產生式III化合物



c)在適當溶劑及適當烷基化試劑中用適當強鹼處理式III化合物以產生式IV化合物



d)在適當溶劑及適當還原劑中用適當胺源處理式IV化合物以產生上述化合物。

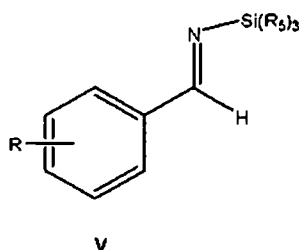
在某些實施例中，在a)中適宜強鹼係丁基鋰且溶劑係四氫呋喃(THF)。

在某些實施例中，在b)中氧化劑係Swern氧化劑且溶劑係DCM。

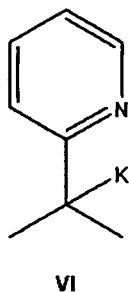
在某些實施例中，在c)中強鹼係氫化鈉，溶劑係四氫呋喃(THF)，且烷基化試劑係碘甲烷。

在某些實施例中，在d)中胺源係氨，溶劑係甲醇，且還原劑係硼氫化鈉。

本發明亦提供製備上述化合物之方法，其包括在適當溶劑中式V化合物



其中R對應於上述化合物中Ar₂上的可選取代基，且其中R₅係甲基，經式VI化合物處理



其中K係鉀、或鉀抗衡離子，以產生上述化合物。

在某些實施例中，溶劑係四氫呋喃(THF)。

應瞭解，本發明化合物中多個環取代基之某些可藉由標

準芳香族取代反應引入或在上述製程之前或緊隨其後藉由常見官能團修飾產生，且如此納入本發明之製程態樣中。此等反應及修飾包含(例如)借助於芳香族取代反應引入取代基、取代基之還原、取代基之烷基化及取代基之氧化。用於此等程序之試劑及反應條件在化學技術中已熟知。芳香族取代反應之特定實例包含在弗裏德-克拉夫茨(Friedel-Crafts)條件下使用濃硝酸引入硝基、使用(例如)醯基鹵及路易士酸(例如三氯化鋁)引入醯基；在弗裏德-克拉夫茨條件下使用烷基鹵及路易士酸(例如三氯化鋁)引入烷基；及引入鹵代基團。各修飾之特定實例包含藉由(例如)用鎳觸媒催化氫化或在鹽酸存在及加熱下用鐵處理將硝基還原為胺基；烷基硫氧化為烷基亞磺醯基或烷基磺醯基。

亦應瞭解，在本文所述之某些反應中，可能必需/需要保護化合物中之任一敏感性基團。其中必需或需要保護之情況及適宜的保護方法已為彼等熟習此項技術者所習知。可根據標準實踐使用習用保護基團(出於闡釋之目的，參見Green及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley and Sons, 1999)。因而，若反應物包含諸如胺基、羧基或羥基等基團，則此基團在本文所述之某些反應中可能需要加以保護。

胺基或烷基胺基之適宜保護基團係(例如)醯基(例如烷醯基，例如乙醯基)、烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或第三丁氧基羰基)、芳基甲氧基羰基(例如苄氧基羰基)、或芳醯基(例如苯甲醯基)。以上保護基團之去保護條

件必然隨保護基團之選擇而變化。因而，舉例而言，可(例如)藉由用適宜鹼(例如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)水解來去除醯基(例如烷醯基或烷氧基羰基或芳醯基)。或者，可(例如)藉由用適宜酸(如鹽酸、硫酸、或磷酸或三氟乙酸)處理來去除醯基(例如第三-丁氧基羰基)且可(例如)藉由在觸媒(例如炭載鈀)上氫化或藉由用路易士酸(例如三(三氟乙酸)硼)處理來去除芳基甲氧基羰基(例如苄氧基羰基)。一級胺基之適宜替代性保護基團係(例如)鄰苯二甲醯基，其可藉由用烷基胺(例如二甲基胺基丙基胺)或用肼處理來去除。

羥基之適宜保護基團係(例如)醯基(例如烷醯基，例如乙醯基；芳醯基，例如苯甲醯基)或芳基甲基(例如苄基)。以上保護基團之去保護條件必然隨保護基團之選擇而變化。因而，舉例而言，可(例如)藉由用適宜鹼(例如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)水解來去除醯基(例如烷醯基或芳醯基)。或者，可(例如)藉由在觸媒(例如炭載鈀)上氫化來去除芳基甲基(例如苄基)。

羧基之適宜保護基團係(例如)酯化基團，例如甲基或乙基，其可(例如)藉由用鹼(例如氫氧化鈉)水解來去除；或(例如)第三丁基，其可(例如)藉由用酸(例如有機酸，例如三氟乙酸)處理來去除；或(例如)苄基，其可(例如)藉由在觸媒(例如炭載鈀)上氫化來去除。

保護基團可在合成中之任一方便階段使用化學技術中所熟知之常用技術來去除。

實例

在下列實例中進一步闡述本發明。應瞭解，該等實例僅以闡釋方式給出。自上文論述及實例，熟習此項技術者可確定本發明之基本特徵且不背離本發明精神及範圍，可作出多種改變及修改以使本發明適合多種用途及條件。因此，本發明不受下文所闡述之闡釋性實例限制，而是由隨附申請專利範圍限定。

所有溫度皆以攝氏度(°C)表示。除非另有說明，否則各作業皆係在室溫或環境溫度(18-25°C)下實施。

除非另有說明，否則製備實例化合物中所使用之市售試劑係以接收狀態使用而未另加純化。

除非另有說明，否則製備實例化合物中所使用之溶劑係市售無水等級且未經進一步乾燥或純化即加以使用。

除非另有說明，否則以下方法係用來測定核磁共振光譜：Varian Unity Inova 400光譜計對於¹H係在400 MHz下操作，其配備有用來檢測¹H、¹³C、³¹P之5毫米反式檢測三重共振探頭及由9.4 Tesla Oxford儀器超導磁體所提供之磁場且Sun Microsystems SunBlade 1000工作站作為主體。化學位移係以得自四甲基矽烷內標之百萬分率(δ)報告。

除非另有說明，否則以下方法係用於質譜檢測：Waters ZMD四極質譜儀，其與Waters 1525 LC系統與Waters 996二極體陣列檢測器連接。樣品注射係藉由Waters 2700自動取樣器實施。光譜計具有在正及負離子模式下作業之電噴射源。額外檢測係使用Sedex 65 ELS檢測器來達成。所有

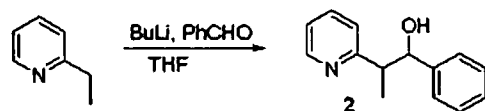
m/z比皆以M+1離子報告。

分離對映異構體之對掌層析係使用配備有尺寸為21.2×250毫米之ADH管柱的Berger multi gram II超臨界流體層析(SFC)系統來實施，該系統係在CO₂中等梯度15%異丙醇及0.5%異丙胺、70毫升/分鐘之流速及230奈米UV檢測下運行。

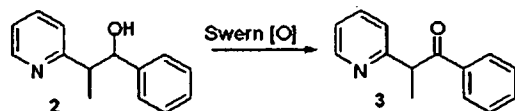
本文所例示之化合物的名稱係使用ISIS/Draw中之AutoNom 2000產生。AutoNom(自動命名法)係化學名稱產生程式，其在按下按鈕時將系統IUPAC(國際純粹與應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry))化學名稱指定給所畫之結構。

本文使用以下縮寫：ACN：乙腈；AcOH：乙酸；CDCl₃：氘代氯仿；D₃OD：氘代甲醇；DCM：二氯甲烷；DMF：N,N-二甲基甲醯胺；DMSO：二甲基亞砜；DMSO-d₆：氘代二甲基亞砜；ELS：蒸發光散射；EtOAc：乙酸乙酯；equiv：當量；Ex.：實例；HPLC：高效液相層析；HCl：鹽酸；H₂O：水；H₂SO₄：硫酸；LAH：氫化鋰鋁；LCMS：液相層析質譜檢測；m/z：質量與電荷比；LDA：二異丙基醯胺鋰；MeOH：甲醇；MgSO₄：硫酸鎂；min.：分鐘；MS：質譜；M.p.：熔點；NaBH₄：硼氫化鈉；n-BuLi：1-丁基鋰；NaHCO₃：碳酸氫鈉；NaOH：氫氧化鈉；Na₂SO₄：硫酸鈉；NH₄Cl：氯化銨；NMR：核磁共振；N₂：氮氣；室溫；rt=保留時間；sat.：飽和；THF：四氫呋喃；及UV：紫外線。

實例 1A：2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺，經由流程圖 I 製備

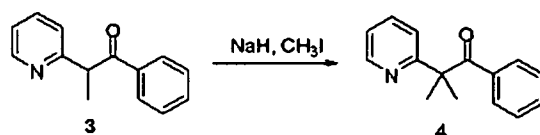


1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-醇(2)：在 -40°C 下將正丁基鋰(2.5 M, 15.0 毫升, 36.0 毫莫耳)逐滴添加至2-乙基吡啶(4.1 毫升, 36.0 毫莫耳)溶於THF(56 毫升)之溶液中。將所得暗紅色溶液在 -30°C 至 -20°C 下保持1小時且隨後冷卻至 -60°C 。逐滴添加苯甲醛(3.7 毫升, 36.0 毫莫耳)溶於THF(10 毫升)中之溶液。使反應混合物溫熱至 0°C 持續1小時且隨後用 NH_4Cl 水溶液淬滅。分離混合物並用乙酸乙酯(2×50 毫升)萃取水相。合併萃取物、乾燥、濃縮並藉由管柱層析(己烷/乙酸乙酯10:1至1:1)實施純化以得到呈黃色油之2(7.0 克, 91%)。該混合物含有兩種非對映異構體(3:1)。對於主要同分異構體, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.14 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.98 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 6.80-7.39 (m, 8H), 8.34 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)。



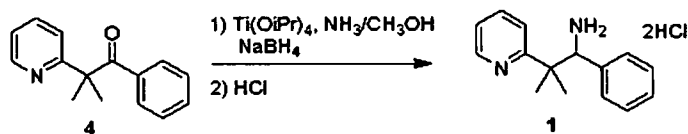
1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮(3)：將DMSO(5.5 毫升, 77.5 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升)中之溶液逐滴添加至草

醯氯(3.3毫升, 39.0毫莫耳)溶於二氯甲烷(100毫升)之溶液中且內部溫度低於 -60°C 。將反應混合物攪拌15分鐘且隨後緩慢添加1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-醇(2)(7.0克, 32.8毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)中之溶液以保持內部溫度低於 -60°C 。30分鐘後, 在 -78°C 下緩慢添加三乙胺(22.3毫升, 0.16莫耳)。15分鐘後, 使反應溫熱至 0°C 持續30分鐘且隨後用水淬滅。分離混合物並用二氯甲烷(2×50 毫升)萃取水相。合併萃取物, 用鹽水洗滌, 乾燥, 濃縮並藉由管柱層析(己烷/乙酸乙酯10:1至4:1)實施純化以得到呈黃色油之3(6.4克, 91%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.51-1.54 (m, 3H), 4.84-4.92 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H)。



2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-酮(4): 在 0°C 下將化合物3(3.0克, 14.2毫莫耳)溶於THF(10毫升)中之溶液添加至氫化鈉(60%, 0.63克, 15.6毫莫耳)存於THF(60毫升)中之懸浮液中。將反應混合物在同一溫度下保持2小時並在 0°C 下添加碘甲烷(0.93毫升, 14.9毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫過夜且隨後用水淬滅。分離混合物並用乙酸乙酯(2×40 毫升)萃取水相。合併萃取物, 用鹽水洗滌, 乾

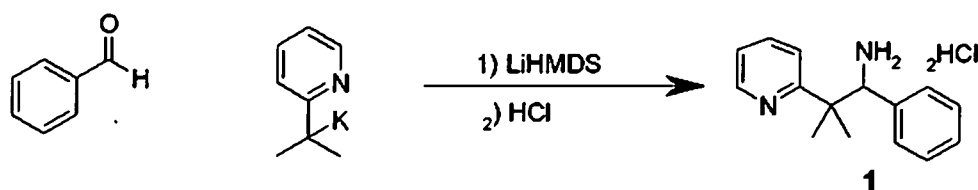
燥，濃縮並藉由管柱層析(己烷/乙酸乙酯 50:1 至 4:1)實施純化以得到呈黃色固體之 4 (2.2 克，69%)。



2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺二鹽酸鹽(1)：將剛剛經蒸餾之 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (11.2 毫升，38.0 毫莫耳) 添加至 4 (4.4 克，19.0 毫莫耳) 溶於氨於甲醇 (7 M，30 毫升) 的溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 12 小時且隨後冷卻至 0°C 。緩慢添加 NaBH_4 (1.4 克，38.0 毫莫耳)。隨後將反應溫熱至室溫持續 3 小時且隨後倒入氫氧化銨 (50 毫升) 中。用乙酸乙酯 (2×50 毫升) 萃取混合物。合併萃取物，用鹽水洗滌，乾燥，濃縮並藉由管柱層析(用三乙胺預處理)(DCM/甲醇 20:1) 實施純化以得到呈黃色油之 1 的游離鹼 (3.0 克)。將該油溶於乙酸異丙酯 (50 毫升) 中並添加 5-6 N HCl 溶於異丙醇 (4.0 毫升) 中之溶液。濃縮混合物，溶於甲醇中，濃縮並在醚中研磨以得到呈白色固體之 1 (4.0 克，60%)。M.p.= 188°C 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.56 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=5.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 22.2, 22.6, 43.7, 62.4, 126.2, 126.4, 128.1, 128.9, 129.6, 133.3, 142.9, 146.9。MS: m/z 227。

實例 1B：2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺，經由流程

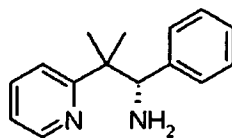
圖 II 製備



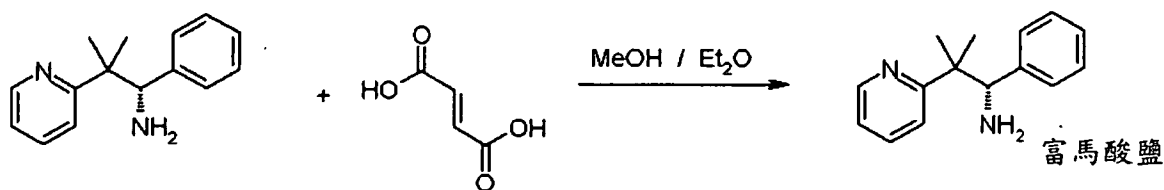
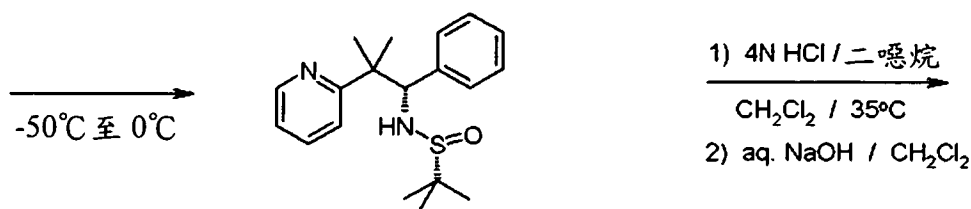
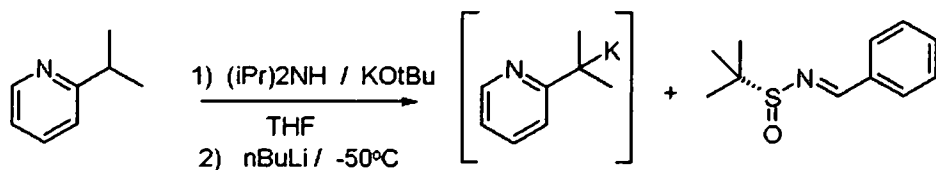
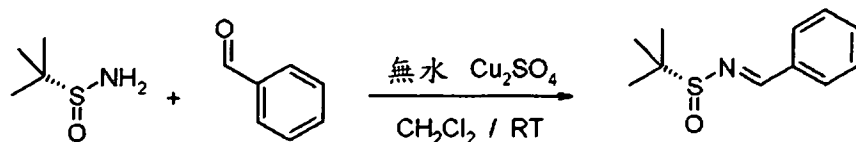
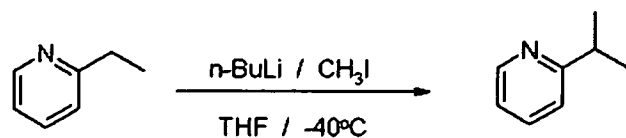
2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺二鹽酸鹽。在0℃下向苯甲醛(3.44毫升，33.92毫莫耳)溶於THF(35毫升)之攪拌溶液中添加雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰(37.3毫升，37.32毫莫耳)之THF溶液。將混合物在0℃下攪拌2小時。在-20至-15℃下向所得溶液中逐滴添加以下列方式所製備之(2-(吡啶-2-基)丙-2-基)鉀(6.48克，40.71毫莫耳)：在乾燥經氮氣沖洗之燒瓶中放入2-甲基丙-2-醇鉀(61.9毫升，61.89毫莫耳)(1.0 M於THF中)及二異丙胺(8.75毫升，61.89毫莫耳)。將混合物冷卻至-20℃並緩慢添加BuLi(30.9毫升，49.51毫莫耳)以得到黃色溶液。隨後將反應混合物冷卻至-50℃且添加2-異丙基吡啶(5克，41.26毫莫耳)並將化合物攪拌30分鐘。隨後將混合物在-20℃下攪拌30分鐘，並添加飽和NH₄Cl。用EA萃取混合物(3x)。經合併EA用飽和NaCl洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並藉由ISCO管柱(24 0克)用0-70% EA/Hex、隨後5% MeOH/DCM洗脫實施濃縮，以得到呈黃色油之2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺(6.07克，79%)。將該油溶於乙酸異丙酯(50毫升)中並添加5-6 N HCl溶於異丙醇(4.0毫升)中之溶液。濃縮混合物，溶於甲醇中，濃縮並在醚中研磨，以得到呈白色固體之1(4.0克，

60%)。M.p.=188°C。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 8.56 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.77 (d, *J*=5.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ 22.2, 22.6, 43.7, 62.4, 126.2, 126.4, 128.1, 128.9, 129.6, 133.3, 142.9, 146.9。MS: *m/z* 227。

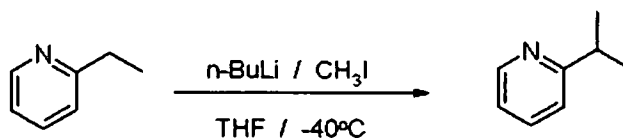
實例 2：自外消旋 2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺起始使用對掌性 SFC 層析製備 (S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。將該油溶於乙酸異丙酯中並添加 5-6 N HCl 溶於異丙醇中之溶液。濃縮混合物，並在醚中研磨以得到呈白色固體之 3。M.p.=188°C。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 8.56 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.77 (d, *J*=5.7 Hz, 1H)。MS: *m/z* 227。



產生實例 2 之替代性路徑闡述於下文



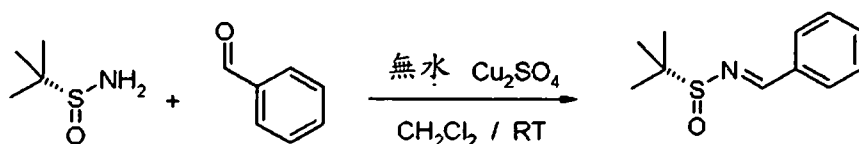
製備：2-異丙基吡啶



2-異丙基吡啶係藉由 P. Rocca 等人 (Tetrahedron 第 54 卷，第 8771-8782 頁 (1998)) 之方法製備。藉由乾冰/丙酮浴將 2-乙基吡啶 (1000 克，9.332 莫耳) 溶於無水四氫呋喃 (6000 毫升) 中之溶液冷卻至 -35°C 。經 1.5 小時之時段以較快的逐滴

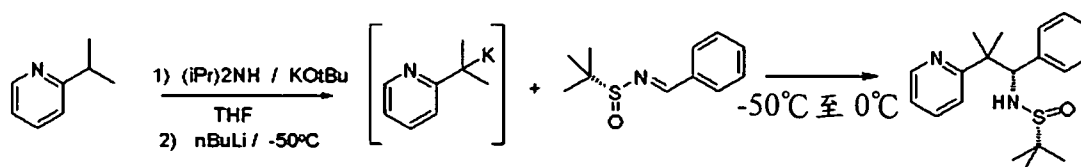
滴加速率添加正丁基鋰(3970毫升, 2.5莫耳濃度, 9.925莫耳), 同時將內部溫度保持在 -20°C 至 -25°C 。在 -20°C 下再繼續攪拌1.5小時, 隨後將反應冷卻至 -45°C 。經1.5小時之時段以中等逐滴滴加速率添加碘甲烷(642毫升, 1458克, 10.272莫耳), 同時將反應溫度保持在 -40°C 與 -45°C 之間。添加完成後, 將混合物在 -40°C 下再攪拌2小時, 隨後經30分鐘之時段藉由快速逐滴添加水(4000毫升)將其淬滅。將反應混合物冷卻至 0°C 並經15分鐘之時段用所添加的濃鹽酸(1150毫升)進行處理。將混合物再攪拌1小時, 同時溫熱至 15°C , 隨後用二乙醚(2000毫升)將其轉移至分液漏斗中, 並分離各層。用二乙醚(3×1000 毫升)進一步洗滌水相, 隨後藉由用固體碳酸鉀處理而使其呈鹼性($\text{pH}=9$)。用二乙醚(4×1000 毫升)萃取水性混合物。用飽和鹽水(1000毫升)洗滌經合併萃取物, 隨後進行乾燥(無水硫酸鎂)。過濾, 隨後在減壓下於室溫下去除溶劑, 得到呈橙紅色液體之粗產物(約2000毫升)。在大氣壓力下經由3英吋玻璃vigreux管柱蒸餾該粗產物(兩次), 收集呈淺黃色液體之期望2-異丙基吡啶(b.p. $158-163^{\circ}\text{C}$)(926克, 82%產率)。 ^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.53 (d, $J=4.22$ Hz, 1H) 7.59 (td, $J=7.59, 1.69$ Hz, 1H) 7.16 (d, $J=8.01$ Hz, 1H) 7.08 (ddd, $J=7.38, 4.85, 0.84$ Hz, 1H) 2.94-3.25 (m, $J=6.91, 6.91, 6.91, 6.91, 6.74$ Hz, 1H) 1.31 (d, $J=6.74$ Hz, 6H)。

製備: (R,E)-*N*-亞苄基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



在室溫下一次性向(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1032克，8.515莫耳)溶於二氯甲烷(14000毫升)之溶液中添加苯甲醛(1000克，9.423莫耳)。經10分鐘時段呈多份添加呈固體之無水硫酸銅(II)(2718克，17.029莫耳)，並用額外二氯甲烷(1000毫升)洗滌。將反應混合物在室溫下攪拌45小時，並藉由HPLC檢查是否完成。經由矽藻土墊過濾混合物以去除硫酸銅(II)。用二氯甲烷(4×1500毫升)洗滌濾餅，並在減壓下濃縮經合併濾液至濁黃色油(1914克，理論值之107%)。使粗產物在矽膠上經受層析，用0-10%乙酸乙酯於二氯甲烷中之梯度洗脫，以得到呈淺黃色油之經純化亞磺醯胺(1563克，88%產率)。¹H NMR (300 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 8.60 (s, 1H) 7.85 (dd, *J*=7.80, 1.48 Hz, 2H) 7.40-7.62 (m, 3H) 1.27 (s, 9H)。MS: *m/z* 210。

製備：(R)-2-甲基-*N*-((*S*)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙基)丙烷-2-亞磺醯胺。



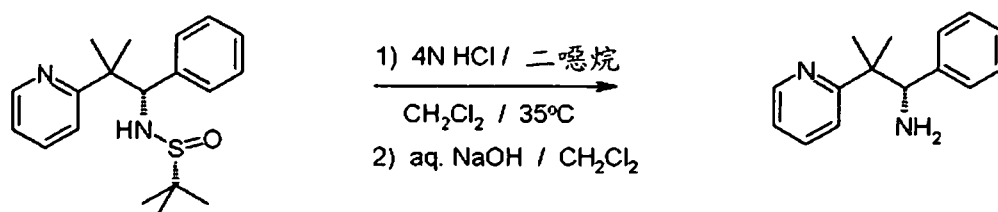
向第三丁醇鉀溶於四氫呋喃(3000毫升，3.000莫耳)之1.0莫耳濃度溶液中添加二異丙胺(425毫升，306.8克，3.032莫耳)。藉由乾冰/丙酮浴將所得溶液冷卻至-50°C。

經40分鐘之時段逐滴添加正丁基鋰溶液(980毫升, 2.5莫耳濃度, 2.450莫耳), 得到鮮橙色溶液。將混合物在 -25°C 下再攪拌20分鐘, 隨後再冷卻下降至 -55°C 。隨後經20分鐘之時段逐滴添加2-異丙基吡啶(1)(240.0克, 1.981莫耳), 同時將內部溫度保持在 -50°C 至 -55°C 之間, 得到深紫紅色溶液。將混合物在 -50°C 下再攪拌2小時, 隨後直接用於下一步驟中。

經3小時之時段向含有2-異丙基吡啶基陰離子之經冷卻(-50°C)混合物中逐滴添加(R,E)-N-亞苄基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2)(360.0克, 1.720莫耳)溶於無水四氫呋喃(3000毫升)中之溶液, 同時將內部溫度保持在 -50°C 與 -55°C 之間。經3小時使反應混合物逐漸溫熱至 0°C , 隨後藉由處理小份並藉由HPLC檢查來檢查是否完成。藉由用經20分鐘逐滴添加的飽和碳酸氫鈉溶液(3000毫升)處理將反應淬滅。再攪拌30分鐘後, 用水(3000毫升)進一步稀釋混合物, 並分成三份(每份約4500毫升)。用乙酸乙酯(1000毫升)分配各部分, 並分離各層。用乙酸乙酯(3×1000 毫升)進一步萃取經合併水層。經合併有機萃取物用飽和鹽水(1500毫升)洗滌, 隨後進行乾燥(無水硫酸鎂)。過濾, 隨後在減壓下去除溶劑, 留下呈奶油色固體之粗產物(575.8克, 101.3%粗產率), 其係非對映異構體之9:1混合物。使粗材料自己烷/EtOAc (2:1)之混合物再結晶, 以得到期望的純單一非對映異構體(371.9克, 65.4%產率)。 ^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.62 (dd, $J=4.85, 1.05$ Hz, 1H) 7.52 (td, $J=7.80, 2.11$

Hz, 1H) 7.09-7.19 (m, 4H) 6.99 (d, $J=8.01$ Hz, 1H) 6.85-6.94 (m, 2H) 5.80 (d, $J=8.01$ Hz, 1H) 4.49 (d, $J=8.43$ Hz, 1H) 1.46 (s, 3H) 1.33 (s, 3H) 1.10 (s, 9H)。MS: m/z 331。

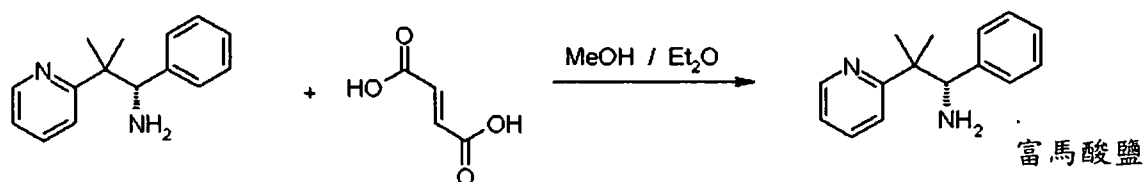
製備：(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。



在室溫下經1小時之時段向(R)-2-甲基-N-((S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙基)丙烷-2-亞磺醯胺(1200克，3.631莫耳)溶於二氯甲烷(12000毫升)之溶液中以穩定流添加4 N 鹽酸/二噁烷溶液(3000毫升，12.00莫耳)。形成濃懸浮液，在 32°C 下繼續攪拌1.5小時；在此時間點添加甲醇(1000毫升)以改良攪拌。再攪拌30分鐘後，所有固體皆溶解，得到澄清琥珀色溶液且表明完全反應。在減壓下去除溶劑，留下黏性琥珀色殘餘物。將殘餘物吸收於蒸餾水(5000毫升)中，並用二乙醚(2×1000 毫升)洗滌所得溶液以去除中性雜質。用固體氫氧化鈉(400克，10.00莫耳)處理酸性溶液，直至呈強鹼性($\text{pH}=11$)為止。所得水性混合物用二氯甲烷(2×1000 毫升，隨後 2×500 毫升)萃取。乾燥(無水硫酸鎂)經合併有機萃取物。過濾，隨後在減壓下去除溶劑，留下濃琥珀色糖漿。在高真空下進一步乾燥該殘餘物以得到粗去保護胺(880.9克，理論值之107.2%)。1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.64 (d, $J=3.79$ Hz, 1H)

7.57 (td, $J=7.69$, 1.90 Hz, 1H) 7.05-7.30 (m, 7H) 4.48 (s, 1H) 1.47 (br.s., 2H) 1.36 (s, 3H) 1.25 (s, 3H)。MS: m/z 227。

製備：(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽



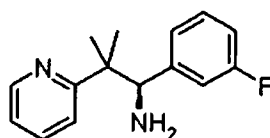
將(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺(821.7克，3.63莫耳)溶於甲醇(5000毫升)中，得到橙紅色溶液。用Norit脫色炭(50克)處理該溶液並在溫和回流下攪拌2小時。經由矽藻土墊過濾熱溶液，得到淺黃色濾液。炭濾餅進一步用熱甲醇(2×1000毫升)洗滌，並使洗滌物與初始濾液合併。用經5分鐘之時段呈乾燥固體所添加之富馬酸(421.4克，3.63莫耳)處理(4)之脫色溶液。使溶液在室溫下攪拌30分鐘，隨後在減壓下濃縮以去除大部分甲醇(去除6000毫升)。在劇烈攪拌下用二乙醚(7000毫升)逐漸稀釋所得濃琥珀色糖漿直至發生結晶。劇烈攪拌混合物直至形成極為健壯的晶體收穫。隨後在劇烈攪拌下用額外二乙醚(2000毫升，總體積9000毫升)進一步稀釋混合物以完成結晶。藉由抽吸過濾收集晶體並抽幹而不含液體。將晶體再懸浮於9:1二乙醚/甲醇(2000毫升)之混合物中且劇烈攪拌數分鐘，隨後再次實施過濾及抽幹。將該過程重複兩次。將自該處理所獲得之白色晶體在真空烘箱中於60℃下乾燥

至恒重，以得到(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽(1179.3克，95%產率)。¹H NMR (300 MHz, *DMSO-d* 6) δ ppm 9.19 (br. s., 3H) 8.62 (d, $J=3.37$ Hz, 1H) 7.71 (td, $J=7.80, 1.69$ Hz, 1H) 7.17-7.39 (m, 5H) 6.94-7.17 (m, 2H) 6.51 (s, 2H) 4.64 (s, 1H) 1.35 (s, 3H) 1.26 (s, 3H)。¹³C NMR (75 MHz, *DMSO-d* 6): δ ppm 23.7, 25.7, 43.8, 62.7, 121.3, 122.3, 128.0, 128.1, 128.6, 135.5, 137.4, 137.8, 148.7, 164.9, 168.3。MS: m/z 227。

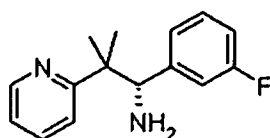
實例 3: (R)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺係自外消旋 2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺起始使用對掌性 SFC 層析製備。將該油溶於乙酸異丙酯中並添加 5-6 N HCl 溶於異丙醇中之溶液。濃縮混合物，並在醚中研磨以得到呈白色固體之 4。M.p.=188°C。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 3H), 8.00 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.56 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=5.7$ Hz, 1H)。MS: m/z 227。

實例 4: 1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺係根據方法 2 使用 3-氟苯甲醛而非苯甲醛來製備。將游離鹼溶於 EtOAc 中並添加富馬酸(1.0 當量)溶於 MeOH 中之溶液。在真空下去除溶劑且用 Et₂O/己烷(1:1)研磨殘餘物，藉由過

濾收集並進行空氣乾燥。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.18-7.34 (m, 3H), 7.64-7.77 (m, 1H), 8.59 (d, J=3.8 Hz, 1H)。MS : m/z 245。



實例 5：(R)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺係自外消旋 1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺起始使用對掌性 SFC 層析來製備。將游離鹼溶於 EtOAc 中並添加富馬酸(1.0當量)溶於 MeOH 中之溶液。在真空下去除溶劑且用 Et₂O/己烷(1:1)研磨殘餘物，藉由過濾收集並進行空氣乾燥。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.18-7.34 (m, 3H), 7.64-7.77 (m, 1H), 8.59 (d, J=3.8 Hz, 1H)。MS : m/z 245。



實例 6：(S)-1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺自外消旋 1-(3-氟苯基)-2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺起始使用對掌性 SFC 層析來製備。將游離鹼溶於 EtOAc 中並添加富馬酸(1.0當量)溶於 MeOH 中之溶液。在真空下去除溶劑且用 Et₂O/己烷(1:1)研磨殘餘物，藉由過濾收集並進行空氣

乾燥。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.18-7.34 (m, 3H), 7.64-7.77 (m, 1H), 8.59 (d, J=3.8 Hz, 1H)。MS m/z 245。

生物學評價

NMDA受體拮抗劑活性可在活體外藉由評價化合物抑制受體拮抗劑10,11-二氫-5-甲基-5H-二苯并[a,d]-環庚-5,10-亞胺(MK801)與受體結合之能力來量測。該方法由Foster及Wong, Br. J. Pharmacol. 91, 403-409 (1987)加以描述。

實例1-6之IC₅₀值闡述於表1中。

表 1

實例編號之化合物	MK801結合 IC ₅₀ (uM)
實例1	12
實例2	6.4
實例3	35
實例4	3.3
實例5	5.5
實例6	25

七、申請專利範圍：

1. 2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。
2. 如請求項1之化合物，其係(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺或其醫藥上可接受之鹽。
3. 如請求項1之化合物，其中該醫藥上可接受之鹽係由以下酸所形成之鹽形式：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、甲烷磺酸或苯磺酸。
4. 如請求項2或3之化合物，其係2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺富馬酸鹽。
5. 如請求項2或3之化合物，其係2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺二鹽酸鹽。
6. 如請求項2之化合物，其係(S)-2-甲基-1-苯基-2-(吡啶-2-基)丙-1-胺。
7. 如請求項2、3或6之化合物，其係用於作為藥劑。
8. 如請求項2、3或6之化合物，其係用於治療抑鬱症。
9. 如請求項8之化合物，其中該抑鬱症為嚴重抑鬱障礙。
10. 一種醫藥組合物，其包括如請求項2、3、4、5或6之化合物及醫藥上可接受之佐劑、載劑或稀釋劑。
11. 一種如請求項2、3、4、5或6之化合物之用途，其係用於製備治療抑鬱症之藥劑。
12. 如請求項11之用途，其中該抑鬱症為嚴重抑鬱障礙。