



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201609653 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：103138423

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/40 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/4402(2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2013/11/05

美國

61/899,903

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

商

(72)發明人：諾德維爾 古納 NORDVALL, GUNNAR (SE)；霍丁 卡薩林納 (SE)；毛博客
 柏 喬那斯 MALMBORG, PER JONAS (SE)；科爾斯 安尼卡 KERS, ANNIKA
 (SE)；衛吉特 鄧克 WEIGELT, DIRK (DE)；柏斯坦 彼得 BERNSTEIN, PETER
 (US)；奎克 麥可 QUIRK, MICHAEL (US)；巴拉斯特 麥可 BALESTRA,
 MICHAEL (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：1 共 56 頁

(54)名稱

NMDA 拮抗劑前藥

NMDA ANTAGONIST PRODRUGS

(57)摘要

本發明係關於適用於治療抑鬱(尤其重度抑鬱症)或疼痛之 NMDA 拮抗劑(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥；包含該等之組合物及該等製備方法。

Prodrugs of an NMDA antagonist, (S)-1-phenyl-2-(pyridin-2-yl)ethanamine, useful for the treatment of depression (particularly major depressive disorder) or pain; compositions comprising them, and methods of making them.

指定代表圖：

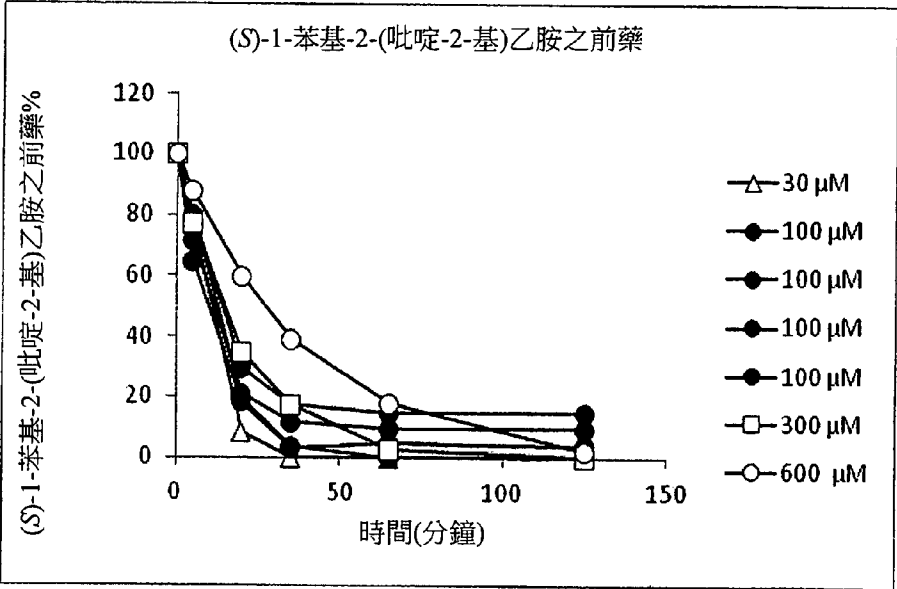


圖1a

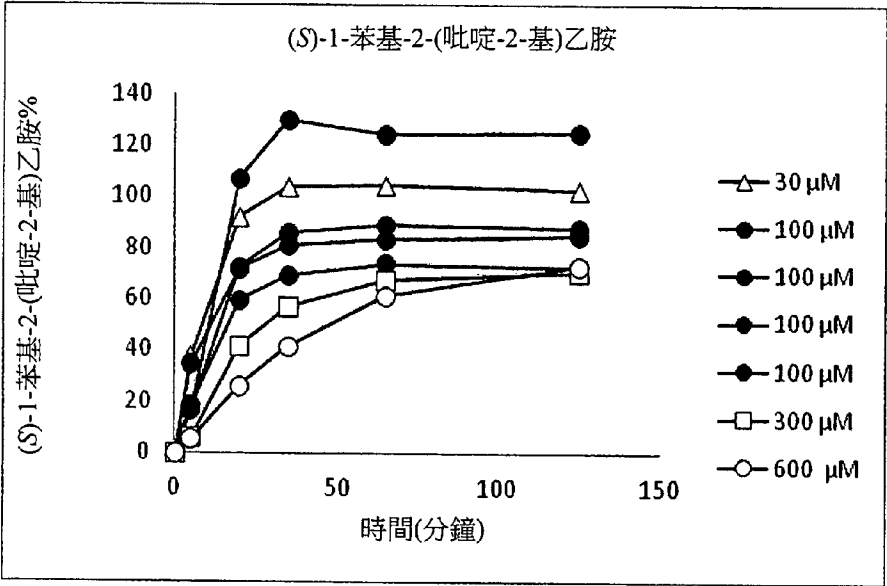
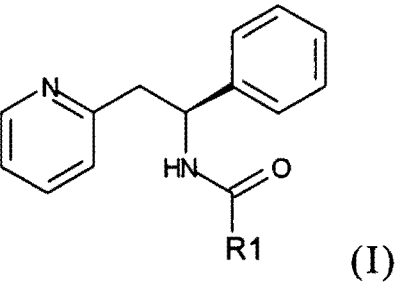


圖1b

特徵化學式：



※ 申請案號：103/138423

※ 申請日：103.11.5

※IPC 分類：C07D 213/40 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

【發明名稱】

NMDA拮抗劑前藥

NMDA ANTAGONIST PRODRUGS

【中文】

本發明係關於適用於治療抑鬱(尤其重度抑鬱症)或疼痛之NMDA拮抗劑(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥；包含該等之組合物及該等製備方法。

【英文】

Prodrugs of an NMDA antagonist, (S)-1-phenyl-2-(pyridin-2-yl)ethanamine, useful for the treatment of depression (particularly major depressive disorder) or pain; compositions comprising them, and methods of making them.

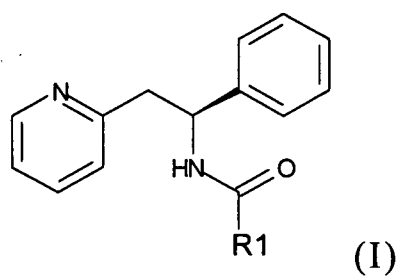
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1a、1b）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

NMDA拮抗劑前藥

NMDA ANTAGONIST PRODRUGS

本申請案主張2014年11月5日申請之美國臨時專利申請案第61/899,903號之優先權，其中各者之全部揭示內容以引用的方式併入本文中。

本發明係關於NMDA拮抗劑(*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥，及其在治療抑鬱及抑鬱症、尤其重度抑鬱症(MDD)以及用於治療疼痛(諸如神經痛)之用途。*(S)*-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥亦可用於治療瑞特症候群(Rett Syndrome)、自殺觀念、躁鬱症(包括雙相抑鬱)、強迫症、沙林(sarin)氣體中毒及癲癇狀態。本發明亦關於包含該等前藥之醫藥組合物及其製備方法。

一種形式或另一種形式之疼痛為人類生活之普遍部分。來自損傷之疼痛及手術後疼痛通常為暫時的，但可能很嚴重且可能持久。神經痛(諸如糖尿病性神經病變及疱疹後神經痛)嚴重影響患者。每年，世界各地有數以千萬計之人，包括在生命盡頭之患者，遭受疼痛而無足夠治療。

抑鬱影響全世界約1,200萬人。抑鬱之症狀包括(但不限於)情緒低落、喪失興趣或樂趣、內疚感或低自我價值感、睡眠不安或食慾不振、低能量及注意力不集中或其任何組合。此等問題可為慢性或復發性的且可導致實質上損害個體處理其每日職責之能力。在2000年，如由失能存活年數(Year Lived with a Disability; YLD)所量測，抑鬱為

失能之主要原因，且如由失能調節壽命年數(Disability Adjusted Life Year, DALY；亦即，因過早死亡損失之潛在壽命的年數與因失能損失之創造性壽命的年數之總和)所量測，抑鬱為全球疾病負荷之第四大主要貢獻者。至2020年，預計抑鬱在對所有年齡(在男性與女性中)計算之DALY的排序中將達到第二位。當今，對於所組合之兩個性別，抑鬱已為15-44歲年齡層中DALY之第二原因。

已揭示(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺二鹽酸鹽可用於經由靜脈內輸注治療來治療MDD (Gerard Sanacora等人，論文提交於2012年12月6日第51屆美國神經精神藥理學學會之年會(Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology), Hollywood, Florida, USA)。其他相關揭示內容包括WO1993/020052、WO2000/056324及WO2000/63175。為方便起見，能夠以口服劑型投與此藥物將適用。然而，(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺二鹽酸鹽之該口服劑型的問題在於其將導致靜脈內錯誤使用，例如將(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺二鹽酸鹽之口服劑型進行錠劑壓碎，隨後立即注射所得壓碎的(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺二鹽酸鹽之口服劑型。預測(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥在人體內分解以提供(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺，因此，在經口投與(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥時，其將分解以釋放治療有效劑量之(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺。但若靜脈內投與本發明之前藥，則預測與靜脈內投與相應劑量之(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺相比，該前藥將以較慢速率釋放(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺而產生較低C_{max}。預測使用(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥將改良(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之臨床安全概況(例如在劑量過量或藥物濫用(例如藥丸壓碎)條件下)。因此，概言之，直接將(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺置於口服調配物中可能導致濫用。本發明之化合物在活體內代謝產生(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺，但速率慢於靜脈內

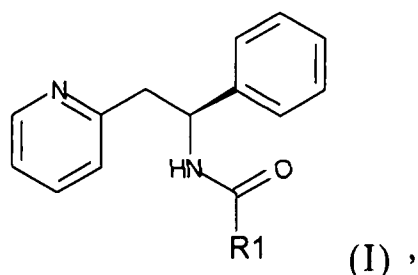
投與(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺時的速率，因此不會促成(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之潛在濫用。

【圖式簡單說明】

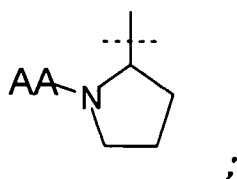
圖1a及圖1b說明在人類腸液中培育期間(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥(實例5)向(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之轉化。詳言之，圖1a說明在人類腸液中培育期間，(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥(實例5)隨著其轉化為(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺的濃度(初始濃度為30 μ M、100 μ M、300 μ M及600 μ M)。圖1b說明在人類腸液中培育期間，(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺隨著其自(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥(實例5，初始濃度為30 μ M、100 μ M、300 μ M及600 μ M)轉化的濃度。

【發明內容】

本發明提供一種式(I)化合物：



其中R1為C₁₋₆烷基C(O)O(C₁₋₆烷氧基)，或



AA為肽鍵連接之天然胺基酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

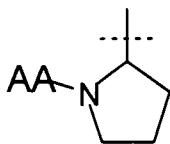
烷基為直鏈或分支鏈且含有1-6個(例如1-4個)碳原子。烷基為例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基或第三丁基。

烷氧基為直鏈或分支鏈且含有1-6個(例如1-4個)碳原子。烷氧基為例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基或第三丁氧基。

【實施方式】

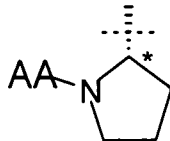
在一個態樣中，本發明提供式(I)化合物，其中R1為C₁₋₆烷基C(O)O(C₁₋₆烷氧基)，例如其為C₁₋₄烷基C(O)O(C₁₋₄烷氧基)。實例包括：(CH₃)₂CHC(O)OCH₂O、(CH₃)₂CHC(O)OCH(CH(CH₃)₂)O、CH₃C(O)OCH(CH₃)O或(CH₃)₂CHC(O)OCH(CH₃)O。

在另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物，其中R1為



且AA為肽鍵連接之天然胺基酸。

在另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物，其中R1為



(因此對掌性中心*具有S絕對構型)。

在另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物，其中AA為例如甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、胱胺酸、甲硫胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、離胺酸、羥基離胺酸、精胺酸、組胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、脯胺酸或羥脯胺酸。在另一態樣中，AA係選自由以下組成之群：酪胺酸、色胺酸、苯丙胺酸、白胺酸、精胺酸、組胺酸、離胺酸及纈胺酸。在另一態樣中，AA係選自由以下組成之群：酪胺酸、精胺酸、組胺酸、離胺酸及纈胺酸。在另一態樣中，AA為纈胺酸。

醫藥學上可接受之適合鹽為例如酸加成鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、丙酮酸鹽、丁二酸鹽、草酸鹽、甲烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、苯磺酸鹽、乙磺酸鹽、丙二酸鹽、羥苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、油酸鹽、菸鹼酸鹽、糖精鹽、己二酸鹽、甲酸鹽、羥乙酸鹽、L-乳酸鹽、D-乳酸鹽、天冬胺酸鹽、蘋果酸鹽、L-酒石酸鹽、D-酒石酸鹽、硬脂酸鹽、2-糠酸鹽、3-糠酸鹽、萘二磺酸鹽(萘-1,5-二磺酸鹽或萘-1-(磺酸)-5-磺酸鹽)、乙二磺酸鹽(乙烷-1,2-二磺酸鹽或乙烷-1-(磺酸)-2-磺酸鹽)、羥乙磺酸鹽(2-羥基乙基磺酸鹽)、2-均三甲苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、D-杏仁酸鹽、L-杏仁酸鹽、2,5-二氯苯磺酸鹽、肉桂酸鹽或苯甲酸鹽。

一種式(I)化合物，其為：

異丁酸(S)-(1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)甲酯；

異丁酸 2-甲基-1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)丙酯；

異丁酸 2-甲基-1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)丙酯非對映異構體 1；

異丁酸 2-甲基-1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)丙酯非對映異構體 2；

乙酸 1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯；

乙酸 1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯非對映異構體 1；

乙酸 1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯非對映異構體 2；

異丁酸 1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯；

異丁酸 1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯非對映

異構體1；

異丁酸 1-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯非對映異構體2；

(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺；

(*S*)-1-((*S*)-2,6-二胺己醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺；

(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-(1*H*-咪唑-4-基)丙醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺；

2-((*S*)-2-((*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-(4-羥基苯基)丙醯基)吡咯啉-2-甲醯胺基)-2-苯基乙基)吡啶；

2-((*S*)-2-((*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-(1*H*-吡咯-3-基)丙醯基)吡咯啉-2-甲醯胺基)-2-苯基乙基)吡啶；

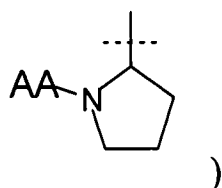
(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-苯基丙醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺；或，

(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-4-甲基戊醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺；

或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

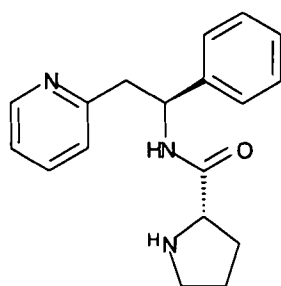
本發明之化合物可藉由修改此項技術中所描述之方法或藉由修改實例中所描述之方法來製備。化合物(*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺可例如藉由EP-0633879中之製程方法來製備且該文件之內容以引用的方式併入本文中。

本發明之化合物(其中R1為



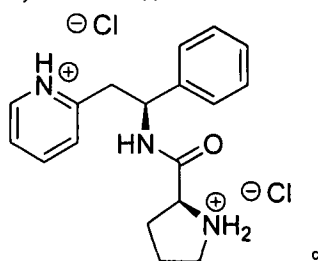
可使用經由2-((*S*)-2-苯基-2-((*S*)-吡咯啉-2-甲醯胺基)乙基)吡啶中間物進行之化學製程合成。

因此，在另一態樣中，本發明提供化合物2-((*S*)-2-苯基-2-((*S*)-吡咯啉-2-甲醯胺基)乙基)吡啶：



或其鹽，其中該鹽為例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、甲烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、甲酸鹽或苯甲酸鹽。

在另一態樣中，本發明提供中間化合物氯化2-((*S*)-2-苯基-2-((*S*)-吡咯啉-2-鎗甲醯胺基)乙基)吡啶鎗



式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療抑鬱(諸如重度抑鬱症，例如難治性重度抑鬱症)。

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療疼痛(諸如神經痛、慢性疼痛、幻肢疼痛、傷害性疼痛、精神性疼痛、偶發性疼痛或突發性疼痛)。

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療瑞特症候群、自殺觀念、躁鬱症、強迫症、沙林氣體中毒或癲癇狀態。

因此，本發明提供如本文所定義之用於治療之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。因此，如本文所用之術語「前藥」可指呈鹽形式或呈游離鹼形式之式(I)化合物。

在另一態樣中，本發明提供如本文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療之藥物中的用途。

在另一態樣中，本發明提供一種向患者投與(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之方法，該方法包含向患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物在該患者體內代謝產生(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺。

除非特定相反指示，否則在本說明書之上下文中，術語「治療」亦包括「預防」。應相應地解釋術語「治療」及「治療上」。

認為預防尤其與治療如下人類有關，其先前已遭受過所述疾病或病狀之發作或在其他方面被視為具有增加之所述疾病或病狀之風險。具有產生特定疾病或病狀之風險的人類通常包括具有該疾病或病狀之家族史者或已藉由基因測試或篩檢鑑別為尤其易產生該疾病或病狀者。

本發明進一步提供一種治療抑鬱之方法，其包含向需要其的患者投與治療有效量之如本文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明進一步提供一種治療MDD之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之如本文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明進一步提供一種治療疼痛之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之如本文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明進一步提供一種治療神經痛、慢性疼痛、幻肢疼痛、傷害性疼痛、精神性疼痛、偶發性疼痛或突發性疼痛之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之如本文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於治療抑鬱。

本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於治療疼痛。

對於上述治療用途，所投與之劑量當然將隨所用化合物、投藥模式、所需治療及指定病症變化。舉例而言，若吸入，則本發明之化合物之日劑量可在0.05微克/公斤體重($\mu\text{g/kg}$)至100微克/公斤體重($\mu\text{g/kg}$)之範圍內。或者，若經口投與該化合物，則本發明之化合物之日劑量可在0.01微克/公斤體重($\mu\text{g/kg}$)至100毫克/公斤體重(mg/kg)之範圍內。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可獨立地使用，但通常以醫藥組合物形式投與，在組合物中式(I)化合物/鹽(活性成分)與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑結合。用於選擇及製備適合醫藥調配物之習知程序描述於例如「Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs」, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988中。

視投藥模式而定，醫藥組合物將較佳包含0.05% w至99% w (重量百分比)、更佳0.05% w至80% w、更佳0.10% w至70% w且甚至更佳0.10% w至50% w活性成分，所有重量百分比均以總組合物計。在一些實施例中，醫藥組合物包含0.5% w活性成分。在一些實施例中，醫藥組合物包含20% w活性成分。

本發明亦提供包含如本文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑的醫藥組合物。

本發明進一步提供製備本發明之醫藥組合物的方法，該方法包含將如本文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合。

為進行經口投藥，可將本發明之化合物與如下佐劑或載劑混

合，例如：乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇；澱粉，例如馬鈴薯澱粉、玉米澱粉或支鏈澱粉；纖維素衍生物；黏合劑，例如明膠或聚乙烯吡咯啉酮；及/或潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、聚乙二醇、蠟、石蠟及其類似物，接著壓縮成錠劑。若需要包衣錠劑，則可用可含有例如阿拉伯膠、明膠、滑石及二氧化鈦之濃糖溶液包覆如上文所描述製備之核心。或者，可用溶解於易揮發有機溶劑中之適合聚合物包覆錠劑。

為製備軟明膠膠囊，可將本發明之化合物與例如植物油或聚乙二醇混合。可使用用於錠劑之上述任一種賦形劑使硬明膠膠囊含有化合物之顆粒。亦可將本發明之化合物之液體或半固體調配物填充至硬明膠膠囊中。

本發明之化合物亦可與用於治療以上病狀之其他化合物一起投與。

以下實例說明本發明。在該等實例中使用某些技術且現描述此等技術。

在逆相(RP)管柱上進行高壓液相層析(high pressure liquid chromatography; HPLC)。使用例如移動相A (0.1%甲酸於MilliQ H₂O中之溶液，或0.1% NH₃於MilliQ H₂O中之溶液，或10 mM NH₄OAc及5% CH₃CN於MilliQ H₂O中之溶液，或0.05%三氟酸於MilliQ H₂O中之溶液，或NH₄HCO₃於MilliQ H₂O中之溶液(10 mM))及B (CH₃OH或CH₃CN)施加線性梯度。使用電噴霧電離(ESI+/-)、大氣壓光電離(APPI+/-)及/或大氣壓化學電離(APCI+/-)在正及/或負離子模式下進行質譜儀(MS)分析。

在裝備有質譜儀(MS)或火焰電離偵測器(FID)之GC上進行氣相層析(GC)。MS離子源為電子碰撞(EI)或化學電離(CI，反應物氣體：甲烷)。使用例如DB-5MS (J&W Scientific)之毛細管柱用於分離。施加

線性溫度梯度。

在正相管柱上進行超臨界流體層析 (Supercritical Fluid Chromatography ; SFC)。使用移動相 A (CO₂) 及例如移動相 B (MeOH、EtOH或IPA)施加等度流。

或者，在正相管柱上進行高壓液相層析(HPLC)。使用例如移動相 A (庚烷)及B (EtOH或IPA)施加線性梯度或等度流。

在安裝有適合組態之探針的300 MHz (或更高場) NMR光譜儀上記錄NMR光譜。除非另外規定，否則在環境溫度下記錄光譜。化學位移以自TMS (0.00 ppm)向低場及高場移動之ppm給出。使用以下參考信號：TMS δ 0.00，或如下殘餘溶劑信號：DMSO-d₆ δ 2.49、CD₃OD δ 3.30、丙酮-d₆ 2.04、CDCl₃ δ 7.25或D₂O δ 4.79(除非另外指明)。共振多峰性用s、d、t、q、m、br及app分別表示單峰、雙重峰、三重峰、四重峰、多重峰、寬峰及明顯峰。

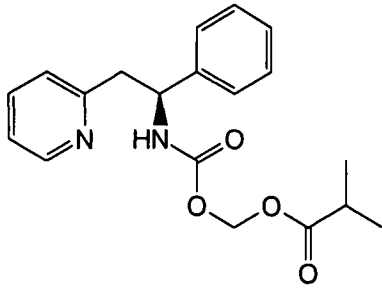
縮寫之清單

DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錄六氟磷酸鹽甲銨
IPA	異丙醇
MTBE	甲基第三丁醚
rt	室溫或環境溫度，約20-25°C

sat 飽和
T3P 丙烷磷酸酐

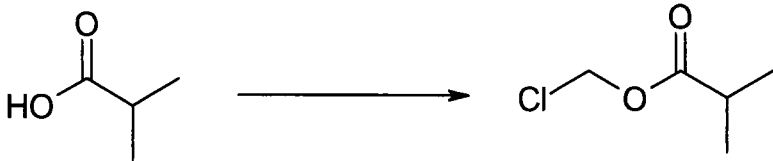
實例1

異丁酸(S)-(1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)甲酯



步驟A

異丁酸氯甲酯

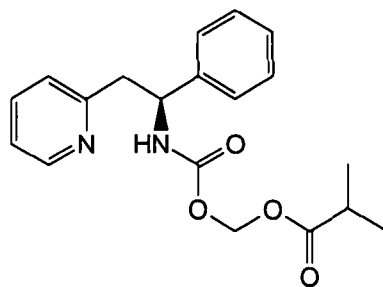


向異丁酸(0.600 mL, 6.47 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(2092 mg, 24.91 mmol)、硫酸氫四丁基銨(220 mg, 0.65 mmol)及水(6 mL)。在快速攪拌下，在室溫下添加氯磺酸氯甲酯(0.767 mL, 7.44 mmol)接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著用DCM (10 mL)稀釋反應混合物、用水(2×10 mL)洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮，得到異丁酸氯甲酯(746 mg, 84%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (m, 6 H), 2.62 (m, 1 H), 5.72 (s, 2 H)。

步驟B

異丁酸(S)-(1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)甲酯



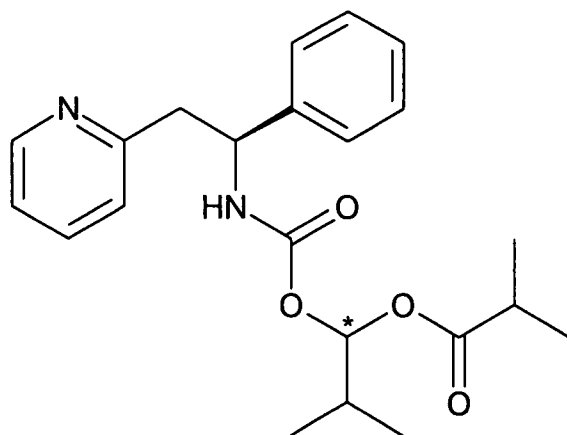
在室溫下將碳酸銨(1543 mg, 4.74 mmol)及碘化四丁銨(1749 mg, 4.74 mmol)添加至(*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺(313 mg, 1.58 mmol)於無水DMF (8 mL)中之溶液中。使二氧化碳氣體在反應混合物中鼓泡30分鐘，隨後添加異丁酸氯甲酯(647 mg, 4.74 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液。在室溫下在持續CO₂氣體鼓泡下攪拌反應混合物隔夜且在不另外添加CO₂氣體之情況下繼續攪拌度過週末。用水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取(3×)，用水(2×)、鹽水洗滌經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由管柱層析使用EtOAc於庚烷中之梯度(0-60%)進行純化，得到標題化合物(239 mg, 44.2%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00 (m, 6 H), 2.46 (m, 1 H, 部分隱藏於DMSO-d₆中), 3.09 (m, 2 H), 5.04 (m, 1 H), 5.52 (m, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 3 H), 7.27 - 7.34 (m, 4 H), 7.65 (td, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.49 (m, 1 H)。

實例2

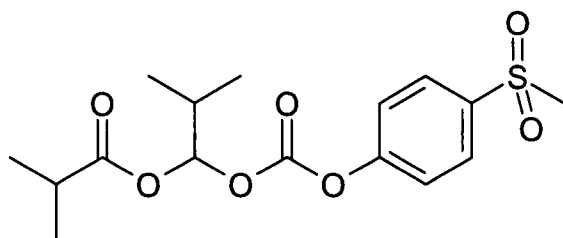
異丁酸2-甲基-1-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲鹽氧基)丙酯

由於在用*鑑別之碳原子處具有兩種可能構型，故存在實例2之兩種不同非對映異構體。其稱為實例2非對映異構體1及實例2非對映異構體2。其絕對構型尚未確定。



步驟A

異丁酸2-甲基-1-((4-(甲基磺酰基)苯氧基)羰氧基)丙酯



(i)將4-(甲基磺基)酚(8.46 g, 57.30 mmol)溶解於DCM (60 mL)中，接著將反應燒瓶冷卻至0℃，隨後添加氯甲酸1-氯-2-甲基丙酯(4.27 mL, 28.65 mmol)。在0℃下歷經50分鐘逐滴添加4-甲基嗎啉(7.87 mL, 71.63 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液，且在此溫度下攪拌所得混合物5分鐘，且最後在室溫下攪拌150分鐘。用水(2×)洗滌反應混合物、經Na₂SO₄乾燥、過濾且蒸發，得到碳酸4-(甲基磺基)苯酯1-氯-2-甲基丙酯(13.84 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

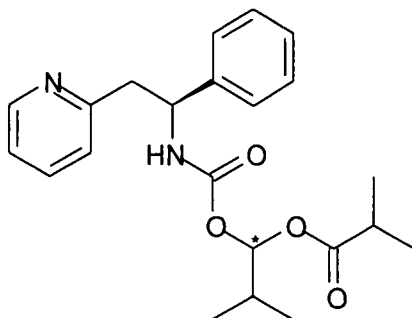
(ii)在氬氣氛圍下將碳酸4-(甲基磺基)苯酯1-氯-2-甲基丙酯(3.50 g, 12.74 mmol)、氧化銀(I) (2.95 g, 12.74 mmol)及異丁酸(13.00 mL, 140.12 mmol)之混合物加熱至95℃後維持2小時。將反應混合物冷卻至室溫且在室溫下攪拌隔夜，接著用MTBE稀釋，經由矽藻土過濾且用更多MTBE洗滌。用水(4×25 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(2×25 mL)洗滌經合併之濾液，乾燥(Na₂SO₄)且蒸發，得到3.56 g異丁酸2-甲基-1-((4-(甲基磺基)苯氧基)羰氧基)丙酯，其不經進一步純化即用於

下一步驟。

(iii)將異丁酸2-甲基-1-((4-(甲基硫基)苯氧基)羰氧基)丙酯(3.56 g, 10.91 mmol)溶解於丙酮(30 mL)與水(7.50 mL)之混合物中，隨後歷經5分鐘逐份添加過硫酸氫鉀(13.41 g, 21.81 mmol)，接著在室溫下攪拌2小時。過濾反應混合物且用MTBE (2×50 mL)洗滌濾液，使體積減少至50 mL (蒸餾掉丙酮)，接著在MTBE與水之間分離所得混合物。用MTBE萃取水層且經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層、過濾且蒸發，得到1.89 g標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟B：

異丁酸2-甲基-1-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)丙酯



向(*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺(0.215 g, 1.08 mmol)與碳酸氫鈉(0.182 g, 2.17 mmol)於乙腈(3 mL)中之攪拌混合物中添加異丁酸2-甲基-1-((4-(甲基磺醯基)苯氧基)羰氧基)丙酯(0.389 g, 1.08 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應物2小時。有機層在EtOAc與飽和NaHCO₃水溶液之間分離，用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且蒸發，得到413 mg物質，藉由管柱層析使用EtOAc於庚烷中之梯度(0-50%)純化，得到235 mg異丁酸2-甲基-1-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)丙酯之兩種非對映異構體之混合物。

分別使用10% MeOH/90% CO₂以3 mL/min流速在Chiralpak AD-H

(4.6*250 mm ; 5 μ m)上及使用10% MeOH/90% CO₂以50 mL/min流速在Chiralpak AD-H (20*250 mm ; 5 μ m)上進行非對映異構體之分析及分離。

實例2，非對映異構體1

藉由對掌性分離獲得105 mg非對映異構體1作為第一溶離非對映異構體，光學純度為99%。旋轉異構體之混合物：

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.66 - 1.07 (m), 1.86 (m), 2.39 (m), 2.98 - 3.21 (m), 5.01 (m), 6.31 (m), 7.10 - 7.26 (m), 7.26 - 7.37 (m), 7.56 - 7.73 (m), 8.10 (d), 8.43 - 8.55 (m)。光譜中之質子總數：28。旋轉異構體主要/次要比率：1/0.15。

MS (ES+APCI+) m/z 385 (M+H)⁺

實例2，非對映異構體2

獲得104 mg非對映異構體2作為第二溶離非對映異構體。旋轉異構體之混合物：

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.48 - 0.69 (m), 0.75 - 0.87 (m), 0.87 - 1.07 (m), 1.73 (m), 1.85 (m), 2.40 (m), 2.98 (m), 3.03 - 3.18 (m), 4.97 (m), 6.22 - 6.38 (m), 7.13 - 7.26 (m), 7.26 - 7.37 (m), 7.65 (m), 7.78 (d), 8.06 (d), 8.48 (m)。光譜中之質子總數：28。旋轉異構體主要/次要比率：1/0.17。

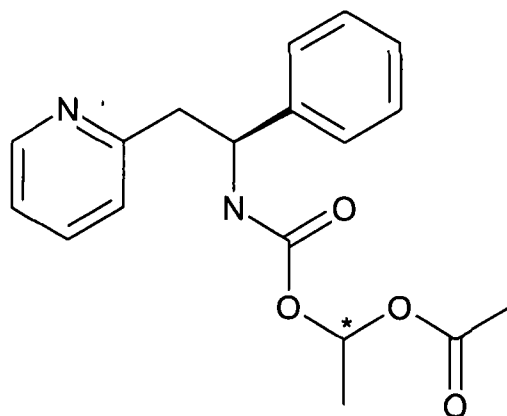
MS (ES+APCI+) m/z 385 (M+H)⁺。

光學純度=99%

實例3

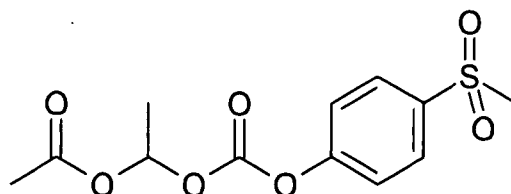
乙酸1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲鹽氧基)乙酯

由於在用*鑑別之碳原子處具有兩種可能構型，故存在實例3之兩種不同非對映異構體。其稱為實例3非對映異構體1及實例3非對映異構體2。其絕對構型尚未確定。



步驟A：

乙酸1-((4-(甲基磺醯基)苯氧基)羰氧基)乙酯

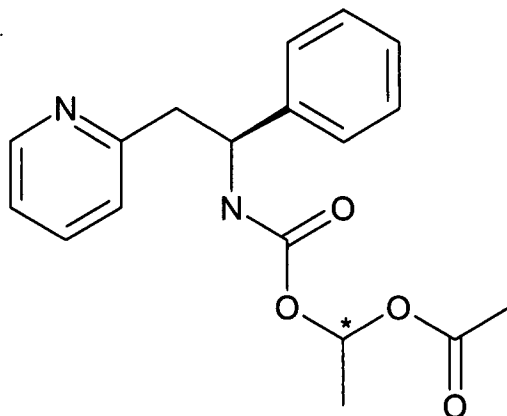


(i)在氬氣氛圍下將碳酸4-(甲基磺基)苯酯1-氯乙酯(4.6 g, 18.65 mmol)、氧化銀(I) (4.32 g, 18.65 mmol)及乙酸(11.75 mL, 205.1 mmol)之混合物加熱至95℃後維持2小時。將反應混合物冷卻至室溫且用MTBE稀釋，經由矽藻土過濾，且用更多MTBE洗滌。用水(4×25 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(2×25 mL)洗滌經合併之濾液，乾燥(Na_2SO_4)且蒸發，得到1.79 g乙酸1-((4-(甲基磺基)苯氧基)羰氧基)乙酯，其不經進一步純化即用於下一步驟。

(ii)將乙酸1-((4-(甲基磺基)苯氧基)羰氧基)乙酯(1.79 g, 6.62 mmol)溶解於丙酮(16 mL)與水(4.00 mL)之混合物中。歷經5分鐘逐份添加過硫酸氫鉀(8.14 g, 13.24 mmol)，接著在室溫下攪拌隔夜。過濾反應混合物且用MTBE (2×50 mL)洗滌濾液，使體積減少至約50 mL (蒸餾掉丙酮)。在MTBE與水之間分離產物。用MTBE萃取水層且乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機物，過濾且蒸發，得到832 mg標題化合物且不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟B：

乙酸1-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲酯氧基)乙酯



向(*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺(198 mg, 1 mmol)與碳酸氫鈉(168 mg, 2.00 mmol)於乙腈(4 mL)中之攪拌混合物添加乙酸1-((4-(甲基磺醯基)苯氧基)羰氧基)乙酯(302 mg, 1.00 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應物4小時。接著在EtOAc與飽和NaHCO₃水溶液之間分離反應混合物，用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥且蒸發。藉由管柱層析使用EtOAc於庚烷中之梯度(0-50%)預純化此混合物，得到160 mg呈兩種非對映異構體之混合物形式之標題化合物。

分別使用 30% MeOH+DEA/70% CO₂ 以 3 mL/min 流速在 Phenomenex LuxC4 (4.6*250 mm ; 5 μm) 上及使用 25% MeOH+DEA/75% CO₂以 50 mL/min流速在Phenomenex LuxC4 (20*250 mm ; 5 μm)上進行非對映異構體之分析及分離。

實例3，非對映異構體1

藉由對掌性分離獲得29 mg非對映異構體1作為第一溶離非對映異構體，光學純度為99%。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (d, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 3.00 - 3.16 (m, 2 H), 5.00 (td, 1 H), 6.52 (q, 1 H), 7.14 - 7.25 (m, 3 H), 7.30 (d, 4 H), 7.65 (t, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H)。光譜中之信號變寬且未見DMSO-信號之分離。

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 19.6, 20.7, 44.6, 54.9, 88.7, 121.6, 123.8, 126.4, 126.9, 128.3, 136.2, 143.0, 149.0, 153.2, 158.0, 168.6 ppm。MS (ES+) m/z 328 ($M+H$) $^+$ 。

實例3，非對映異構體2

獲得39 mg非對映異構體2作為第二溶離非對映異構體。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 (d, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 3.01 - 3.18 (m, 2 H), 5.00 (td, 1 H), 6.53 (q, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 3 H), 7.29 (d, 4 H), 7.65 (t, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H)。光譜中之信號變寬且未見DMSO-信號之分離。

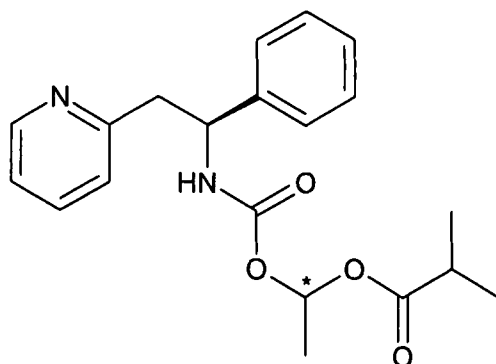
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 19.6, 20.7, 44.4, 54.9, 88.6, 121.6, 123.7, 126.4, 126.9, 128.3, 136.2, 143.0, 149.0, 153.1, 158.0, 168.5。MS (ES+) m/z 329 ($M+H$) $^+$ 。

光學純度98%。

實例4

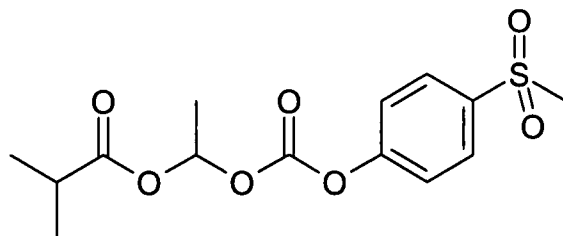
異丁酸1-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯

由於在用*鑑別之碳原子處具有兩種可能構型，故存在實例4之兩種不同非對映異構體。其稱為實例4非對映異構體1及實例4非對映異構體2。其絕對構型尚未確定。



步驟A：

異丁酸1-((4-(甲基磺醯基)苯氧基)羰氧基)乙酯



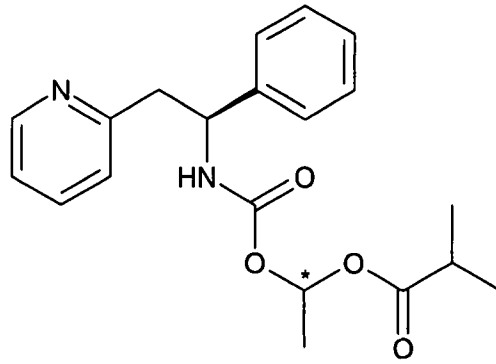
(i)將4-(甲基磺基)酚(4.91 g, 35.00 mmol)溶解於DCM (100 mL)中且冷卻至0°C。添加氯甲酸1-氯乙酯(1.888 mL, 17.50 mmol)。在0°C下歷經10分鐘逐滴添加4-甲基嗎啉(4.81 mL, 43.74 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液且在此溫度下攪拌所得混合物5分鐘。在室溫下攪拌反應混合物180分鐘，接著用DCM稀釋，用水(2×)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發，得到4-(甲基磺基)苯基碳酸1-氯乙酯(6.94 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

(ii)在氬氣氛圍下將碳酸4-(甲基磺基)苯酯1-氯乙酯(2.3 g, 9.32 mmol)、氧化銀(I) (2.160 g, 9.32 mmol)及異丁酸(9.51 mL, 102.55 mmol)之混合物加熱至95°C後維持2小時。將反應混合物冷卻至室溫且用MTBE稀釋，經由矽藻土過濾，用更多MTBE洗滌。用水(4×25 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(2×25 mL)洗滌經合併之濾液，乾燥(Na₂SO₄)且蒸發，得到1.16 g產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。

(iii)將異丁酸1-((4-(甲基磺基)苯氧基)羰氧基)乙酯(1.16 g, 3.89 mmol)溶解於丙酮(12 mL)與水(3.00 mL)之混合物中。歷經5分鐘逐份添加過硫酸氫鉀(4.78 g, 7.78 mmol)，接著在室溫下攪拌隔夜。過濾反應混合物且用MTBE (2×50 mL)洗滌濾液，藉由蒸餾掉丙酮使使體積減少至約50 mL，接著在MTBE與水之間分離。用MTBE萃取水層且經Na₂SO₄乾燥經合併之有機物、過濾且蒸發，得到531 mg標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟B

異丁酸 1-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲酯氧基)乙酯



向(*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺(0.300 g, 1.51 mmol)與碳酸氫鈉(0.254 g, 3.03 mmol)於乙腈(6 mL)中之攪拌混合物中添加異丁酸 1-((4-(甲基磺醯基)苯氧基)羰氧基)乙酯(0.500 g, 1.51 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液且攪拌反應物隔夜。在EtOAc與飽和NaHCO₃水溶液之間分離該混合物，用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到0.70 g，藉由管柱層析使用EtOAc於庚烷中之梯度(0-50%)純化，得到呈兩種非對映異構體之混合物形式之標題化合物(0.309 g, 57.2%)。

分別使用 15% MeOH+DEA/85% CO₂ 以 3 mL/min 流速在 Phenomenex LuxC4 (4.6*250 mm ; 5 μm) 上及使用 15% MeOH+DEA/85% CO₂以 50 mL/min流速在Phenomenex LuxC4 (20*250 mm ; 5 μm)上進行非對映異構體之分析及分離。

實例4，非對映異構體1

藉由對掌性分離獲得 25 mg非對映異構體1作為第一溶離非對映異構體，光學純度為99%。旋轉異構體之混合物：

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.86 - 1.05 (m), 1.19 (d), 1.32 (d), 2.31 - 2.44 (m), 2.98 - 3.20 (m), 4.94 - 5.07 (m), 6.48 (d), 6.52 (q), 7.15 - 7.25 (m), 7.25 - 7.34 (m), 7.60 - 7.70 (m), 7.77 (d), 8.06 - 8.18 (m), 8.44 - 8.55 (m)。光譜中之總質子數：24。主要/次要比率：

1:0.07。

MS (ES+APCI+) m/z 357 (M+H)⁺。

UV純度=100%。

實例4，非對映異構體2

獲得 25 mg 非對映異構體2作為第二溶離異構體。旋轉異構體之混合物：

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.82 - 0.94 (m), 0.94 - 1.04 (m), 1.25 (d), 1.32 (d), 2.24 - 2.32 (m), 2.34 - 2.44 (m), 3.00 - 3.17 (m), 5.02 (td), 6.48 (d), 6.52 (q), 7.15 - 7.25 (m), 7.25 - 7.38 (m), 7.55 - 7.77 (m), 8.16 (d), 8.44 - 8.57 (m)。光譜中之總質子數：24。主要/次要比率：1:0.08。

MS (ES+APCI+) m/z 357 (M+H)⁺。

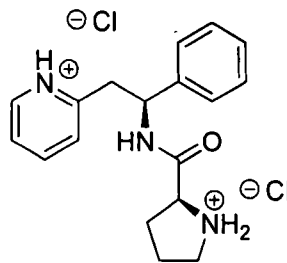
UV純度=100%。

光學純度=99%。

實例5至實例12使用共同中間物，現描述其製備。

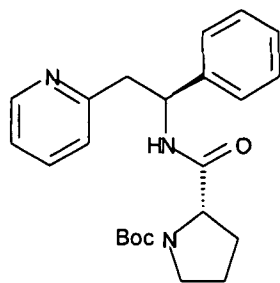
製備實例5至實例12之共同中間物

二氯化 2-((*S*)-2-苯基-2-((*S*)-吡咯啉-2-鎂甲醯胺基)乙基)吡啶鎂 (其亦可稱為：(*S*)-N-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽)



步驟A

(*S*)-2-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)胺甲醯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將T3P (50 wt%之DMF溶液, 0.86 mL, 1.47 mmol)逐滴添加至(1S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙-1-胺(200 mg, 0.737 mmol)、Boc-L-脯氨酸(159 mg, 0.737 mmol)及DIPEA (0.64 mL, 3.69 mmol)於CH₂Cl₂ (7.4 mL)中之溶液中。將反應物逐漸升溫至室溫同時攪拌隔夜。用5% NaHCO₃水溶液洗滌有機層兩次, 用鹽水洗滌一次, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。使用50 g snap管柱用MeOH及CH₂Cl₂之梯度(0% MeOH/100% CH₂Cl₂→10% MeOH/90% CH₂Cl₂)溶離來純化產物, 產生標題化合物305 mg (>100%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 1.35 (s, 9 H), 1.70 - 1.90 (m, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 2 H), 3.13 (dd, 1 H), 3.29 - 3.39 (m, 1 H), 3.46 - 3.62 (m, 2 H), 4.20 - 4.29 (m, 2 H), 5.39 (q, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 5 H), 7.49 (td, 1 H), 8.45 - 8.59 (m, 1 H)。

替代性方法：

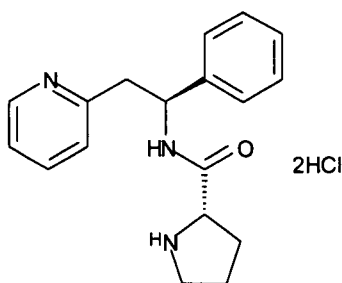
將Boc-L-Pro-OH (2.0 g, 9.29 mmol)溶解於無水DMF (15 mL)中。添加HATU (3.7 g, 9.76 mmol)及惠寧氏鹼(Hunig's base)(5.3 mL, 30.66 mmol)且在室溫下攪拌混合物30分鐘。接著, 將二氯化2-[(2S)-2-胺基-2-苯基乙基]吡啶-1-鎢(2.5 g, 9.29 mmol)添加至溶液且在室溫下攪拌混合物3小時30分鐘。添加水且用EtOAc萃取混合物3次。用鹽水洗滌有機相, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。在SiO₂管柱上用梯度(0% MeOH/50% EtOAc/50%庚烷→0% MeOH/100% EtOAc/0%庚烷→10% MeOH/90% EtOAc/0%庚烷)溶離, 接著在C-18管

柱上用MeOH及水之梯度(0%至100% MeOH)溶離來純化產物，產生2.9 g (78%)標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): ppm 1.35 (s, 9 H), 1.70 - 1.90 (m, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 2 H), 3.13 (dd, $J = 13.8, 7.1$ Hz, 1 H), 3.29 - 3.39 (m, 1 H), 3.46 - 3.62 (m, 2 H), 4.20 - 4.29 (m, 1 H), 5.39 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 5 H), 7.49 (td, $J = 7.63, 1.8$ Hz, 1 H), 8.45 - 8.59 (m, 1 H)。

步驟B

(*S*)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽



在0℃下，將(*S*)-2-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(305 mg, 0.771 mmol)溶解於4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(7.7 mL, 30.8 mmol)中。將反應物逐漸升溫至室溫同時攪拌隔夜。在真空下移除揮發物且在MTBE中濕磨產物。藉由在布氏漏斗(Büchner funnel)上過濾回收固體，用MTBE洗滌且在真空下乾燥，得到263 mg (93%)呈二鹽酸鹽形式之標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): ppm 1.61 - 1.84 (m, 3 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 3.05 - 3.11 (m, 2 H), 3.39 - 3.47 (m, 2 H), 4.05 - 4.20 (m, 2 H), 5.34 (q, 1 H), 7.17 - 7.41 (m, 5 H), 8.20 - 8.42 (m, 1 H), 8.67 - 8.75 (m, 1 H), 9.45 - 9.62 (m, 2 H)。

替代性方法：

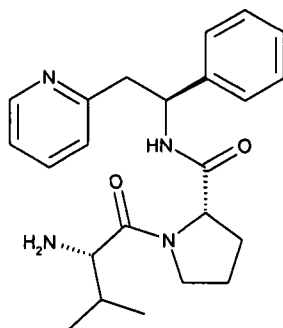
將(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基]胺甲醯基}吡咯啉-1-甲

酸第三丁酯(2.9 g, 7.33 mmol)溶解於4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(73 mL, 293.31 mmol)中。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在真空下移除揮發物且在MTBE中濕磨產物。藉由在布氏漏斗上過濾回收固體，用MTBE洗滌且在真空下乾燥，得到2.7 g (100%) (2*S*)-2-{[(1*S*)-1-苯基-2-(吡啶-1-鎗-2-基)乙基]胺甲醯基}吡咯啉-1-鎗。

¹H NMR (300 MHz, D₂O): ppm 1.66 - 1.83 (m, 3 H), 2.20 - 2.26 (m, 1 H), 3.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 3.34 (dd, *J* = 14.1, 8.2 Hz, 1 H), 3.51 (dd, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1 H), 4.18 (dd, *J* = 8.5, 6.2 Hz, 1 H), 5.11 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.06 - 7.10 (m, 2 H), 7.15 - 7.21 (m, 3 H), 7.61 - 7.70 (m, 2 H), 8.23 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1 H), 8.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H)。

實例5

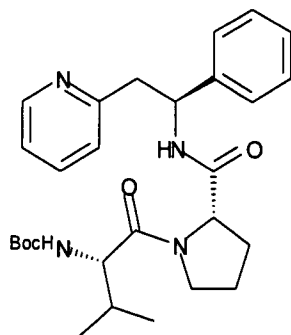
(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺



將標題化合物製備為(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺之二鹽酸鹽形式。

步驟A

(*S*)-3-甲基-1-側氧基-1-((*S*)-2-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)胺甲醯基)吡咯啉-1-基)丁-2-基胺基甲酸第三丁酯

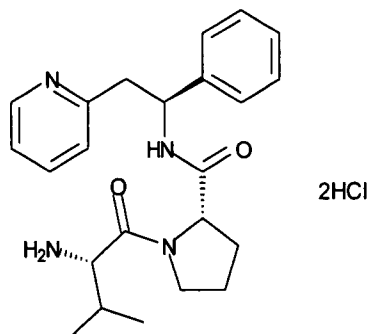


在0℃下將T3P (50 wt%之DMF溶液，0.83 mL，1.42 mmol)逐滴添加至(*S*)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽 (263 mg，0.714 mmol)、Boc-L-纈胺酸(155 mg，0.714 mmol)及DIPEA (0.62 mL，3.57 mmol)於DCM (7 mL)中之溶液中。在攪拌下將反應物逐漸升溫至室溫隔夜。用5% NaHCO₃水溶液洗滌有機層兩次，用鹽水洗滌一次，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。使用50 g snap管柱用MeOH及CH₂Cl₂之梯度(5% MeOH/95% CH₂Cl₂→10% MeOH/90% CH₂Cl₂)分離來純化產物，產生標題化合物258 mg (73%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 0.91 (d, 3 H), 1.00 (d, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.85 - 1.99 (m, 2 H), 2.00 - 2.16 (m, 1 H), 2.17 - 2.21 (m, 1 H), 3.12 - 3.27 (m, 2 H), 3.47 - 3.62 (m, 1 H), 3.63 - 3.78 (m, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 4.58 (d, 1 H), 5.23 - 5.35 (m, 2 H), 6.97 (d, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.14 - 7.30 (m, 5 H), 7.50 (td, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.48 (dd, 1 H)。

步驟B

(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽



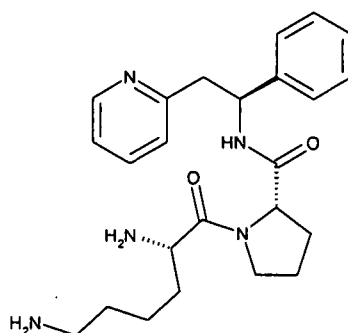
將(S)-3-甲基-1-側氧基-1-((S)-2-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)丁-2-基胺基甲酸第三丁酯(258 mg, 0.522 mmol)溶解於4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(5.2 mL, 30.8 mmol)中。攪拌反應混合物隔夜。在真空下移除揮發物且在EtOAc中濕磨產物。藉由在布氏漏斗上過濾回收固體，接著在Et₂O中濕磨。在布氏漏斗上過濾之後，在真空下乾燥固體，得到200 mg (82%)呈二鹽酸鹽形式之標題化合物。接著藉由一般技術者已知之技術將呈二鹽酸鹽形式之標題化合物轉化為游離鹼。或者，可藉由一般技術者已知之方法將標題化合物製備為反丁烯二酸鹽形式。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): ppm 0.97 (d, 3 H), 1.04 (d, 3 H), 1.68 - 1.79 (m, 1 H), 1.86 - 2.05 (m, 2 H), 2.13 - 2.27 (m, 2 H), 3.50 - 3.61 (m, 3 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 4.02 (d, 1 H), 4.45 (dd, 1 H), 5.40 (dd, 1 H), 7.31 - 7.43 (m, 5 H), 7.90 (t, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 8.51 (td, 1 H), 8.75 (d, 1 H)。

$$[M+H]^+ = 395.27$$

實例6

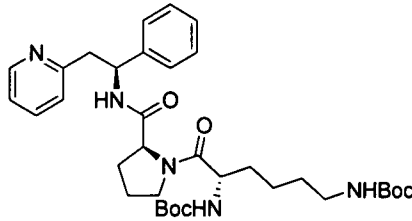
(S)-1-((S)-2,6-二胺基己醯基)-N-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺



將標題化合物製備為三氯化物形式，即三氯化2-[(2S)-2-{[(2S)-1-[(2S)-2,5-二胺基己醯基]吡咯啉-2-基]甲醯胺基}-2-苯基乙基]吡啶-1-鎢

步驟A

(S)-6-側氧基-6-((S)-2-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)己-1,5-二基二胺基甲酸第三丁酯

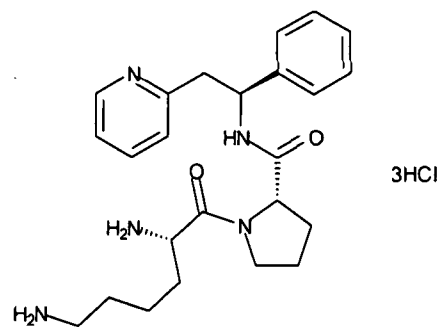


將 N- α , N- ϵ -雙(第三丁氧基羰基)-L-離胺酸二環己基銨鹽(287 mg, 0.54 mmol)溶解於無水DMF (4 mL)中。添加HATU (217 mg, 0.57 mmol)及DIPEA (0.21 mL, 1.19 mmol)且在室溫下攪拌混合物30分鐘。接著，將二氯化(2S)-2-{[(1S)-1-苯基-2-(吡啶-1-鎗-2-基)乙基]胺甲醯基}吡咯啉-1-鎗(200 mg, 0.54 mmol)添加至溶液中且在室溫下攪拌混合物18小時。添加水且用EtOAc萃取混合物3次。用鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在SiO₂管柱上用梯度(0% MeOH/50% EtOAc/50%庚烷→0% MeOH/100% EtOAc/0%庚烷→10% MeOH/90% EtOAc/0%庚烷)溶離，接著在C-18管柱上用MeOH及水之梯度(0%至100% MeOH)溶離來純化產物，產生80 mg (24%)標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 1.34 - 1.39 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.43 (s, 9 H), 1.52 - 1.64 (m, 3 H), 1.68 - 2.02 (m, 4 H), 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 3.02 - 3.16 (m, 3 H), 3.20 - 3.28 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 1 H), 4.40 - 4.51 (m, 1 H), 4.54 - 4.57 (m, 1 H), 4.97 - 5.08 (m, 1 H), 5.29 - 5.39 (m, 2 H), 7.00 (d, 1 H), 7.10 - 7.32 (m, 6 H), 7.52 (td, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H)。

步驟B

合成三氯化2-[(2S)-2-{[(2S)-1-[(2S)-2,5-二胺基己醯基]吡咯啉-2-基]甲醯胺基}-2-苯基乙基]吡啶-1-鎗



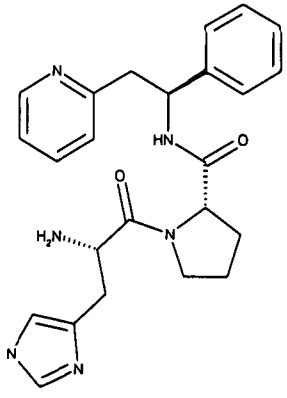
將(S)-6-側氧基-6-((S)-2-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啶-1-基)己-1,5-二基二胺基甲酸第三丁酯(80 mg, 0.13 mmol)溶解於4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(1.6 mL, 6.4 mmol)中。在室溫下攪拌反應物18小時。在真空下移除揮發物且在MTBE中濕磨產物。藉由在布氏漏斗上過濾回收固體，用MTBE洗滌且在真空下乾燥。將固體溶解於水中且冷凍乾燥，得到60 mg (88%)標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, D₂O): ppm 1.23 - 1.35 (m, 2 H), 1.46 - 1.59 (m, 3 H), 1.65 - 1.80 (m, 4 H), 2.04 - 2.13 (m, 1 H), 2.80 (t, 2 H), 3.31 - 3.43 (m, 2 H), 3.47 - 3.57 (m, 2 H), 4.16 (t, 1 H), 4.28 (t, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 7.10 - 7.13 (m, 2 H), 7.16 - 7.26 (m, 3 H), 7.68 - 7.73 (m, 2 H), 8.31 (td, 1 H), 8.42 (dd, 1 H) ;

[M+H]⁺ = 424.2 。

實例7

(S)-1-((S)-2-胺基-3-(1H-咪唑-4-基)丙醯基)-N-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啶-2-甲醯胺

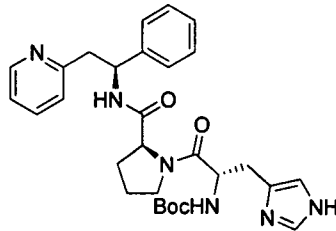


將標題化合物製備為三氯化物形式，即三氯化2-[(2S)-2-{[(2S)-1-

[(2*S*)-2-胺基-3-(1*H*-咪唑-1-鎗-4-基)丙醯基]吡咯啉-2-基]甲醯胺基}-2-苯基乙基]吡啶-1-鎗

步驟A

(*S*)-3-(1*H*-咪唑-4-基)-1-側氧基-1-((*S*)-2-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)丙-2-基胺基甲酸第三丁酯

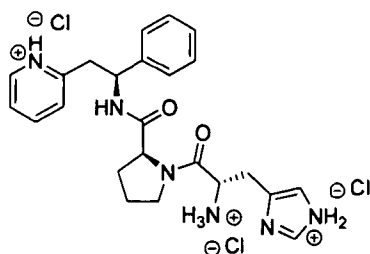


將Boc-His-OH (166 mg, 0.65 mmol)溶解於無水DMF (4 mL)中。添加HATU (260 mg, 0.68 mmol)及DIPEA (0.38 mL, 2.85 mmol)且在室溫下攪拌混合物30分鐘。接著，添加氯化2-((*S*)-2-苯基-2-((*S*)-吡咯啉-2-鎗甲醯胺基)乙基)吡啶鎗(240 mg, 0.65 mmol)且在室溫下攪拌混合物66小時。添加水且用EtOAc萃取混合物3次。用鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在SiO₂管柱上用MeOH及CH₂Cl₂之梯度(0%至13% MeOH)溶離，接著在C-18管柱上用MeOH及水之梯度(0%至100% MeOH)溶離來純化產物，產生100 mg (29%)標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 1.44 (s, 9 H), 1.77 - 2.00 (m, 3 H), 2.05 - 2.19 (m, 1 H), 3.03 - 3.14 (m, 2 H), 3.23 (dd, 1 H), 3.40 (dd, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 4.50 - 4.62 (m, 2 H), 5.43 - 5.50 (m, 2 H), 6.91 - 6.97 (m, 2 H), 7.13 - 7.27 (m, 5 H), 7.53 (t, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H)。

步驟B

三氯化2-((*S*)-2-((*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-(1*H*-咪唑-1-鎗-4-基)丙醯基)吡咯啉-2-甲醯胺基)-2-苯基乙基)吡啶鎗



將(S)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-側氧基-1-((S)-2-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)丙-2-基胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.19 mmol)溶解於4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(2.3 mL，9.39 mmol)中。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在真空下移除揮發物且在MTBE中濕磨產物。藉由在布氏漏斗上過濾回收固體，用MTBE洗滌且在真空下乾燥。將固體溶解於水中且冷凍乾燥，得到85 mg (69%)標題化合物。

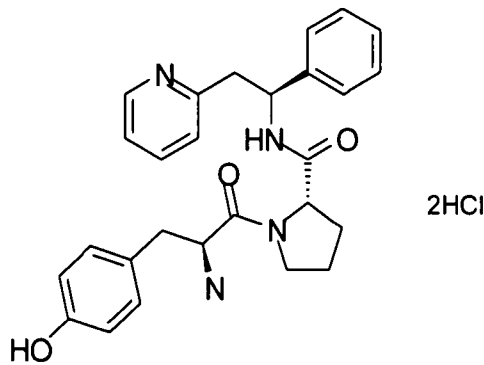
¹H NMR (300 MHz, D₂O): ppm 1.50 - 1.58 (m, 1 H), 1.69 - 1.76 (m, 2 H), 2.07 - 2.14 (m, 1 H), 3.12 - 3.21 (m, 3 H), 3.38 (dd, 7.3 Hz, 1 H), 3.48 - 3.56 (m, 2 H), 4.32 (t, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 5.14 (t, 1 H), 7.08 - 7.12 (m, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 2 H), 8.26 (td, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H) ;

$[M+H]^+ = 433.2 ;$

$[M+Na]^+ = 455.1 。$

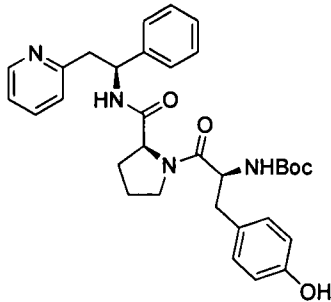
實例8

2-((S)-2-((S)-1-((S)-2-胺基-3-(4-羥基苯基)丙醯基)吡咯啉-2-甲醯胺基)-2-苯基乙基)吡啶二鹽酸鹽



標題化合物亦可稱為：二氯化2-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-銹基-3-(4-羥基苯基)丙醯基]吡咯啉-2-基]甲醯胺基}-2-苯基乙基]吡啶-1-鎘
 步驟A

(*S*)-3-(4-羥基苯基)-1-側氧基-1-((*S*)-2-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)丙-2-基胺基甲酸第三丁酯

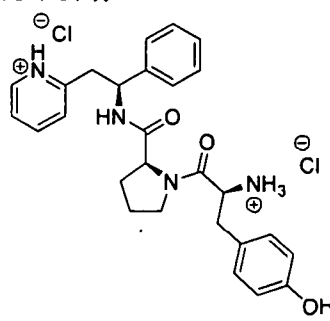


將Boc-Tyr -OH (229 mg, 0.81 mmol)溶解於無水DMF (5 ml)中。添加HATU (325 mg, 0.86 mmol)及DIPEA (0.47 mL, 2.69 mmol)且在室溫下攪拌混合物30分鐘。接著，將氯化2-((*S*)-2-苯基-2-((*S*)-吡咯啉-2-鎘甲醯胺基)乙基)吡啶鎘(300 mg, 0.81 mmol)添加至溶液中且在室溫下攪拌混合物66小時。添加水且用EtOAc萃取混合物3次。用鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在SiO₂管柱上用(0% MeOH/50% EtOAc/50%庚烷→0% MeOH/100% EtOAc/0%庚烷→15% MeOH/85% EtOAc/0%庚烷)溶離，接著在C-18管柱上用MeOH及水之梯度(0%至100% MeOH)溶離來純化產物，產生180 mg (40%)標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 1.44 (s, 9 H), 1.73 - 2.02 (m, 3 H), 2.16 - 2.22 (m, 1 H), 2.92 - 3.09 (m, 4 H), 3.35 - 3.42 (m, 1 H), 3.48 - 3.51 (m, 1 H), 3.53 - 3.68 (m, 1 H), 4.48 - 4.51 (m, 1 H), 4.65 - 4.73 (m, 1 H), 5.06 - 5.14 (m, 1 H), 5.43 (d, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 6.94 - 6.99 (m, 2 H), 7.08 - 7.26 (m, 6 H), 7.42 (dd, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.63 (s, 1 H)。

步驟B

二氯化2-((*S*)-2-((*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-(4-羥基苯基)丙醯基)吡咯啉-2-甲醯胺基)-2-苯基乙基)吡啶鎂



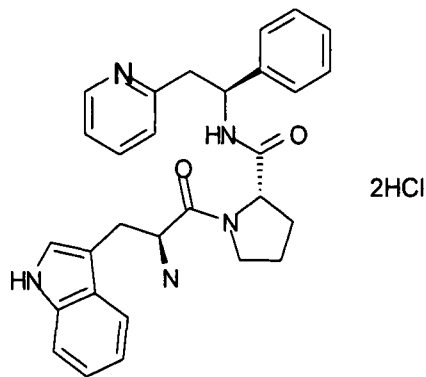
將(*S*)-3-(4-羥基苯基)-1-側氧基-1-((*S*)-2-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)丙-2-基胺基甲酸第三丁酯(180 mg , 0.32 mmol)溶解於4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(3.2 mL , 12.89 mmol)中。在室溫下攪拌反應物18小時。在真空下移除揮發物且在MTBE中濕磨產物。藉由在布氏漏斗上過濾回收固體，用MTBE洗滌且在真空下乾燥。將固體溶解於水中且冷凍乾燥，得到150 mg (88%)標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, D₂O): ppm 1.48 - 1.57 (m, 1 H), 1.68 - 1.73 (m, 2 H), 1.98 - 2.05 (m, 1 H), 2.68 - 2.76 (m, 1 H), 2.93 - 3.00 (m, 1 H), 3.10 - 3.19 (m, 1 H), 3.40 - 3.63 (m, 3 H), 4.20 - 4.28 (m, 2 H), 5.14 (t, 1 H), 6.65 (d, 2 H), 6.96 (d, 2 H), 7.13 - 7.22 (m, 5 H), 7.63 - 7.66 (m, 2 H), 8.19 - 8.22 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H) ;

$[M+H]^+ = 459.2$ 。

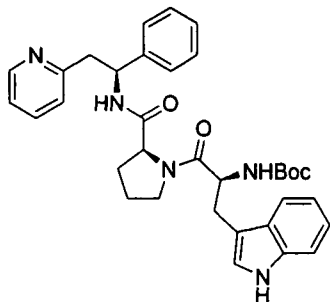
實例9

2-((*S*)-2-((*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-(1*H*-吡咯-3-基)丙醯基)吡咯啉-2-甲醯胺基)-2-苯基乙基)吡啶二鹽酸鹽



標題化合物亦可稱為：二氯化2-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3-(1*H*-吲哚-3-基)丙醯基]吡咯啉-2-基]甲醯胺基}-2-苯基乙基]吡啶-1-鎗
步驟A

(*S*)-3-(1*H*-吲哚-3-基)-1-側氧基-1-((*S*)-2-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)丙-2-基胺基甲酸第三丁酯



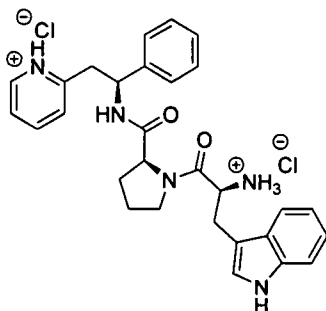
將Boc-Trp-OH (207 mg, 0.68 mmol)溶解於無水DMF (4 mL)中。添加HATU (271 mg, 0.71 mmol)及DIPEA (0.39 mL, 2.24 mmol)且在室溫下攪拌混合物30分鐘。接著，添加二氯化(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-苯基-2-(吡啶-1-鎗-2-基)乙基]胺甲醯基}吡咯啉-1-鎗(250 mg, 0.68 mmol)且在室溫下攪拌混合物18小時。添加水且用EtOAc萃取混合物3次。用鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在SiO₂管柱上用(0% MeOH/50% EtOAc/50%庚烷→0% MeOH/100% EtOAc/0%庚烷→15% MeOH/85% EtOAc/0%庚烷)之梯度溶離來純化產物，產生410 mg (定量)標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 1.44 (s, 9 H), 1.77 - 1.89 (m, 3 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 3.03 - 3.24 (m, 4 H), 3.28 - 3.36 (m, 2 H), 3.54

- 3.65 (m, 1 H), 4.52 - 4.58 (m, 1 H), 4.79 - 4.88 (m, 1 H), 5.12 - 5.27 (m, 1 H), 5.34 - 5.41 (m, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 6.94 - 7.31 (m, 8 H), 7.38 - 7.53 (m, 3 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 9.87 (s, 1 H)。

步驟B

二氯化2-((*S*)-2-((*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-(1*H*-吡咯-3-基)丙醯基)吡咯啉-2-甲醯胺基)-2-苯基乙基)吡啶鎂



將(*S*)-3-(1*H*-吡咯-3-基)-1-側氧基-1-((*S*)-2-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)丙-2-基胺基甲酸第三丁酯(395 mg, 0.68 mmol)溶解於1 M HCl之Et₂O溶液 (27.0 mL, 27.20 mmol)中。在室溫下攪拌反應混合物4小時。在Et₂O中濕磨產物且藉由在布氏漏斗上過濾回收固體，用Et₂O洗滌且在真空下乾燥。將固體溶解於水中且冷凍乾燥，得到175 mg (44%)標題化合物。

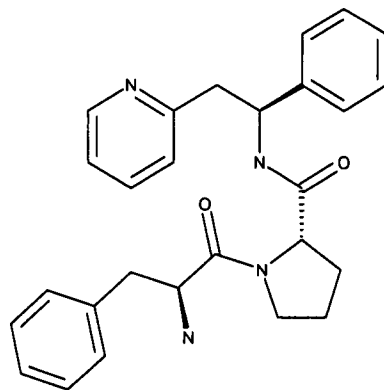
¹H NMR (300 MHz, D₂O): ppm 1.41 - 1.53 (m, 1 H), 1.63 - 1.72 (m, 2 H), 1.93 - 2.04 (m, 1 H), 2.85 (dd, 1 H), 2.94 - 3.55 (m, 5 H), 4.19 - 4.31 (m, 2 H), 5.08 (t, 1 H), 6.90 - 7.31 (m, 9 H), 7.38 (d, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 2 H), 8.15 (t, 1 H), 8.31 (d, 1 H)；

$$[M+H]^+ = 482.2,$$

$$[M+Na]^+ = 504.1。$$

實例10

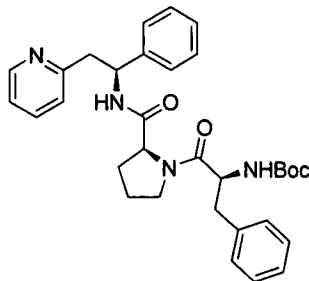
(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-苯基丙醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺



將標題化合物製備為二氯化2-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3-苯基丙醯基]吡咯啉-2-基]甲醯胺基}-2-苯基乙基]吡啶-1-鎗形式。

步驟A

(*S*)-1-側氧基-3-苯基-1-((*S*)-2-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)丙-2-基胺基甲酸第三丁酯



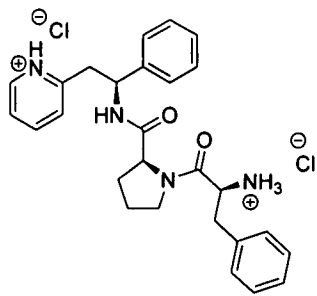
將Boc-Phe-OH (180 mg, 0.68 mmol)溶解於無水DMF (4 mL)中。添加HATU (271 mg, 0.71 mmol)及DIPEA (0.39 mL, 2.24 mmol)且在室溫下攪拌混合物30分鐘。接著，將二氯化(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-苯基-2-(吡啶-1-鎗-2-基)乙基]胺甲醯基}吡咯啉-1-鎗(250 mg, 0.68 mmol)添加至溶液中且在室溫下攪拌混合物18小時。添加水且用EtOAc萃取混合物3次。用鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在SiO₂管柱上用梯度(0% MeOH/50% EtOAc/50%庚烷→0% MeOH/100% EtOAc/0%庚烷→15% MeOH/85% EtOAc/0%庚烷)溶離，接著在C-18管柱上用MeOH及水之梯度(0%至100% MeOH)溶離來純化產物，產生170 mg (46%)標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 1.44 (s, 9 H), 1.73 - 1.91 (m, 3

H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 3.10 - 3.40 (m, 3 H), 3.45 - 3.61 (m, 2 H), 4.27 - 4.35 (m, 1 H), 4.50 - 4.56 (m, 1 H), 4.60 - 4.69 (m, 1 H), 5.17 - 5.41 (m, 3 H), 6.93 - 7.03 (m, 2 H), 7.06 - 7.32 (m, 9 H), 7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 8.48 (d, 1 H)。

步驟B

二氯化2-((*S*)-2-((*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-苯基丙醯基)吡咯啉-2-甲醯胺基)-2-苯基乙基)吡啶鎳



將(*S*)-1-側氧基-3-苯基-1-((*S*)-2-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)丙-2-基胺基甲酸第三丁酯(170 mg, 0.31 mmol)溶解於1 M HCl之Et₂O溶液(12.5 mL, 12.53 mmol)中。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在Et₂O中濕磨產物。藉由在布氏漏斗上過濾回收固體，用Et₂O洗滌且在真空下乾燥。將固體溶解於水中且冷凍乾燥，得到150 mg (93%)標題化合物。

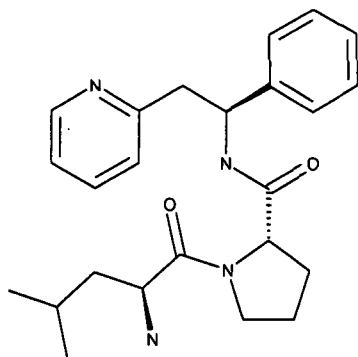
¹H NMR (300 MHz, D₂O): ppm 1.39 - 1.48 (m, 1 H), 1.58 - 1.65 (m, 2 H), 1.92 - 1.99 (m, 1 H), 2.66 - 2.74 (m, 1 H), 2.95 - 3.10 (m, 2 H), 3.29 - 3.45 (m, 3 H), 4.15 - 4.27 (m, 2 H), 5.09 (t, 1 H), 6.97 - 7.17 (m, 10 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 8.18 (t, 1 H), 8.35 (d, 1 H)；

$$[M+H]^+ = 443.3 ,$$

$$[M+Na]^+ = 465.2 。$$

實例11

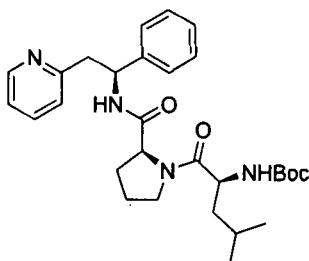
(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-4-甲基戊醯基)-N-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺



將標題化合物製備為二氯化2-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-氨基-4-甲基戊醯基]吡咯啉-2-基]甲醯胺基}-2-苯基乙基]吡啶-1-鎢形式。

步驟A

(*S*)-4-甲基-1-側氧基-1-((*S*)-2-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)戊-2-基胺基甲酸第三丁酯



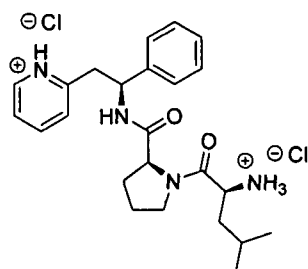
將N-(第三丁氧基羰基)-L-白胺酸(157 mg, 0.68 mmol)溶解於無水DMF (4 mL)中。添加HATU (271 mg, 0.71 mmol)及DIPEA (0.39 mL, 2.24 mmol)且在室溫下攪拌混合物30分鐘。接著，將二氯化(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-苯基-2-(吡啶-1-鎢-2-基)乙基]胺甲醯基}吡咯啉-1-鎢(250 mg, 0.68 mmol)添加至溶液中且在室溫下攪拌混合物18小時。添加水且用EtOAc萃取混合物3次。用鹽水洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在SiO₂管柱上用梯度(0% MeOH/50% EtOAc/50% 庚烷→0% MeOH/100% EtOAc/0%庚烷→15% MeOH/85% EtOAc/0%庚烷)溶離，接著在C-18管柱上用MeOH及水之梯度(0%至100% MeOH)溶離來純化產物，產生200 mg (58%)標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 0.91 (d, 3 H), 0.98 (d, 3 H), 1.34 - 1.52 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 1.70 - 1.84 (m, 2 H), 1.85 - 1.96 (m, 3 H),

2.11 - 2.18 (m, 1 H), 3.07 - 3.27 (m, 2 H), 3.47 - 3.56 (m, 1 H), 3.61 - 3.71 (m, 1 H), 4.43 - 4.56 (m, 2 H), 5.14 - 5.18 (m, 1 H), 5.26 - 5.34 (m, 1 H), 6.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.25 (m, 5 H), 7.52 (t, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 8.48 (d, 1 H)。

步驟B

二氯化2-((*S*)-2-((*S*)-1-((*S*)-2-銦基-4-甲基戊醯基)吡咯啉-2-甲醯胺基)-2-苯基乙基)吡啶鎂



將(*S*)-4-甲基-1-側氧基-1-((*S*)-2-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)戊-2-基胺基甲酸第三丁酯(200 mg, 0.39 mmol)溶解於1 M HCl之Et₂O溶液(15.7 mL, 15.7 mmol)中。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在Et₂O中濕磨產物。藉由在布氏漏斗上過濾回收固體，用Et₂O洗滌且在真空下乾燥。將固體溶解於水中且冷凍乾燥，得到130 mg (69%)標題化合物。

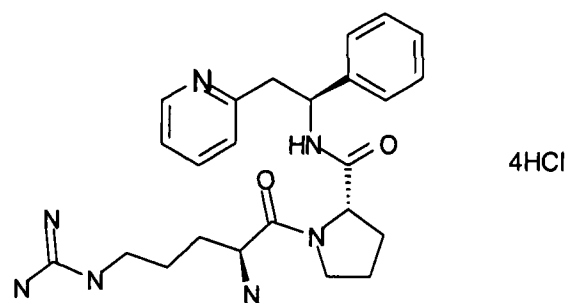
¹H NMR (300 MHz, D₂O): ppm 0.72 (d, 6 H), 1.31 - 1.49 (m, 4 H), 1.65 - 1.74 (m, 2 H), 1.93 - 2.02 (m, 1 H), 3.23 - 3.49 (m, 4 H), 3.99 - 4.04 (m, 1 H), 4.16 - 4.21 (m, 1 H), 5.07 (t, 1 H), 7.08 - 7.20 (m, 5 H), 7.63 - 7.67 (m, 2 H), 8.22 (td, 1 H), 8.37 (dd, 1 H) ;

$$[M+H]^+ = 409.2 ,$$

$$[M+Na]^+ = 431.2 .$$

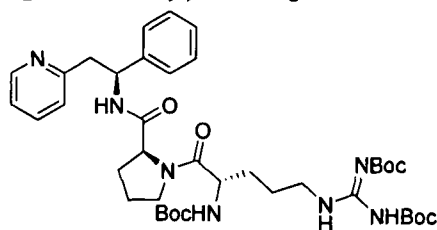
實例12

四氯化2-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-銦基-5-{[銦基(亞胺基)甲基]胺基}戊醯基]-吡咯啉-2-基]甲醯胺基}-2-苯基乙基]吡啶-1-鎂



步驟 A

N-[(1Z)-{[(4S)-4-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-5-側氧基-5-[(2S)-2-{[(1S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基]胺甲醯基}吡咯啶-1-基]戊基]胺基}]{[(第三丁氧基)羰基]亞胺基})甲基]胺基甲酸第三丁酯



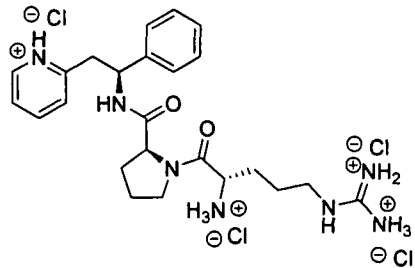
將 Boc-Arg(Boc)₂-OH (644 mg, 1.36 mmol) 溶解於無水 DMF (7 mL) 中。添加 HATU (542 mg, 1.43 mmol) 及 DIPEA (0.78 mL, 4.48 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。接著，將二氯化(2S)-2-{[(1S)-1-苯基-2-(吡啶-1-鎢-2-基)乙基]胺甲醯基}吡咯啶-1-鎢(500 mg, 1.36 mmol) 添加至溶液中且在室溫下攪拌混合物 18 小時。添加水且用 EtOAc 萃取混合物 3 次。用鹽水洗滌有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在 SiO₂ 管柱上用梯度(0% MeOH/50% EtOAc/50% 庚烷 → 0% MeOH/100% EtOAc/0% 庚烷 → 10% MeOH/90% EtOAc/0% 庚烷) 溶離，接著在 C-18 管柱上用 MeOH 及水之梯度(0% 至 100% MeOH) 溶離來純化產物，產生 200 mg (20%) 標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 1.43 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H), 1.51 (s, 9 H), 1.57 - 1.76 (m, 4 H), 1.86 - 1.99 (m, 3 H), 2.12 - 2.25 (m, 1 H), 3.11 (dd, 1 H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 3.58 - 3.95 (m, 4 H), 4.42 (t, 1 H), 4.56 (d, 1 H), 5.31 - 5.38 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H), 7.17 - 7.33 (m, 5 H),

7.54 (t, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H)。

步驟B

四氯化2-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-銨基-5-{[銨基(亞胺基)甲基]胺基}戊醯基]吡咯啉-2-基]甲醯胺基}-2-苯基乙基]吡啶-1-鎢



將N-[(1*Z*)-{[(4*S*)-4-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}-5-側氧基-5-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基]胺甲醯基}吡咯啉-1-基]戊基]胺基}{[(第三丁氧基)羰基]亞胺基})甲基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.27 mmol)溶解於1 M HCl之Et₂O溶液(5.3 mL，10.64 mmol)中。在室溫下攪拌反應物18小時。在Et₂O中濕磨產物。藉由在布氏漏斗上過濾回收固體，用Et₂O洗滌且在真空下乾燥。將固體溶解於水中且冷凍乾燥，得到140 mg (88%)標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, D₂O): ppm 1.31 - 1.57 (m, 3 H), 1.66 - 1.78 (m, 4 H), 2.00 - 2.10 (m, 1 H), 2.99 (t, 2 H), 3.28 - 3.40 (m, 4 H), 4.16 (t, 1 H), 4.26 (t, 1 H), 5.09 (t, 1 H), 7.10 - 7.13 (m, 2 H), 7.16 - 7.21 (m, 3 H), 7.67 - 7.71 (m, 2 H), 8.27 (t, 1 H), 8.40 (d, 1 H)；

[M+H]⁺ = 452.2。

生物活性

預期由罹患抑鬱或疼痛者經口投與本文所述之前藥。

實例13

此實例說明(*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同前藥(其中R1為C₁₋₆烷基C(O)O(C₁₋₆烷氧基))可用於實現向(*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同轉化速率(亦即，緩慢或快速)以確定適合PK概況。因此，改

變R1以產生不同前藥，從而得到(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同藥物動力學概況。另外，此實例說明在前藥轉化為游離鹼時在暴露於口腔時不存在預期損失。前藥(其中R1為C₁₋₆烷基C(O)O(C₁₋₆烷氧基))向(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之轉化預期經由首先官能基(諸如酯)酶水解隨後自發轉化為(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺來發生。所涉及之酶預期為若干非特異性、高能酯酶，其可藉由用非選擇性酯酶抑制劑抑制轉化但使用選擇性抑制劑不抑制轉化來展示。預期該等酯酶分佈於整個人體中。人類腸液(Human Intestinal Fluid；HIF)、人類肝臟S9部分及人類全血已用於檢查(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥的藥物動力學特性以及(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺在不同身體腔室中之形成速率及形成程度。如表1中所示，在所有測試之分析中，自(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同前藥形成(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之速率明顯不同。

表1

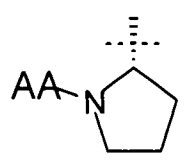
實例化合物	HIF分析		人類肝臟分析		人類血液分析	
	HIF 中之形成速率(k ⁻¹)	HIF 中之形成程度(%)	人類肝臟S9中之前藥 Clint (ml/min/mg)	人類肝臟S9中之形成程度(%)	人類血液中之形成速率(k ⁻¹)	人類血液中之形成程度(%)
實例1	8.4	100	2300	100	45	100
實例2非對映異構體1	11	99	1700	96	0.4	76
實例2非對映異構體2	0.5	100	1900	92	0.2	71
實例3非對映異構體1	0.3	100	240	96	未量測	未量測
實例3非對映異構體2	8.9	100	1600	94	1.2	100
實例4非對映異構體1	2.4	72	1200	57	未量測	未量測
實例4非對映異構體2	7.5	93	1900	52	2.6	100

表1中所示之活體外結果展示可藉由使用(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-

基)乙胺之不同前藥實現(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同藥物動力學血漿概況。因此，特定前藥之選擇使得可實現(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同藥物動力學概況，亦即，可使用不同前藥實現向(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之緩慢或快速轉化。用於產生表1中所示之結果的人類腸液(HIF)分析、人類肝臟分析及人類血液分析描述於Malmborg J & Ploeger BA, .J Pharmacol Toxicol Methods (2013) 5月-6月, 67(3) 203-13中，該文獻以引用的方式併入本文中。

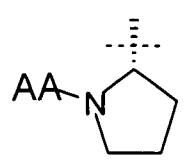
實例14

此實例說明(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同前藥(其中R1為



)可用於實現向(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同轉化速率(亦即，緩慢或快速)以確定適合PK概況。因此，改變R1以產生不同前藥，從而得到(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同藥物動力學概況。另外，此實例說明在前藥轉化為游離鹼時在暴露於口腔時不存在預期損失。

前藥向式(I)化合物之(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺(其中R1為



)之轉化預期經由在脯胺酸C-末端處酶水解從而釋放二肽及(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺來發生。所涉及之酶預期為二肽基肽酶IV (DPPIV)，其可藉由用此酶之選擇性抑制劑抑制轉化來展示。預期DPPIV分佈於整個人體中。人類腸液(HIF)、人類肝臟S9部分及人類全血已用於檢查(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥的藥物動力學特性以及(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺在不同身體腔室中之形成速率及形成程度。Caco-2細胞已用於評估(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之

前藥的滲透性及吸收潛力。如表2中所示，在測試之分析中尤其在人類血液中，自(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同前藥形成(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之速率不同。由(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同前藥所呈現的不同滲透性表明(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥的全身性暴露將視所選擇之前藥而變化。

表2

實例	HIF分析		人類肝臟分析		人類血液分析		Caco-2
	HIF 中之形成速率(k ⁻¹)	HIF中之形成程度(%)	人類肝臟S9中之前藥 Clint (ml/min/mg)	人類肝臟S9中之形成程度(%)	人類血液中之形成速率(k ⁻¹)	人類血液中之形成程度(%)	Caco-2 Papp (10 ⁻⁶ cm/s)
5	4.1	88	120	87	6.5	93	1.4
6	2.7	72	73	88	4.5	90	0.07
7	2.3	86	33	83	1.1	59	1.6
8	2.6	97	51	94	1.1	86	3.2
12	3.8	87	69	100	8.9	93	8.6

活體外分析展示可藉由使用不同前藥實現(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同藥物動力學血漿概況。因此，可藉由使用不同前藥實現(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之不同藥物動力學概況。

實例15

此實例說明經口給與(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥具有與靜脈內輸注(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺1小時類似之藥物動力學概況。

基於活體外資料，(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺(拉尼西明(lanicemine))預計在人體中具有良好口服生物可用性(>75%)，但在團式靜脈內給與時C_{max}高於可接受之值(相對於其1小時輸注時之安全概況)。用於評估(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥的效用及適合性的一個選擇標準為前藥保持(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之口服/1小時靜脈內輸注特徵(例如T_{max}、C_{max}、AUC)的潛力，同時在將前藥直接投與血液流中時降低活性部分之C_{max}，從而減少潛在誤用(例如濫

用傾向)及/或C_{max}引起之安全性問題。作為鑑別在人體多個腔室中具有適當藥物動力學概況之前藥的手段，建構基於生理學之藥物動力學模型(PBPK)以用於(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺及所考慮之各前藥。使用一組可獲得人類PK資料之已知前藥驗證PBPK模型(參見Malmborg J & Ploeger BA, .J Pharmacol Toxicol Methods (2013) 5月-6月, 67(3) 203-13, 該文獻以引用的方式併入本文中)。模型中所用之速率常數係基於使用前藥與(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺進行之活體外穩定性研究(亦即人類腸液、人類血液等)(實例值展示於表1及表2中)。

表3展示實例5-DPPIV裂解前藥中之一者的關鍵藥物動力學預測。如表3中所例示，預測(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之C_{max}暴露在既定口服劑型經壓碎且以團式靜脈內投藥形式不當傳遞時提高>2倍。相比之下，自經口投與之前藥釋放的(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺具有類似於輸注(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺1小時之PK概況，且在團式靜脈內給與時C_{max}不會加倍。此外，因為轉化為(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺受DPPIV選擇性驅使，故可在有意或無意誤用之情況下使用DPPIV抑制劑來阻止轉化-DPPIV前藥設計中所包含之附加安全特徵。

在表3中，化合物1為(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺。在表3中，所有劑量經選擇以含有等效量之化合物1 [(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺游離鹼]，亦即各劑量在其中含有相同量之化合物1且含有相同量之可潛在地用於以游離鹼(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺形式釋放之化合物1。因此，如表3中所示，可直接在(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺及(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥的不同投與方式之間比較游離鹼化合物1之模型化C_{max}濃度。

表3

	化合物1 (靜脈內輸注1小時) 模型預測	化合物1 (團式靜脈內)模型預測	來自前藥之化合物1 (團式靜脈內)模型預測	化合物1 (口服)模型預測	來自前藥之化合物1 (口服)模型預測
劑量	100 mg	114 mg	270 mg	114 mg	270 mg
Tmax	1 h	0.11 h	0.47 h	0.88 h	1.1 h
Cmax	825 ng/ml	1821 ng/ml	825 ng/ml	825 ng/ml	825 ng/ml
AUC	7590	8723	9089	6967	8251

實例16

此實例說明當向狗投與一定劑量之(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺二鹽酸鹽之前藥(實例5)及(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺二鹽酸鹽時，前藥的癲癇發作風險(如由NOEL及LOEL表示)較小。

經由口服管飼法(水)每天一次投與(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺二鹽酸鹽及媒劑。製備調配物兩次，每週一次。在琥珀色玻璃容器中儲存給藥調配物且冷凍(2-8℃)直至需要用於給藥。在媒劑中製備一系列濃度的(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺二鹽酸鹽以保持所有劑量之劑量體積(1 mL/kg)。個別劑量基於研究中所用之狗的最近體重。

每天在大致相同時間(±1小時)每天一次經由口服管飼法投與反丁烯二酸鹽形式之(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥(實例5)及媒劑持續14天(媒劑為0.3 M葡萄糖酸，pH 3.0)。在媒劑中製備一系列濃度的反丁烯二酸鹽形式之(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥(例如3 mg/mL、10 mg/mL及30 mg/mL (S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥)以保持所有劑量之劑量體積(2 mL/kg)。藉由在給藥之前攪拌至少30分鐘且在整個投藥程序中連續攪拌使給藥調配物升溫至室溫。個別劑量基於研究中所用之狗的最近體重。

表4中之化合物1為(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺。表4說明在投與化合物1二鹽酸鹽之後及投與化合物1之反丁烯二酸鹽前藥之後不發生癲癇發作之最高血液含量(無觀察作用極限，NOEL)及發生癲癇發

作之最低血液含量(最低觀察作用極限，LOEL)。在各情況下，量測游離鹼(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之最高血液濃度(C_{max})。在第一情況下，游離鹼(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺直接自以二鹽酸鹽形式投與之化合物1產生。在第二情況下，游離鹼(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺經由自以反丁烯二酸鹽形式投與之化合物1之前藥的活體內轉化產生。與投與二鹽酸鹽形式之(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺時相比，投與反丁烯二酸鹽形式之(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥時癲癇發作之NOEL較高。

表4

投與之治療	狗之癲癇發作NOEL 化合物1 C _{max} (投與劑量)*	狗之癲癇發作LOEL 化合物1 C _{max} (投與劑量)*
化合物1，二鹽酸鹽形式	3-6 μM (10 mg/kg)	6-8 μM (20 mg/kg)
化合物1之前藥，反丁烯二酸鹽形式	10 μM (20 mg/kg)	20-36 μM (60 mg/kg)

*所有投與劑量(括號內)反映游離鹼濃度。

實例17

如圖1a及圖1b中所說明，此實例說明增加劑量之(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥(實例5)在人類腸液中產生小於按比例增加之濃度的(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺。因此，相對於直接投與(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺(尋求其用於藥物濫用)，難以自投與(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥獲得高濃度的(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺。在不希望受限於理論之情況下，主要由DPPIV裂解(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之前藥(其中R1為)。存在DPPIV之內源及/或外源調節可能影響前藥向(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之轉化。

(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥之儲備溶液(0.33 mmol/L、1 mmol/L、3 mmol/L及6 mmol/L)藉由將一定體積(8.25 μL、25 μL、75

μL 及150 μL) 20 mmol/L溶解於DMSO中之(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥之溶液添加至FaSSiF-v2 (491.75 μL 、475 μL 、425 μL 及350 μL)中來製備。隨後，將10 μL (S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥儲備溶液添加至玻璃瓶中之上清液(90 μL HIF)中，混合1分鐘，且在LC-UV系統上注入。培育之初始濃度為33 $\mu\text{mol/L}$ 、100 $\mu\text{mol/L}$ 、300 $\mu\text{mol/L}$ 及600 $\mu\text{mol/L}$ 且在培育開始5分鐘、20分鐘、35分鐘、65分鐘及125分鐘時取樣。使用(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺 $\mu\text{mol/L}$ 之培育實驗作為標準樣品(一點校準)以測定(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之形成速率及濃度。在耦接至Waters Acquity UPLC之光電二極體陣列偵測器(所用分析波長為261 nm)上進行分析。所用管柱為BEH C-18，1.7 μm ，2.1 $\times$ 50 mm ID，保持在40 $^{\circ}\text{C}$ 下且使用0.2 μm 線上預過濾器。所用移動相由A：0.03% TFA水溶液(v/v)及B：0.03% TFA之乙腈溶液(v/v)組成。實例梯度：初始之1% B歷經7分鐘逐漸上升至95% B，接著以0.6 mL/min之流速保持95% B 0.4分鐘。藉由擬合所量測之前藥及(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺濃度與時間之曲線來測定前藥向(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之轉化速率。

實例18

與實例17之活體外觀察結果一致，大鼠之活體內研究(以下實例18)說明(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之 C_{max} 暴露如上文所述在(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥之治療劑量與超治療劑量之間轉變時以小於按比例變化之幅度增加。此等活體內研究之結果列於表5中。

每天在大致相同時間(09:26 $\pm$ 124分鐘)每天一次投與52隻雄性及52隻雌性大鼠(a)反丁烯二酸鹽形式之(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥於媒劑(0.3M葡萄糖酸，pH 3.0)中之溶液或(b)媒劑(0.3 M葡萄糖酸，pH 3.0)持續14天。以10 mL/kg之劑量體積投與劑量(30 mg/kg、100 mg/kg及300 mg/kg (S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥)。14天之

後，給藥後24小時自受約束動物之側尾靜脈收集血液樣品。使用50ul 中性Sarstedt Minivette POCT毛細管收集血液樣品。接著將血液在收集10秒內轉移至含有冰冷檸檬酸鈉之預冷卻管，手動震盪5-10次且在乾冰中冷凍。以在乾冰上冷凍狀態下將全血樣品運送至Covance Laboratories Inc.進行分析。分析樣品中(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥及(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之濃度。由Covance Laboratories Inc., Madison, Wisconsin使用該實驗室開發且驗證之LC/MS/MS分析方法進行所有分析工作。

表5說明投與大鼠治療劑量及超治療劑量(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺前藥後的毒物動態學參數。

表5

經口投與(S)-1-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯基)-N-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啶-2-甲醯胺富馬酸鹽(實例5) 14天後，大鼠中(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺之平均毒物動態學參數

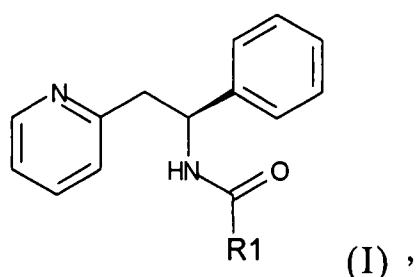
(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺-雄性(14天)			
劑量	30毫克/公斤/天 (75微克/公斤/天)	100毫克/公斤/天 (250微克/公斤/天)	300毫克/公斤/天 (750微克/公斤/天)
C _{max} (nmol/L)	9980 ± 890	20700 ± 7660	50700 ± 18700
AUC _{0-t} (nmol·hr/L)	133000 ± 11100	305000 ± 96600	784000 ± 180000
T _{max} (小時)	3.33 ± 2.52	3.00 ± 0	1.54 ± 1.27
(S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙胺-雌性(14天)			
劑量	30毫克/公斤/天 (75微克/公斤/天)	100毫克/公斤/天 (250微克/公斤/天)	300毫克/公斤/天 (750微克/公斤/天)
C _{max} (nmol/L)	11900 ± 1990	32400 ± 2750	83800 ± 8810
AUC _{0-t} (nmol·hr/L)	14600 ± 10000	402000 ± 14000	1150000 ± 319000
T _{max} (小時)	3.00 ± 0	1.67 ± 1.15	2.67 ± 2.89

【符號說明】

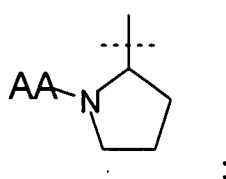
無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



其中R1為C₁₋₆烷基C(O)O(C₁₋₆烷氧基)，或



AA為肽鍵連接之天然胺基酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

異丁酸(S)-(1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)甲酯；

異丁酸2-甲基-1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)丙酯；

異丁酸2-甲基-1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)丙酯非對映異構體1；

異丁酸2-甲基-1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)丙酯非對映異構體2；

乙酸1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯；

乙酸1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯非對映異構體1；

乙酸1-((S)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯非對映異構體2；

異丁酸 1-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯；

異丁酸 1-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯非對映異構體 1；

異丁酸 1-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基胺甲醯氧基)乙酯非對映異構體 2；

(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺；

(*S*)-1-((*S*)-2,6-二胺己醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺；

(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-(1*H*-咪唑-4-基)丙醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺；

2-((*S*)-2-((*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-(4-羥基苯基)丙醯基)吡咯啉-2-甲醯胺基)-2-苯基乙基)吡啶；

2-((*S*)-2-((*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-(1*H*-吡咯-3-基)丙醯基)吡咯啉-2-甲醯胺基)-2-苯基乙基)吡啶；

(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-苯基丙醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺；或，

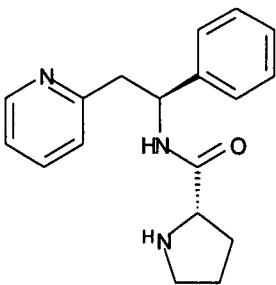
(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-4-甲基戊醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺；

或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

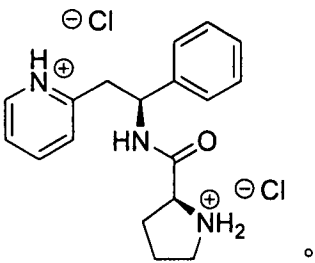
3. 一種化合物(*S*)-1-((*S*)-2-胺基-3-甲基丁醯基)-*N*-((*S*)-1-苯基-2-(吡啶-2-基)乙基)吡咯啉-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。
4. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1、2 或 3 之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。
5. 如請求項 1、2 或 3 之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

用於治療。

6. 一種如請求項1、2或3之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療抑鬱之藥物。
7. 一種如請求項1、2或3之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於治療抑鬱。
8. 如請求項6或7之用途，其中該抑鬱症為重度抑鬱症。
9. 一種治療抑鬱之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之如請求項1、2或3之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
10. 如請求項9之方法，其中該抑鬱症為重度抑鬱症。
11. 一種如請求項1、2或3之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療疼痛之藥物。
12. 一種如請求項1、2或3之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於治療疼痛。
13. 一種治療疼痛之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之如請求項1、2或3之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
14. 一種如請求項1、2或3之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療瑞特症候群(Rett Syndrome)、自殺觀念、躁鬱症、強迫症、沙林氣體中毒或癲癇狀態之藥物。
15. 一種如請求項1、2或3之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於治療瑞特症候群、自殺觀念、躁鬱症、強迫症、沙林氣體中毒或癲癇狀態。
16. 一種治療瑞特症候群、自殺觀念、躁鬱症、強迫症、沙林氣體中毒或癲癇狀態之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之如請求項1、2或3之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
17. 一種化合物2-((S)-2-苯基-2-((S)-吡咯啶-2-甲醯胺基)乙基)吡啶或其鹽



18. 一種化合物二氯化2-((S)-2-苯基-2-((S)-吡咯啉-2-鎗甲醯胺基)乙基)吡啶鎗



圖式

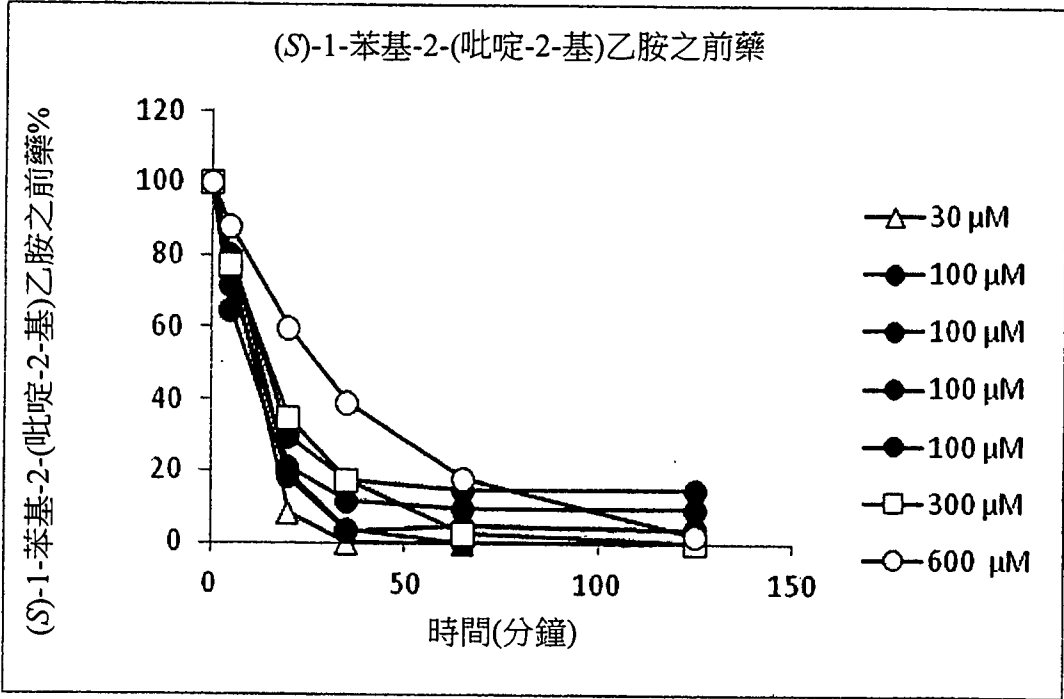


圖1a

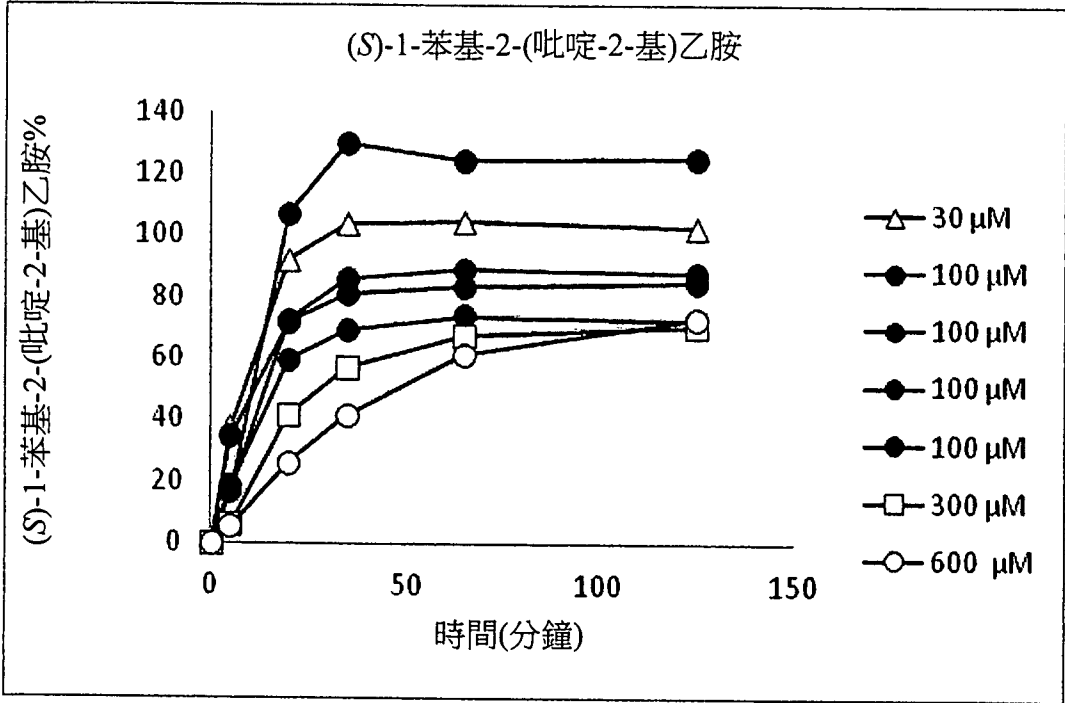


圖1b