



(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 I745716 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：108124622

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 21 日

(51)Int. Cl. : *A61K45/06 (2006.01)* *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/4015(2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61P25/08 (2006.01) *A61P25/06 (2006.01)*
A61P25/02 (2006.01)

(30)優先權：2014/01/21 美國 61/929,795
 2014/02/04 歐洲專利局 14153887.6
 2014/02/04 歐洲專利局 14153880.1
 2014/09/03 歐洲專利局 14183324.4
 2014/10/02 歐洲專利局 14187429.7
 2014/12/15 美國 62/091,668

(71)申請人：比利時商健生藥品公司(比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
 比利時

(72)發明人：克雷恩 布莱恩 KLEIN, BRIAN D (US)；拉芙瑞森 希爾德 LAVREYSEN, HILDE (BE)；派普 史帝芬 PYPE, STEFAN MARIA CHRISTIAAN (BE)；托伊曼 洛伊 TWYMAN, ROY E (US)；凡歐賽雷爾 南西 VAN OSSELAER, NANCY EULALIE SYLVAIN (BE)；懷特 史帝芬 WHITE, H. STEVEN (US)；蘇絲特斯 馬克 CEUSTERS, MARC ANDRE (BE)；西德紐蘭茲 荷西 CID-NUNEZ, JOSE MARIA (ES)；特拉班可索瑞茲 安卓斯 TRABANCO-SUAREZ, ANDRES AVELINO (ES)；伯恩 羅傑 BONE, ROGER FRANCIS (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

US 2010/0240688A1 US 2011/0237602A1

European Journal of Pharmacology, Vol.718, 2013, p.253-260。

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：6 共 120 頁

(54)名稱

含代謝性麩胺酸性受體第 2 亞型之正別構調節劑或正位激動劑之組合及其用途 (一)

(57)摘要

本發明涉及包括代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 之正別構調節劑 (“PAM”) 或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，以及突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基之組合。

The present invention relates to combinations comprising a positive allosteric modulator (“PAM”) of metabotropic glutamatergic receptor subtype 2 (“mGluR2”) or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof, or an orthosteric agonist of metabotropic glutamatergic receptor subtype 2 compound or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof, and a synaptic vesicle protein 2A (“SV2A”) ligand.

I745716

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

含代謝性麩胺酸性受體第 2 亞型之正別構調節劑或正位激動劑之組合及其用途(一)

COMBINATIONS COMPRISING POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS OR ORTHOSTERIC AGONISTS OF METABOTROPIC GLUTAMATERGIC RECEPTOR SUBTYPE 2 AND THEIR USE

【中文】

本發明涉及包括代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 之正別構調節劑 (“PAM”) 或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，以及突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基之組合。

【英文】

The present invention relates to combinations comprising a positive allosteric modulator (“PAM”) of metabotropic glutamatergic receptor subtype 2 (“mGluR2”) or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof, or an orthosteric agonist of metabotropic glutamatergic receptor subtype 2 compound or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof, and a synaptic vesicle protein 2A (“SV2A”) ligand.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【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】：無

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】(中文/英文)

含代謝性麩胺酸性受體第 2 亞型之正別構調節劑或正位激動劑之組合及其用途(一)
COMBINATIONS COMPRISING POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS OR
ORTHOSTERIC AGONISTS OF METABOTROPIC GLUTAMATERGIC
RECEPTOR SUBTYPE 2 AND THEIR USE

【技術領域】

本發明涉及包括代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 之正別構調節劑 (“PAM”) 或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 的正位 (orthosteric) 激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，以及突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基的組合。

【先前技術】

癲癇描述了一病症，其中一人由於慢性的、潛在之過程具有反復發作。癲癇指的是一臨床現象而不是一單一疾病實體，因為癲癇有許多形式和原因。使用癲癇作為兩種或更多種無緣無故的發作之定義，癲癇之發病率預計在全世界不同人群中為大約 0.3% 至 0.5%，同時癲癇之流行率為每 1000 人有 5 至 10 人。

在評估和管理具有發作之患者中一必要步驟係確定已經發生之發作類型。區別不同類型發作之主要特徵係發作活動是部分性的 (與局灶的同義) 還是全身性的。

部分性發作係其中發作活動被限制到大腦皮層之離散區域那些。如果在發作期間意識係完全保留的，臨床表現被認為是相對簡單的，並且該發作被稱為一簡單-部分性發作。如果意識係受損的，該發作被稱為一種複雜-部分性發作。一重要的另外亞類包括開始作為部分性發作並且然後藉由皮質廣泛傳播的那些發作，其被稱為具有繼發性泛化之部分性發作。

全身發作涉及同時以兩側對稱方式之腦擴散區域。沒有或癲癇小發作之特點係意識突然、短暫的喪失而沒有失去位置之控制。非典型失神發作典型地包

括較長時間的意識喪失、較少突然發生和終止以及更顯著的運動徵候（可以包含焦點的或側向運動之特徵）。全身性強直-陣攣性大發作性癲癇發作，全身發作的主要類型的特徵為沒有預兆而突然發生。發作之起始期相通常是肌肉緊張性收縮、受損的呼吸、交感緊張的顯著增強，導致心率加快、血壓升高和瞳孔放大。在 10-20 s 之後，發作之強直期典型地發展成由強直性肌肉收縮的肌肉鬆弛時期的重疊產生之陣攣期。鬆弛時期漸進地增加直至發作期之最後，發作期通常持續至多 1 min。後發作期的特徵係無應答性、肌肉鬆弛和過度分泌唾液，其可引起喘鳴性呼吸和局部氣道阻塞。失張力發作之特徵為持續 1-2 s 的姿勢肌肉張力之突然喪失。意識係短暫受損，但是通常無發作後之精神錯亂。肌陣攣發作之特徵為突然，短暫肌肉收縮，其可以涉及到身體的一部分或整個身體。

突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 在局部和全身性癲癇的模型中已經被認定為廣譜抗驚厥藥的靶標。在動物模型和人類組織中進行的研究表明 SV2A 之表達變化涉及癲癇(對於綜述參見例如:(a) 曼多薩-托雷夫蘭卡(Mendoza-Torreblanca) 等“突觸囊泡蛋白 2A：在突觸功能中基本事實和作用”《歐洲神經科學雜誌》(European Journal of Neuroscience) 2013, 第 1-11 頁;(b) 明斯基(Kaminski) RM 等“靶向 SV2A 用於抗癲癇藥物的發現”(“Targeting SV2A for Discovery of Antiepileptic Drugs”)於：諾貝爾(Noebels) JL, 阿沃裡(Avoli) M, 羅格瓦斯基(Rogawski) MA 等, 編者. 賈斯帕癲癇的基本機制(Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies) [網路版], 第 4 版, 貝塞斯達(馬里蘭州): 國家生物技術資訊中心(美國); 2012. 可獲得於: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98183/>)。

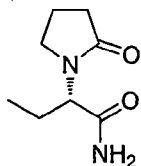
SV2A 之確切作用尚不清楚，但研究表明 SV2A 表達之改變影響突觸功能(諾瓦克(Nowack) 等, “左乙拉西坦逆轉 SV2A 的過量表達產生的突觸虧缺”(“Levetiracetam reverses synaptic deficits produced by overexpression of SV2A”)《公共科學圖書館期刊》(PLoS One) 2011, 第 6 卷(12), e29560)。它還表明，SV2A 係胞外分泌之關鍵參與者並且參與神經傳遞(克勞德(Crowder) 等“小鼠異常神經傳遞缺失的突觸囊泡蛋白 2A (SV2A)” (“Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A)”)《美國國家科學院院刊》(Proc Nat Acad Sci USA) 1999, 96, 第 15268-15273 頁) 並且基因敲除小鼠之研究表明 SV2A 缺失導致穀胺酸能和胺基丁酸能神經傳遞之間之失衡(文卡特桑

(Venkatesan) 等“興奮性和抑制性之間改變之平衡從 SV2A-缺陷的 (但不是 SV2B-缺陷的) 小鼠輸入到 CA 錐體神經元” (“Altered balance between excitatory and inhibitory inputs onto CA pyramidal neurons from SV2A-deficient but not SV2B-deficient mice”) 《神經科學研究雜誌》(J Neurosci Res) 2012, 90, 第 2317-2327 頁)。SV2A 的減少表達可以是發作活動的結果並且可以參與癲癇的進展 (萬 弗利特 (van Vliet) 等“在癲癇發生和慢性癲癇期間, 左乙拉西坦的結合位點突觸囊泡蛋白 2A 之減少表達” (“Decreased expression of synaptic vesicle protein 2A, the binding site for levetiracetam, during epileptogenesis and chronic epilepsy”) 《癲癇》(Epilepsia) 2009, 50, 第 422-433 頁; 馮 (Feng) 等“在頑固性癲癇患者的前顳皮層中突觸囊泡蛋白 2A 之下調” (“Down-regulation of synaptic vesicle protein 2A in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy”) 《分子神經科學雜誌》(J Mol Neurosci) 2009, 39, 第 354-359 頁; 土爾雲 (Toering) 等“突觸囊泡蛋白 2A 在局灶性皮質發育不良和 TSC-皮質結節中之表達模式” (“Expression patterns of synaptic vesicle protein 2A in focal cortical dysplasia and TSC-cortical tubers”) 《癲癇》(Epilepsia) 2009, 50, 第 1409-1418 頁) 和腦部腫瘤患者中癲癇發生 (德格魯特 (de Groot) 等“突觸囊泡蛋白 2A 在癲癇-相關的腦腫瘤中和瘤旁皮質的表達” (“Expression of synaptic vesicle protein 2A in epilepsy-associated brain tumors and in the peritumoral cortex”) 《神經腫瘤》(Neuro-Oncology) 2010, 12, 第 265-273 頁)。

SV2A 配位基包括左乙拉西坦 (林奇 (Lynch) 等“突觸囊泡蛋白 SV2A 係抗癲癇藥左乙拉西坦之結合位點” (“The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam”) 《美國國家科學院院刊》(Proc Nat Acad Sci USA) 2004, 第 101 卷, 第 9861-9866 頁)、布瓦西坦和塞曲西坦 (卡明斯基 (Kaminski) RM 等“靶向 SV2A 用於抗癲癇藥物的發現” (“Targeting SV2A for Discovery of Antiepileptic Drugs”) 於: 諾貝爾 (Noebels) JL, 阿沃裡 (Avoli) M, 羅格瓦斯基 (Rogawski) MA 等, 編者, 斯帕癲癇之基本機制 (Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies) [網路版], 第 4 版, 貝塞斯達 (馬里蘭州): 國家生物技術資訊中心 (美國); 2012。可獲得於: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98183/>; 諾瓦克 (Nowack) 等“左乙拉西

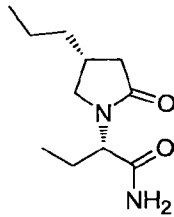
坦逆轉 SV2A 之過量表達產生的突觸虧缺” (“Levetiracetam reverses synaptic deficits produced by overexpression of SV2A”)《公共科學圖書館期刊》(PLoS One) 2011, 第 6 卷 (2), e29560)。

左乙拉西坦 ((-)-(S)- α -乙基-2-側氧-1-吡咯啉乙醯胺或(S)-2-(2-側氧吡咯啉-1-基)丁醯胺)



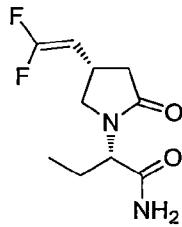
係一抗癲癇藥。它在傳統急性模型中沒有顯示出活性 (最大電休克和戊四唑發作測試)但是被發現在慢性癲癇模型中和在全身型癲癇的遺傳模型中有效。它相對於其他抗癲癇藥物已經顯示一高安全係數 (克利特加德 (Klitgaard) “左乙拉西坦：一新型抗癲癇藥物的臨床資料” (“Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs”)《癲癇》(Epilepsia) 2001, 42 (增補 4), 第 13-18 頁)。它以商標左乙拉西坦® (Keppra®) 商品化, 以片劑、以口服溶液及被製成一用於注射的溶液之濃縮物可獲得。Keppra®在歐洲已經被批准在治療具有或不具有繼發性泛化之部分性開始之發作中作為具有新診斷癲癇的 16 歲患者之單一療法, 以及作為一輔助療法用於與其他抗癲癇藥在治療以下項中使用: 1 個月年齡患者的具有或不具有泛化的部分性開始之發作; 具有青少年肌陣攣癲癇的 12 歲患者之肌陣攣性發作; 和具有特發性全身性癲癇的 12 歲患者之原發性全身性強直-陣攣性癲癇發作 (www.ema.europa.eu)。Keppra®在美國也被批准作為一輔助療法用於治療 1 個月年齡患者的部分性開始之發作; 具有青少年肌陣攣癲癇的 12 歲及以上患者之肌陣攣性發作; 以及具有特發性全身性癲癇的 6 歲及以上患者之原發性全身性強直-陣攣性癲癇發作。Keppra XR®, 作為延長釋放之片劑可獲得, 已經在美國被批准用於輔助治療具有癲癇的 16 歲及以上患者的部分性開始之發作 (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>)。

布瓦西坦 (左乙拉西坦的 4-正丙基類似物, (2S)-2-[(4R)-側氧-4-丙基-吡咯啉-1-基]丁醯胺)



係處在臨床試驗中並且在部分性開始的發作和皰疹後神經痛中作為單一療法以及以及在難治性部分性開始之發作、在青少年和成年人中之翁-倫 (Unverricht-Lundborg) 疾病中以及在光敏性癲癇中作為輔助療法而被研究 (www.clinicaltrials.gov)。

塞曲西坦 (Seletracetam) ((2S)-2-[(4S)-4-(2,2-二氟乙基)-2-側氧-吡咯啉-1-基]丁醯胺)



NH₂ 已經在臨床試驗中測試。

用於製備這三種化合物之方法在文獻中是已知的。例如，用於製備左乙拉西坦之方法被揭露於例如 EP 0 162 036 和 GB 2 225 322。用於製備布瓦西坦之方法被揭露於例如 WO 01/62726。用於製備塞曲西坦之方法例如從 WO 2005/121082 中可知。用於製備這三種化合物之可替代方法被揭露於 EP 1806339。

抗癲癇藥已經發現在包括神經性疼痛、偏頭痛、特發性震顫、焦慮、精神分裂症和雙相情感障礙的神經病學障礙和精神病學障礙中是有用的 (Landmarck“在非-癲癇障礙中的抗癲癇藥，作用機制與臨床療效之間之關係” (“Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders. Relations between mechanisms of action and clinical efficacy”) 《中樞神經系統藥物》(CNS Drugs) 2008, 第 22 卷 (1), 第 27-47 頁; 卡拉佈雷西 (Calabresi) 等“在偏頭痛中的抗癲癇藥：從臨床方面到細胞機制” (“Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms”) 《藥理科學趨勢》(Trends in Pharmacological Sciences 2007), 第 28 卷 (4), 第 188-195 頁; 羅格瓦斯基 (Rogawski) 和羅旭德 (Löscher) “用於治療非癲癇病症的抗癲癇藥之神經生物學” (“The neurobiology of antiepileptic

drugs for the treatment of nonepileptic conditions”)《自然醫學》(Nat Med) 2004, 第 10 卷, 第 685-692 頁)。

左乙拉西坦已經被發現在一系列包括以下項的神經精神紊亂中有效的或潛在有效：情感障礙 (Muralidharan 和 Bhagwagar“左乙拉西坦在情感障礙中之可能性：初評”(“Potential of levetiracetam in mood disorders: a preliminary review”)《中樞神經系統藥物》(CNS Drugs) 2006, 第 20 卷, 第 969-979 頁; 穆拉 (Mula) 等“抗癲癇藥在焦慮障礙中的作用：證據的關鍵評審”(“The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence”)《臨床精神藥理學雜誌》(J Clin Psychopharmacol) 2007, 第 27 卷, 第 263-272 頁)、焦慮障礙 (Kinrys 等“左乙拉西坦作為用於難治性焦慮障礙的輔助療法”(“The effect of levetiracetam on essential tremor”)《臨床精神病學雜誌》(J Clin Psychiatry) 2007, 第 68 卷, 第 1010-1013 頁; Zhang 等“左乙拉西坦在社交恐怖症：一安慰劑對照中的初步研究”(“Levetiracetam in social phobia: a placebo controlled pilot study”)《精神藥理學雜誌》(J Psychopharmacol) 2005, 第 19 卷, 第 551-553 頁; Kinrys 等“左乙拉西坦用於治療-難治的創傷後應激障礙”(“Levetiracetam for treatment-refractory posttraumatic stress disorder”)《臨床精神病學雜誌》(J Clin Psychiatry) 2006, 第 67 卷, 第 211-214 頁)、疼痛 (Enggaard 等“左乙拉西坦在人類疼痛模型實驗的具體影響”(“Levetiracetam for treatment-refractory posttraumatic stress disorder”)《歐洲疼痛雜誌》(Eur J Pain) 2006, 第 10 卷, 第 193-198; Dunteman“左乙拉西坦在腫瘤叢病中作為輔助鎮痛劑：病例系列和評論”(“Levetiracetam as an adjunctive analgesic in neoplastic plexopathies: case series and commentary”)《疼痛姑息治療藥物療法雜誌》(J Pain Palliative Care Pharmacother) 2005, 第 19 卷, 第 35-43 頁; 普賴斯 (Price) “左乙拉西坦在治療神經性疼痛中：三種病例研究”(“Levetiracetam in the treatment of neuropathic pain: three case studies”)《臨床疼痛雜誌》(Clin J Pain) 2004, 第 20 卷, 第 33-36 頁)、運動障礙 (Bushara 等“左乙拉西坦在特發性震顫上的效果”(“The effect of levetiracetam on essential tremor”)《神經學》(Neurology) 2005, 第 64 卷, 第 1078-1080 頁; McGavin 等“左乙拉西坦作為一治療用於遲發性運動障礙：一病例報告”(“Levetiracetam as a treatment for tardive dyskinesia: a case report”)《神

經學》(Neurology) 2003, 第 61 卷, 第 419 頁; 伍茲 (Woods) 等“左乙拉西坦對遲發性運動障礙的影響: 隨機、雙盲、安慰劑對照的研究”(“Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study”)《臨床精神病學雜誌》(J Clin Psychiatry) 2008, 第 69 卷, 第 546-554 頁; 夫科維奇 (Zivkovic) 等“用左乙拉西坦治療移植患者中遲發性運動障礙”(“Treatment of tardive dyskinesia with levetiracetam in a transplant patient”)《斯堪的納維亞神經病學學報》(Acta Neurol Scand) 2008, 第 117 卷, 第 351-353 頁; 斯特裡亞諾 (Striano) 等“缺血後福爾摩斯震顫中對左乙拉西坦顯著應答”(“Dramatic response to levetiracetam in post-ischaemic Holmes’ tremor”)《神經病學、神經外科學和精神病學雜誌》(J Neurol Neurosurg Psychiatry) 2007, 第 78 卷, 第 438-439 頁) 並且它疑似在認知功能中顯示潛在的有利影響 (Piazzini 等“左乙拉西坦: 在具有部分癲癇患者中改善注意力和口語流利”(“Levetiracetam: An improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy”)《癲癇研究》(Epilepsy Research) 2006, 第 68 卷, 第 181-188 頁; 德格魯特 (de Groot) 等“左乙拉西坦提高中高文件神經膠質瘤患者中之口頭記憶”《神經腫瘤》(Neuro-Oncology) 2013, 第 15 (2), 第 216-223; 巴克 (Bakker) 等“海馬多動症的減少改善遺忘型輕度認知缺損中的認知”(“Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment”)《神經元》(Neuron) 2012, 第 74 卷, 第 467-474 頁; 關於綜述: Eddy 等“抗癲癇藥之認知影響”《神經障礙治療進展》(Ther Adv Neurol Disord 2011), 第 4 卷 (6), 第 385-407 頁並且參考文獻在此引用; Wheless“左乙拉西坦治療兒童癲癇”《神經精神性疾病與治療》(Neuropsychiatric Disease and Treatment) 2007, 第 3 卷 (4), 第 409-421 頁), 以及行為之癡呆症狀 (都勒 (Dolder) 和 Nealy“新的抗驚厥藥物在癡呆患者中之療效和安全性”(“The efficacy and safety of newer anticonvulsants in patients with dementia”)《藥物時效》(Drugs Aging) 2012, 第 29 卷 (8), 第 627-637 頁)。動物數據和一些初步臨床試驗表明左乙拉西坦可以具有抑制創傷後癲癇 (諸如歸因於癲癇持續狀態、創傷性腦損傷和缺血性中風的那些) 之潛力, 並且它似乎具有神經保護作用。左乙拉西坦緩解癲癇發生或認知功能障礙的潛力還有待藉由結論性的動物和臨床研究來確定的(對於綜述:

Löscher 和 Brandt“預防或修飾後腦損失之癲癇發生：實驗方法和轉化研究和轉化研究”(“Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research”)《藥理學評論》(Pharmacol Rev) 2010, 第 62 卷, 668-700; Shetty“左乙拉西坦作為一抗癲癇持續狀態、創傷性腦損傷和中風的神經藥物之前景”(“Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury and stroke”)《神經內分泌學前沿》(Front. Neur.) 2013, 4:172. Doi: 10.3389/fneur.2013.00172), 雖然它已經在小鼠和大鼠激發模型中顯示抗癲癇活性。還顯示左乙拉西坦抑制穀胺酸釋放 (Lee 等“左乙拉西坦在齒狀回的顆粒細胞上藉由突觸前 P/Q-型鈣通道抑制穀胺酸傳輸”(“Levetiracetam inhibits glutamate transmission through presynaptic P/Q-type calcium channels on the granule cells of the dentate gyrus”)《英國藥理學雜誌》(British Journal of Pharmacology) 2009, 第 158 卷, 第 1753-1762 頁)。

已經發現塞曲西坦和布瓦西坦在 dt^{sz} 突變倉鼠模型中降低肌張力障礙之嚴重性並且可以幫助一些遭受運動障礙的和張力運動障礙的病人(哈曼(Hamann)等“布瓦西坦和塞曲西坦(兩種新型 SV2A 配位基)在 dt^{sz} 突變倉鼠中改善陣發性肌張力障礙”(“Brivaracetam and seletracetam, two new SV2A ligands, improve paroxysmal dystonia in the dt^{sz} mutant hamster”)《歐洲藥理學雜誌》(European Journal of Pharmacology) 2008, 第 601 卷, 第 99-102 頁)。

mGluR2 的正別構調節劑最近已經作為有前途之新穎治療方法出現, 用於治療 CNS 紊亂(包括癲癇)並且一些 mGluR2 PAM 目前正在進行臨床試驗用於治療精神分裂症、焦慮抑鬱(www.clinicaltrials.gov, 參見例如: Addex 療法公司 (Addex Therapeutics) 和楊森製藥公司 (Janssen Pharmaceuticals, Inc.) 的 JNJ-40411813/ADX71149)。抑制穀胺酸能傳遞的藥物可以在治療癲癇中有效的最初建議來自混合 mGlu2/3 受體激動劑的急性非臨床研究 (Moldrich 等“穀胺酸代謝型受體作為用於癲癇藥物療法的靶點”(“Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy”)《歐洲藥理學雜誌》(Eur J Pharmacol.) 2003, 第 476 卷, 第 3-16 頁)。LY379268 和 LY389795 (兩種 mGlu2/3 受體激動劑) 被發現直到產生運動損傷之劑量也無效於阻斷 MES 發作, 但是被發現以劑量依賴方式在 6 Hz 模型中有效 (Barton 等“比較在 6 Hz 和最大電休克發作模型中穀

胺酸受體調節劑的作用” (“Comparison of the effect of glutamate receptor modulators in the 6 Hz and maximal electroshock seizure models”)《癲癇研究》(Epilepsy Research) 2003, 第 56 卷, 第 17-26 頁)。在長期毒理學研究中, 持續給予 mGlu2/3 激動劑矛盾地誘導發作活動 (Dunayevich 等“mGlu2/3 激動劑在治療廣泛性焦慮障礙中的療效和耐受性”(“Efficacy and tolerability of an mGlu2/3 agonist in the treatment of generalized anxiety disorder”)《神經藥理學》(Neuropsychopharmacology), 2008, 第 33 卷 (7), 第 1603-10 頁)。這個矛盾效果可能與在受體系統的敏感性中激動劑-誘導的變化有關 (快速耐受), 但然而在癲癇的臨床前模型中沒有被報導。相比之下, 正別構調節劑調節持續之神經傳遞, 但是不直接刺激, 從而減少快速耐受的風險。

在發作活動前, 細胞外穀胺酸增加在人類海馬中被測量, 並且該增加在癲癇活動期間是持續的 (迪蘭 (During) 和斯賓塞 (Spencer) “細胞外的海馬穀胺酸和在有意識的人類腦中的自發性癲癇發作” (“Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain”)《柳葉刀》(Lancet) 1993, 第 341 卷 (8861), 第 1607-10 頁), 由此支持以下想法: 穀胺酸水平之減少可能在癲癇之治療中有益處。事實上, 在發作活動期間穀胺酸水平增加至潛在毒害神經的水平。發作活動導致人類腦漸進性結構損傷, 包括在穀胺酸代謝中另外的異常 (Petroff 等“在人類海馬癲癇中穀胺酸-穀胺醯胺循環” (“Glutamate-glutamine cycling in the epileptic human hippocampus”)《癲癇》(Epilepsia) 2002, 第 43 卷 (7), 第 703-10 頁)。因此, an mGluR2 正別構調節劑或 mGluR2 正位激動劑有望針對發作-誘導的神經損傷進行保護。

WO 2009/033704 和 WO 2010/130424 揭露了 mGluR2 正別構調節劑、其用途以及用於合成該等化合物之方法。WO 1997/18199 和 WO 2003/104217 揭露了興奮性胺基酸受體調節化合物, 其後來被證明具有 mGlu2/3 正位激動劑活性 (參見例如 Rorick-Kehn 等 (2007)《藥理學和實驗治療學雜誌》(The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics) 第 321 卷, 第 1 期, 第 308-317 頁), 其他的科學和專利文獻揭露另外的具有 mGlu2/3 正位激動劑活性化合物之例子, 並且 WO 2008/150233 揭露了有 mGluR2 別構啟動劑活性之化合物。

目前可獲得的抗癲癇藥不只影響穀胺酸能傳遞。它們的作用機制係普遍概

念化為改變興奮性（穀胺酸-介導的）和抑制性（GABA-介導的）傳遞之間之平衡（約翰南森 蘭德馬克（Johannessen Landmark）“在非-癲癇障礙中的抗癲癇藥：作用機制與臨床療效之間的關係”（“Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy”）《中樞神經系統藥物》（CNS Drugs）2008，第 22 卷（1），第 27-47 頁）。

在 SV2A 配位基的使用中的一重要限制因素係耐受性和副作用。例如左乙拉西坦的有效劑量對於為部分性開始的發作係以 1000 mg、2000 mg 和 3000 mg 給予，如每日兩次給出。對於左乙拉西坦報導的副作用包括攻擊性或憤怒的行為、焦慮、改變個性、寒戰、咳嗽或聲嘶、哭泣、人格解體、腹瀉、口乾燥、興奮、發燒、一般感覺不適或疾病、頭痛、換氣過度、不規則的心跳、易怒、關節疼痛、食欲不振、背部下方或側面疼痛、精神抑鬱、肌肉疼痛、噁心、排尿疼痛或困難、偏執、情緒上快速做出反應或反應過度、快速變化的情緒、煩躁不安、顫動、顫抖、呼吸急促、嗜睡或不正常的睡意、喉嚨痛、悶或流鼻涕、出汗、失眠、異常疲勞或虛弱和嘔吐。因此，仍有需要提供一具有左乙拉西坦較低的有效劑量和更有利的副作用範圍之有效治療，用於不僅在成年人的、而且在兒科人群中治療癲癇和相關疾病。

【發明內容】

本發明涉及一組合，包括

- (a) 突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基；和
- (b) 代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 的正別構調節劑 (“PAM”) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

在一具體實施方式中，如在此所描述的本發明涉及一藥物組合，特別是一藥物組合產品，包括

- (a) 突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基；和
- (b) 代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 的正別構調節劑 (“PAM”) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物；以及

(c) 至少一種藥學上可接受之載體。

在另一個實施方式中，本發明涉及在此所描述的組合，用於用作一藥劑使用。

本發明的另一個實施方式涉及在此所描述的組合用於生產一用於治療或預防以下項的藥劑或藥用產品之用途：癲癇和相關障礙；神經性疼痛；偏頭痛或頑固頭痛和雙相障礙和相關障礙。

本發明的另一個實施方式涉及在此所描述的組合用於生產一用於神經保護作用的藥劑或藥用產品之用途。

本發明的另一個實施方式涉及在此所描述的組合用於生產一用於預防癲癇發生的藥劑或藥用產品之用途。

另一個實施方式涉及治療或預防受試者的癲癇和相關疾病；神經性疼痛；偏頭痛或頑固頭痛；和雙相障礙和相關障礙，包括向對其有需要的受試者以治療有效的量同時地或順序地給予一突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基；和代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 的正別構調節劑 (“PAM”) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物、或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，這係當 SV2A 配位基和 mGluR2 化合物一起給予時的情況。

另一個實施方式涉及在此所描述的一組合用於神經保護作用；或如在此所描述一組合用於在神經保護作用中使用。

另一個實施方式涉及如在此所描述的一組合用於預防癲癇發生；或如在此所描述的一組合用於在預防癲癇發生中使用。

在另一個實施方式中本發明涉及一治療或預防患者中的癲癇和相關障礙；神經性疼痛；偏頭痛或頑固頭痛；雙相障礙和相關障礙的方法，包括給予以下項的固定劑量組合

(a) 突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基；和

(b) 代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 的正別構調節劑 (“PAM”) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，

以治療有效之量給予；這係當 SV2A 配位基和 mGluR2 化合物一起給予時

的情況。

在另一個實施方式中本發明涉及一用如在此所定義的組合之神經保護方法。

在另一個實施方式中本發明涉及一用如在此所定義的組合來抗癲癇發生之方法。

另一個實施方式涉及一用於治療或預防以下項之方法：癲癇和相關障礙；神經性疼痛；偏頭痛或頑固頭痛；雙相障礙和相關障礙，所述方法包括給予一治療有效量的組合或一組合產品，其包括

(a) 突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基；和

(b) 代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 的正別構調節劑 (“PAM”) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，

給予至對其有需要的受試者，諸如溫血動物，特別是人。

一另外的實施方式涉及一神經保護方法，所述方法包括給予一治療有效量的組合或組合產品，其包括

(a) 突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基；和

(b) 代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 的正別構調節劑 (“PAM”) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，

給予至對其有需要的受試者，諸如溫血動物，特別是人。

一另外的實施方式涉及一抗癲癇發生之方法，所述方法包括給予一治療有效量的組合或組合產品，其包括

(a) 突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基；和

(b) 代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 的正別構調節劑 (“PAM”) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，

給予至對其有需要的受試者，諸如溫血動物，特別是人。

在另外的實施方式中，本發明涉及一藥用產品或一商業包（包括在此所描述的根據本發明之一組合，特別是與說明書一起），用於其在治療或預防以下項

中同時、分開或順序的使用：癲癇和相關障礙；神經性疼痛；偏頭痛或頑固頭痛；雙相性精神障礙和相關障礙。

在另外的實施方式中，本發明涉及一藥用產品或一商業包（包括在此所描述的根據本發明之一組合，特別是與說明書一起），用於其在神經保護作用中同時、分開或順序使用。

在另外的實施方式中，本發明涉及一藥用產品或一商業包裝，其包括做在此所描述的根據本發明之一組合，特別是與說明書一起，用於其在抗癲癇發生中同時、分開或順序使用。

在另一個實施方式中，本發明涉及一組合，該組合包括一數量，該數量聯合地在治療上有效針對癲癇和相關疾病；神經性疼痛；偏頭痛或抗頭痛；雙相障礙和相關障礙的數量；其中該組合包括

(a) 突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基；和

(b) 代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 的正別構調節劑 (“PAM”) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物；以及至少一藥學上可接受之載體。

在另一個實施方式中，本發明涉及一組合，該包括一數量，該數量作為神經保護劑聯合地在治療上有效，其中該組合包括

(a) 突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基；和

(b) 代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 的正別構調節劑 (“PAM”) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物；以及至少一種藥學上可接受之載體。

在另一個實施方式中，本發明涉及一種組合，該組合包括一數量，該數量在預防癲癇發生方面聯合地在治療上有效，其中該組合包括

(a) 突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基；和

(b) 代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 之正別構調節劑 (“PAM”) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物；以及至少一藥學上可接受

之載體。

在另一個實施方式中，本發明涉及以下項之用途

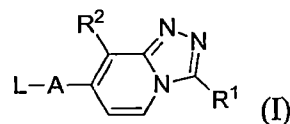
(a) 突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基；和

(b) 代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 的正別構調節劑 (“PAM”) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，

該用途係用於製備根據本發明之組合產品。

本發明的組合的 (b) 組分一般在此稱為“mGluR2 化合物”或“mGluR2 PAM/激動劑化合物”、或“mGluR2/mGluR2 正位激動劑化合物之正別構調節劑”，意思係該等化合物在代謝型穀胺酸能受體亞型 2 上具有主要的活性，並且是特別選自代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正別構調節劑 (PAMs) 和代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑。熟練人員將對 mGluR2 和 mGluR3 的大的同源性熟悉，由於其一些 mGluR2 正位激動劑還顯示作為 mGluR3 正位激動劑的活性。此類係例如(-)-(1R,4S,5S,6S)-4-胺基-2-磺醯基二環[3.1.0]-己烷-4,6-二羧酸（還被稱為 LY-404,039 [CAS 635318-11-5]）的情況，其具有 $K_i = 149 \text{ nM}$ (mGlu2 受體) 以及 $K_i = 92 \text{ nM}$ (mGlu3 受體)、對 mGlu2 和 mGlu3 比 mGlu4a、-6、-7a 和 -8a 有 100 倍選擇性，並且在 mGlu1a 和 mGlu5a 上無活性 (Rorick-Kehn 等 (2007) 《藥理學和實驗治療學雜誌》 (The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics) 第 321 卷，第 1 期，第 308-317 頁)。因此，術語“mGluR2 化合物”或“mGluR2 PAM/激動劑化合物”、或“mGluR2/mGluR2 正位激動劑化合物的正別構調節劑”不排除在體外或在體內顯示其他另外的次要活性之化合物。

本發明之組合的 mGluR2 PAM 化合物特別選自揭露於 WO 2010/130424 中的那些。所述揭露於 WO 2010/130424 的化合物之具體亞組可以藉由以下化學式 (I) 來定義



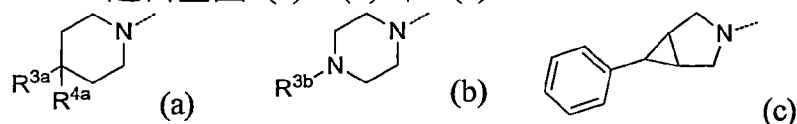
或其一立體異構形式；其中

R^1 選自由以下各項組成之群組：(C₃₋₇ 環烷基)C₁₋₃ 烷基-、單鹵代-或多鹵代 C₁₋₄ 烷基、和(C₁₋₄ 烷基)-O-(C₁₋₄ 烷基)；

R^2 係鹵素或多鹵代 C_{1-4} 烷基；

A 係共價鍵或 $-CH_2-$ ；

L 選自基團 (a)、(b) 和 (c)：

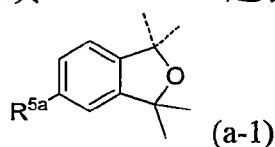


其中

R^{3a} 選自未被取代的苯基或被 1 或 2 個鹵素取代基取代的苯基；

R^{4a} 選自下組：氫、 C_{1-3} 烷基和鹵素；

或 $R^{3a}-C-R^{4a}$ 一起表示一具有化學式 (a-1) 之基團



其中 R^{5a} 係氫或鹵素；

R^{3b} 選自下組：被 1 或 2 個鹵素取代基取代的苯基、被 1 或 2 個鹵素取代基取代的吡啶基、未被取代的嘧啶基及被 1 或 2 個 C_{1-3} 烷氧基取代基取代的嘧啶基；

或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

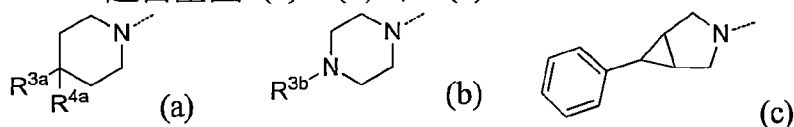
因此，根據本發明之一具體實施方式，代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 化合物的正別構調節劑 (“PAM”) 係如在此所定義的具有化學式 (I) 之化合物。

在一具體實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係如在此所定義的，其中 R^1 選自由以下各項組成之群組：環丙基甲基-、2,2,2-三氟乙基-、和 CH_3-O-CH_2- ；

R^2 係氯或 CF_3 ；

A 係共價鍵或 $-CH_2-$ ；

L 選自基團 (a)、(b) 和 (c)：

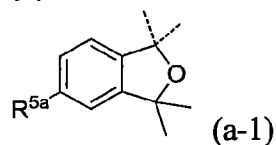


其中

R^{3a} 選自未被取代的苯基或被 1 或 2 個氟取代基取代的苯基；

R^{4a} 選自下組：氫、甲基和氟；

或 $R^{3a}-C-R^{4a}$ 一起表示一具有化學式 (a-1) 之基團。



其中 R^{5a} 係氫或氟；

R^{3b} 選自下組：被 1 或 2 個氟取代基取代的苯基、被 1 或 2 個氟取代基取代的吡啶基、未被取代的嘧啶基和被 1 或 2 個甲氧基取代基取代的嘧啶基；

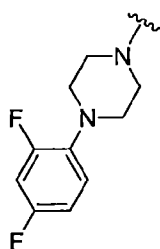
或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

在一個具體實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物係如在此所定義的，其中

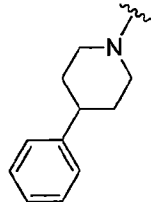
(i) 當 A 係 CH_2 ；並且 R^2 係三氟甲基時；則

R^1 係環丙基甲基-；並且

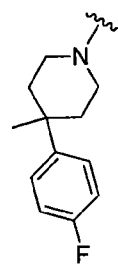
L 選自



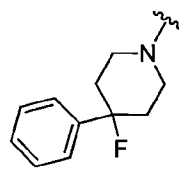
(L-a)；



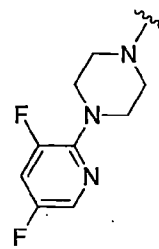
(L-b)；



(L-c)；



(L-d)；和

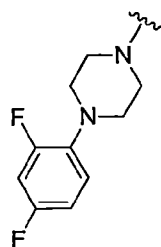


(L-e)；

(ii) 當 A 係 CH_2 ；並且 R_2 係氫時；則

R^1 係環丙基甲基-；並且

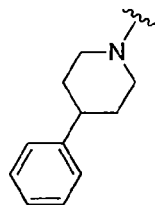
L 係



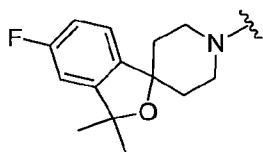
(L-a)；

(iii) 當 A 係一共價鍵；並且 R² 係三氟甲基時；則
R¹ 係環丙基甲基；並且

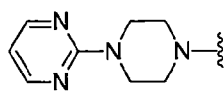
L 選自



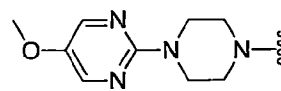
(L-b) ;



(L-e) ;



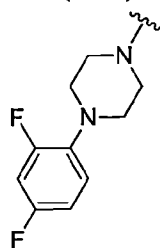
(L-f) ; 和



(L-g) ;

(iv) 當 A 係一共價鍵並且 R² 係 Cl 時；則

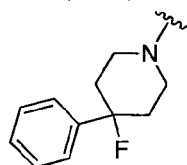
(iv-a) R¹ 係環丙基甲基並且 L 係



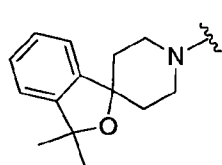
(L-a) ;

或

(iv-b) R¹ 係 2,2,2-三氟乙基並且 L 選自



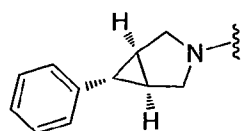
(L-d) ; 和



(L-h) ;

(v) 當 A 係 CH₂ 並且 R¹ 係 -CH₂-O-CH₃ 時；則

R² 係 -CF₃ 並且 L 係



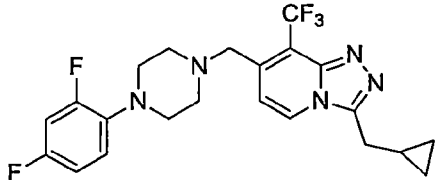
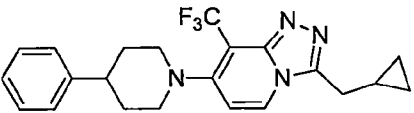
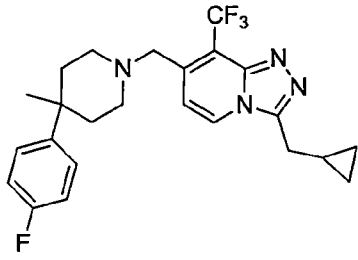
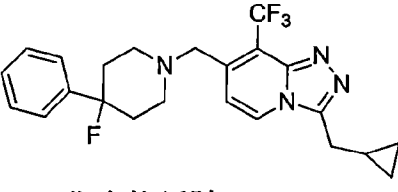
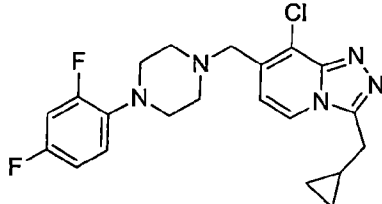
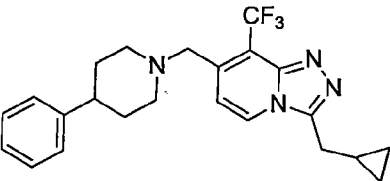
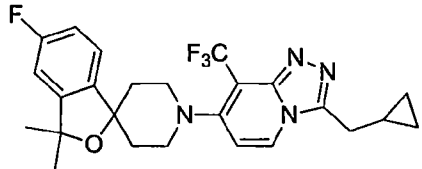
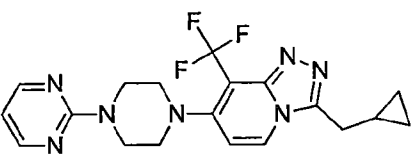
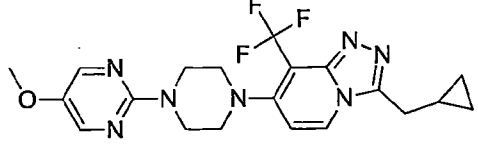
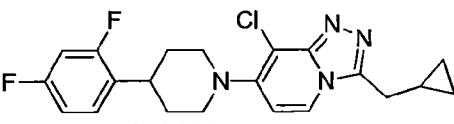
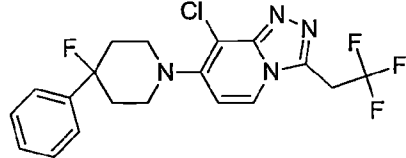
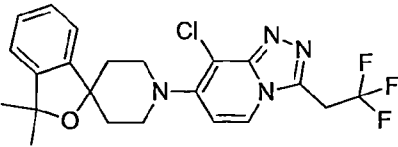
rac-(2α, 3α, 3α)

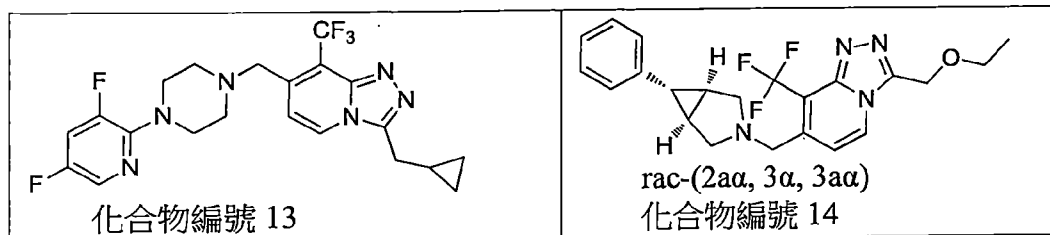
(L-i) ;

或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

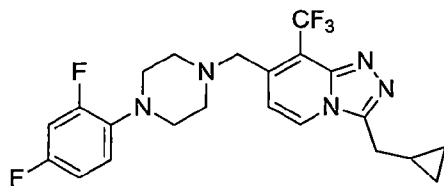
具有化學式 (I) 之化合物被揭露於 WO 2010/130424 並且可以根據在此所描述之方法製備，其全部內容藉由引用結合在此。

具有化學式 (I) 的具體化合物包括

| | |
|--|---|
|  <p>化合物編號 1；或其鹽酸鹽（化合物編號 1a）</p> |  <p>化合物編號 2；或其鹽酸鹽（.HCl）（化合物編號 2a）</p> |
|  <p>化合物編號 3</p> |  <p>化合物編號 4</p> |
|  <p>化合物編號 5</p> |  <p>化合物編號 6；或其鹽酸鹽（化合物編號 6a）</p> |
|  <p>化合物編號 7</p> |  <p>化合物編號 8</p> |
|  <p>化合物編號 9</p> |  <p>化合物編號 10</p> |
|  <p>化合物編號 11</p> |  <p>化合物編號 12</p> |

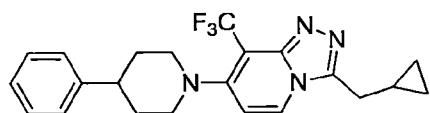


在本發明的一實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係



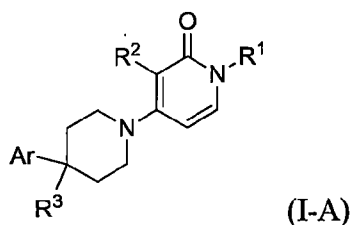
化合物編號 1；或其藥學上可接受之鹽，較佳的是其鹽酸鹽。

在本發明另外的實施方式中，該具有化學式 (I) 之化合物係



化合物編號 2；或其藥學上可接受之鹽，較佳的是其鹽酸鹽 (.HCl)。

本發明的組合的 mGluR2 PAM 化合物還特別選自揭露於 WO 2009/033704 中的那些。所述揭露於 WO 2009/033704 中的化合物可以藉由以下化學式 (I-A) 來定義



及其立體化學異構形式，其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基；或被 C_{3-7} 環烷基取代的 C_{1-3} 烷基、苯基、或被鹵素取代的苯基、三氟甲基或三氟甲氧基；

R^2 係鹵素、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基或環丙基；

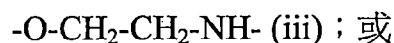
R^3 係氫、氟、羥基、羥基 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷氧基、氟 C_{1-3} 烷基、氟 C_{1-3} 烷氧基或氰基；並且

Ar 係未被取代的苯基；或被 n 個基團 R^4 取代的苯基，其中 n 係 1、2 或 3；

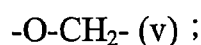
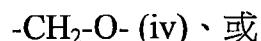
R^4 選自由以下各項組成之群組：氫、鹵素、 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷基、多鹵

代 C₁₋₃ 烷基、氰基、羥基、胺基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、多
 鹵代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基羰基、單-和二(C₁₋₃ 烷基)胺基、以及咪啉基；或

兩個鄰近的 R⁴ 基團一起形成具有以下化學式的二價基團



R³ 和處於鄰位的 R⁴ 基團一起形成具有以下化學式之二價基團



以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

在一具體實施方式中，具有化學式 (I-A) 之化合物係如在此所定義的，其
 中

R¹ 係 C₁₋₆ 烷基；或被 C₃₋₇ 環烷基取代的 C₁₋₃ 烷基、苯基、或被鹵素取代的
 苯基、三氟甲基或三氟甲氧基；

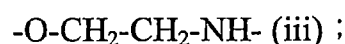
R² 係鹵素、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基或環丙基；

R³ 係氫、氟、羥基、羥基 C₁₋₃ 烷基、羥基 C₁₋₃ 烷氧基、氟 C₁₋₃ 烷基、氟 C₁₋₃
 烷氧基或氰基；並且

Ar 係未被取代的苯基、或被 n 個基團 R⁴ 取代的苯基，其中 n 係 1、2 或 3；

R⁴ 選自由以下各項組成之群組：氫、鹵素、C₁₋₃ 烷基、羥基 C₁₋₃ 烷基、多鹵
 代 C₁₋₃ 烷基、氰基、羥基、胺基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、多
 鹵代 C₁₋₃ 烷氧基；C₁₋₃ 烷基羰基、單-和二(C₁₋₃ 烷基)胺基、以及咪啉基；或

兩個鄰近的 R⁴ 基團一起形成具有以下化學式之二價基團



以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

在一具體實施方式中，具有化學式 (I-A) 之化合物係如在此所定義的，其
 中

R¹ 係 C₁₋₆ 烷基；或被 C₃₋₇ 環烷基取代的 C₁₋₃ 烷基、苯基或被鹵素取代的苯

基、三氟甲基或三氟甲氧基；

R^2 係鹵素、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基或環丙基；

R^3 係氫、氟、羥基、羥基 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷氧基、氟 C_{1-3} 烷基、氟 C_{1-3} 烷氧基或氰基；並且

Ar 係未被取代的苯基；

以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

在另外的實施方式中，具有化學式 (I-A) 之化合物係如在此所定義的，其中

R^1 係 1-丁基、2-甲基-1-丙基、3-甲基-1-丁基、(環丙基)甲基或 2-(環丙基)-3-乙基；

R^3 係氫、氟或氰基；並且

Ar 係未被取代的苯基；

以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

在另外的實施方式中，具有化學式 (I-A) 之化合物係如在此所定義的，其中

R^1 係 1-丁基、3-甲基-1-丁基、(環丙基)甲基或 2-(環丙基)-1-乙基；

R^2 係氯；

R^3 係氫或氟；並且

Ar 係未被取代的苯基；

以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

在另一個實施方式中，具有化學式 (I-A) 之化合物係如在此所定義的，其中

R^1 係 C_{1-6} 烷基；或被 C_{3-7} 環烷基取代的 C_{1-3} 烷基、苯基、或被鹵素取代的苯基、三氟甲基或三氟甲氧基；

R^2 係鹵素、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基或環丙基；

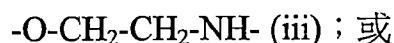
R^3 係氫、氟、羥基、羥基 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷氧基、氟 C_{1-3} 烷基、氟 C_{1-3} 烷氧基或氰基；並且

Ar 係被 n 個基團 R^4 取代的苯基，其中 n 係 1、2 或 3；

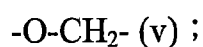
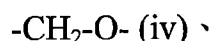
R^4 選自由以下各項組成之群組：鹵素、 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧

基、多鹵代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基羰基、單-和二(C₁₋₃ 烷基)胺基、以及咪啉基；
或

兩個鄰近的 R⁴ 基團一起形成具有以下化學式之二價基團



R³ 和處於鄰位的 R⁴ 基團一起形成具有以下化學式之二價基團



以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

在另外的實施方式中，具有化學式 (I-A) 之化合物係如在此所定義的，其中

R¹ 係 1-丁基、2-甲基-1-丙基、3-甲基-1-丁基、(環丙基)甲基或 2-(環丙基)-1-乙基；

R³ 係氫、氟或氟基；並且

Ar 係被鹵素取代的苯基、三氟甲基、咪啉基或經基 C₁₋₃ 烷基；

以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

在另外的實施方式中，具有化學式 (I-A) 之化合物係如在此所定義的，其中

R¹ 係 1-丁基、3-甲基-1-丁基、(環丙基)甲基或 2-(環丙基)-1-乙基；

R² 係氯；

R³ 係氫或氟；並且

Ar 係被至少一個鹵素基團取代的苯基；

以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

在另外的實施方式中，具有化學式 (I-A) 之化合物係如在此所定義的，其中

R¹ 係 1-丁基、3-甲基-1-丁基、(環丙基)甲基或 2-(環丙基)-1-乙基；

R² 係氯；

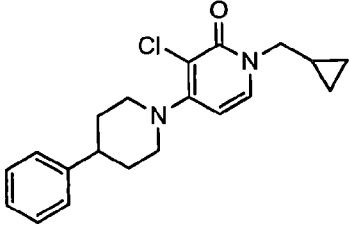
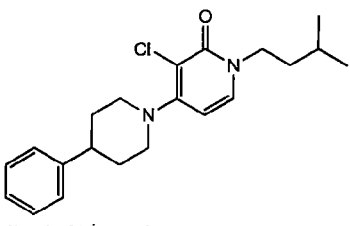
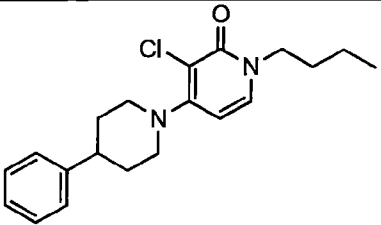
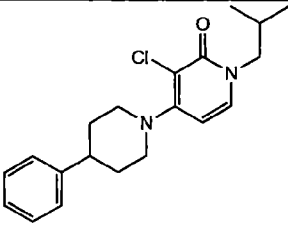
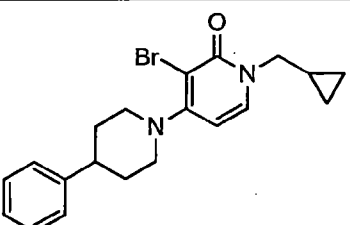
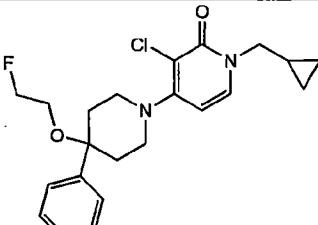
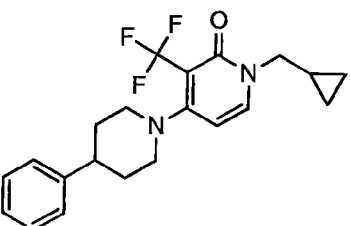
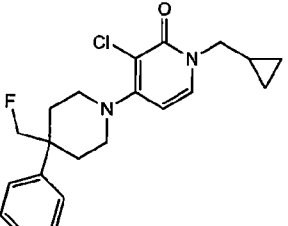
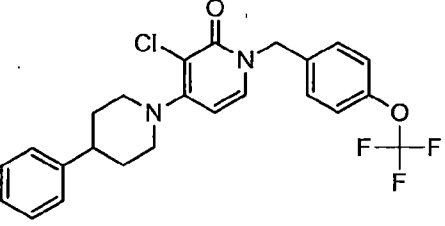
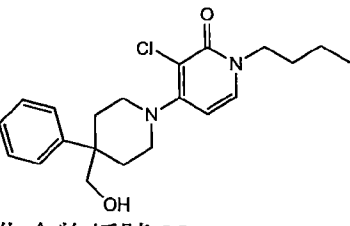
R³ 係氫或氟；並且

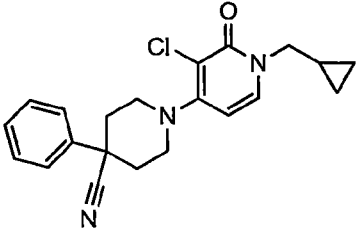
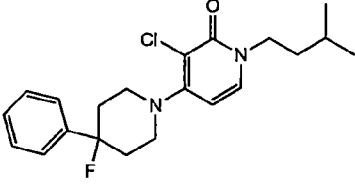
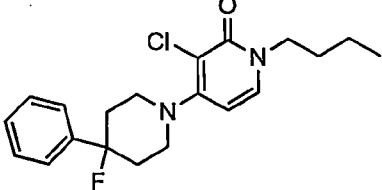
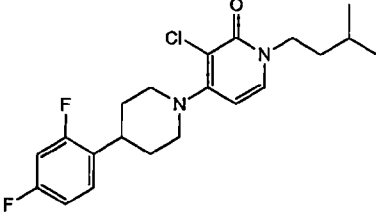
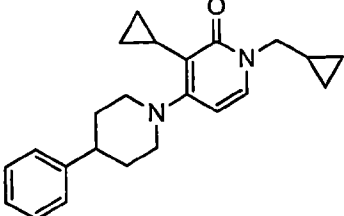
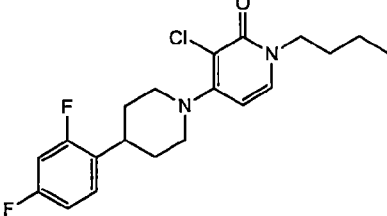
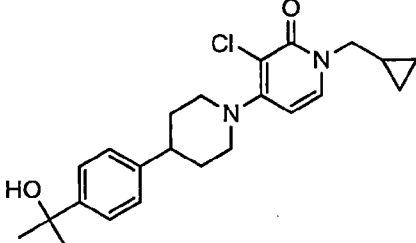
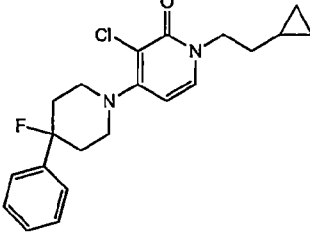
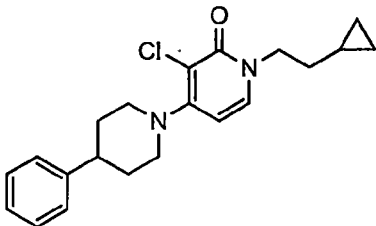
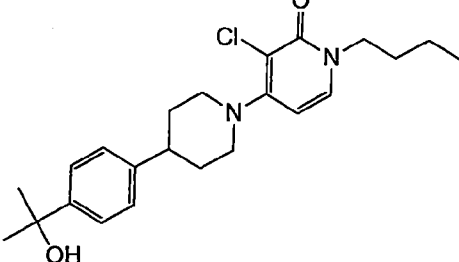
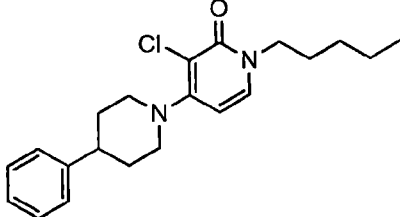
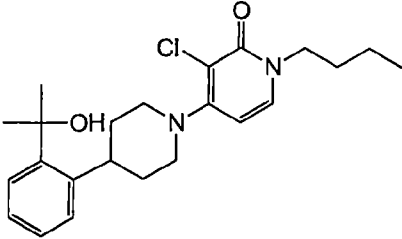
Ar 係被至少兩個氟基團取代的苯基；

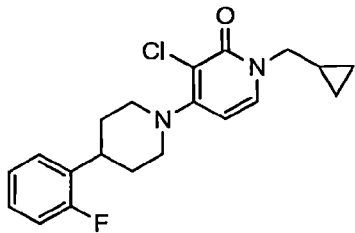
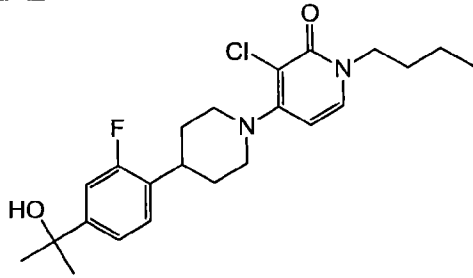
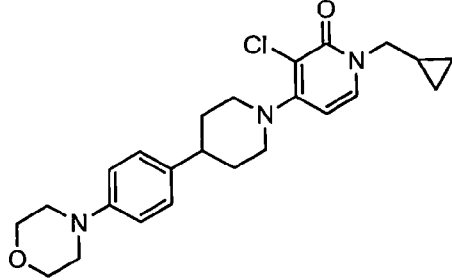
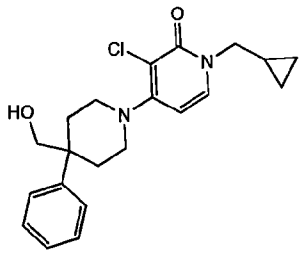
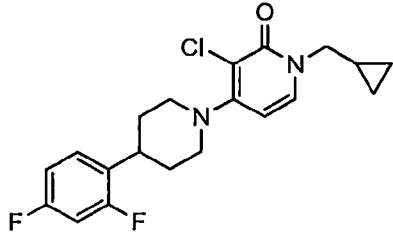
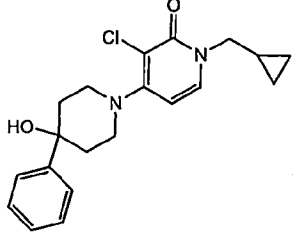
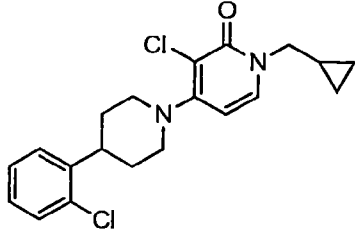
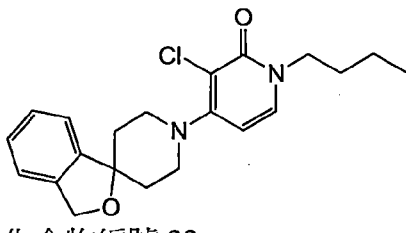
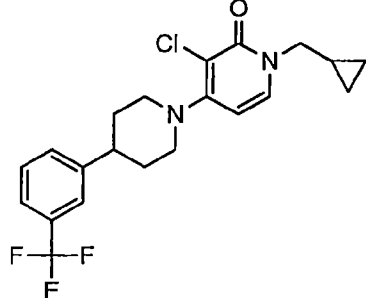
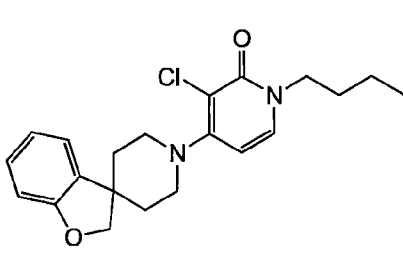
以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

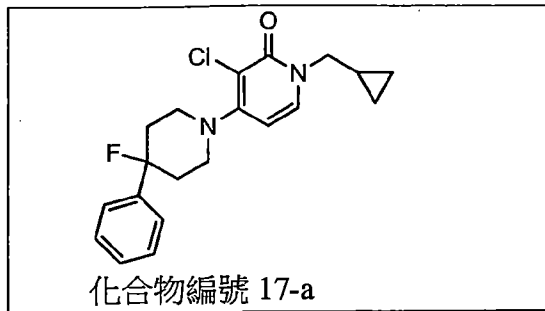
具有化學式 (I-A) 之化合物被揭露於 WO 2009/033704 中並且可以根據在此所描述之方法製備，其全部內容藉由引用結合在此。

具有化學式 (I-A) 之具體化合物包括

| | |
|--|--|
|  <p>化合物編號 1-a</p> |  <p>化合物編號 18-a</p> |
|  <p>化合物編號 2-a</p> |  <p>化合物編號 19-a</p> |
|  <p>化合物編號 3-a</p> |  <p>化合物編號 20-a</p> |
|  <p>化合物編號 4-a</p> |  <p>化合物編號 21-a</p> |
|  <p>化合物編號 5-a</p> |  <p>化合物編號 22-a</p> |

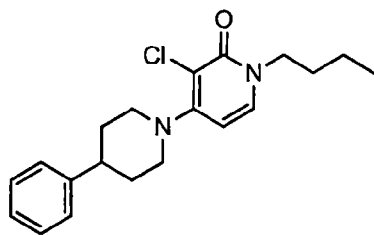
| | |
|---|--|
|  <p>化合物編號 6-a</p> |  <p>化合物編號 23-a</p> |
|  <p>化合物編號 7-a</p> |  <p>化合物編號 24-a</p> |
|  <p>化合物編號 8-a</p> |  <p>化合物編號 25-a</p> |
|  <p>化合物編號 9-a</p> |  <p>化合物編號 26-a</p> |
|  <p>化合物編號 10-a</p> |  <p>化合物編號 27-a</p> |
|  <p>化合物編號 11-a</p> |  <p>化合物編號 28-a</p> |

| | |
|---|--|
|  <p>化合物編號 12-a</p> |  <p>化合物編號 29-a</p> |
|  <p>化合物編號 13-a</p> |  <p>化合物編號 30-a</p> |
|  <p>化合物編號 14-a</p> |  <p>化合物編號 31-a</p> |
|  <p>化合物編號 15-a</p> |  <p>化合物編號 32-a</p> |
|  <p>化合物編號 16-a</p> |  <p>化合物編號 33-a</p> |



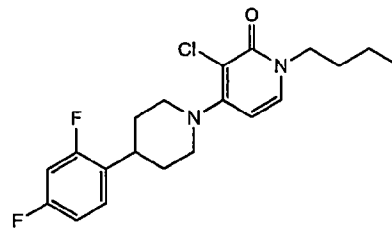
以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

在本發明的一實施方式中，該具有化學式 (I-A) 之化合物係



化合物編號 2-a

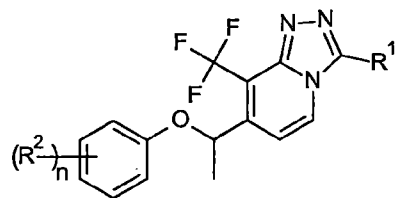
或



化合物編號 25-a，

或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

本發明之組合的 mGluR2 PAM 化合物還特別選自揭露於 PCT/EP 2014/068676 中的那些。所述揭露於 PCT/EP 2014/068676 中的化合物可以藉由以下化學式 (I-B) 來定義



(I-B)

及其立體化學異構形式，其中

R^1 係選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 烷基、 $(C_{3-8}$ 環烷基) C_{1-3} 烷基、以及 $(C_{1-3}$ 烷氧基) C_{1-3} 烷基；

每個 R^2 獨立地選自 F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、單-或多鹵代 C_{1-3} 烷基、以及單-或多鹵代 C_{1-3} 烷氧基；

n 係選自 1、2、以及 3 之整數；

以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

本發明之組合的 mGluR2 PAM 化合物特別選自如在上文所定義的具有化學式 (I-B) 之化合物、和其立體異構形式，其中 R^1 選自由以下各項組成之群組：

CH_3CH_2 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、(環丙基)甲基、(環丁基)甲基、乙氧基甲基和甲氧基甲基；並且其餘的變數係如在此所定義的；以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

在另一個實施方式中，本發明之組合的 mGluR2 PAM 化合物特別選自如在上文所定義的具有化學式 (I-B) 之化合物、和其立體異構形式，其中 R^1 選自由以下各項組成之群組： CH_3CH_2 、(環丙基)甲基、(環丁基)甲基和甲氧基甲基；並且其餘的變數係如在此所定義的；以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

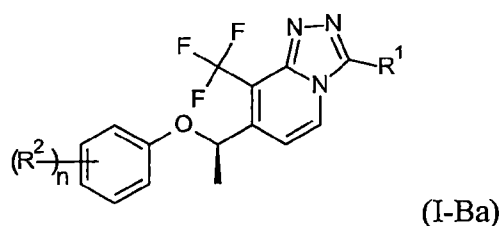
在另一個實施方式中，本發明的組合的 mGluR2 PAM 化合物特別選自如在上文所定義的具有化學式 (I-B) 之化合物、和其立體異構形式，其中 R^1 選自由以下各項組成之群組： CH_3CH_2 、(環丙基)甲基、(環丁基)甲基和乙氧基甲基；並且其餘的變數係如在此所定義的；以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

因此，根據本發明之一具體實施方式，代謝型穀胺酸能受體亞型 2 (“mGluR2”) 化合物的正別構調節劑 (“PAM”) 係如在此所定義的具有化學式 (I-B) 之化合物。

在另外的實施方式中，具有化學式 (I-B) 之化合物係如在此所定義的，其中

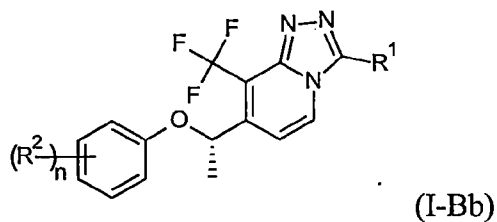
每個 R^2 獨立地選自 F、Cl、 CH_3 、 CH_3O 以及 CF_3 ；及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

在另一個實施方式中，具有化學式 (I-B) 之化合物係如在此所定義地具有化學式 (I-Ba)



其中該等變數係如在化學式 (I-B) 中所定義的，及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

在另一個具體實施方式中，具有化學式 (I-B) 之化合物係如在此所定義地具有化學式 (I-Bb)



其中該等變數係如在化學式 (I-B) 中所定義的，及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

具有化學式 (I-B) 之具體化合物包括

3-(環丙基甲基)-7-[1-(4-氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並-[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-7-[(1*R)-1-(4-氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-7-[(1*S)-1-(4-氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-7-[(1S)-1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-7-[(1R)-1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-7-[1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-7-[(1S)-1-(3,5-二氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-7-[(1S)-1-(3,4-二氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-7-[(1S)-1-(2,3-二氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-7-[(1S)-1-(2,5-二氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-7-[(1S)-1-(2,6-二氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三

啞並[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-7-[(1S)-1-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三啞並[4,3-a]吡啶；

3-(環丁基甲基)-7-[1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三啞並
-
[4,3-a]吡啶；

7-[(1S)-1-(2-氯-4-甲基苯氧基)乙基]-3-(環丙基甲基)-8-(三氟甲基)[1,2,4]三啞並[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-7-[(1S)-1-(4-氟-2-甲基苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三啞並[4,3-a]吡啶；

3-(環丙基甲基)-8-(三氟甲基)-7-[(1S)-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基][1,2,4]三啞並[4,3-a]吡啶；

7-[1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-3-(乙氧基甲基)-8-(三氟甲基)[1,2,4]三啞並
-[4,3-a]吡啶；

3-乙基-8-(三氟甲基)-7-[1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基][1,2,4]三啞並[4,3-a]吡啶；

7-[1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-3-乙基-8-(三氟甲基)[1,2,4]三啞並[4,3-a]吡啶；

3-(環丁基甲基)-7-[(1*R)-1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三啞並[4,3-a]吡啶；

3-(環丁基甲基)-7-[(1*S)-1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三啞並[4,3-a]吡啶；

3-(乙氧基甲基)-8-(三氟甲基)-7-[(1*R)-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基][1,2,4]三啞並[4,3-a]吡啶；

3-(乙氧基甲基)-8-(三氟甲基)-7-[(1*S)-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基][1,2,4]三啞並[4,3-a]吡啶；

7-[(1*S)-1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-3-(乙氧基甲基)-8-(三氟甲基)[1,2,4]三啞並[4,3-a]吡啶；

7-[(1*R)-1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-3-(乙氧基甲基)-8-(三氟甲基)[1,2,4]

三唑並[4,3-a]吡啶；

7-[(1*R)-1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-3-乙基-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並
-[4,3-a]吡啶；

7-[(1*S)-1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-3-乙基-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並
-[4,3-a]吡啶；

7-[1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-3-丙基-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡
啶；

3-乙基-8-(三氟甲基)-7-[(1*R)-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基]-[1,2,4]三唑並
-[4,3-a]吡啶；

3-乙基-8-(三氟甲基)-7-[(1*S)-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基]-[1,2,4]三唑並
-[4,3-a]吡啶；

7-[(1*R)-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-3-丙基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑並
[4,3-a]吡啶；和

7-[(1*S)-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-3-丙基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑並
[4,3-a]吡啶。

包含在該列表範圍之內的是立體異構形式，其藥學上可接受之鹽和溶劑化
物。

在一另外的實施方式中，該化合物可以選自

3-(環丙基甲基)-7-[(1S)-1-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-8-(三氟甲基)[1,2,4]三
唑[4,3-a]吡啶鹽酸鹽。

本發明之組合的 mGluR2/mGluR2/3 的正位激動劑包括但不限於例如
LY-404039; LY-2969822; LY-2934747; LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-314582 ;
LY-544344 ; LY-2140023 ;

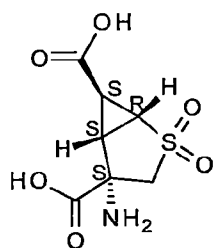
LY-181837 ; LY-389795 ; LY-446433 ; LY-450477 ; LY-395756 ; LY-566332 ;
LY-541850 ; LY-2300559 ; LY-404040 ; LY-281223 ; LY-2979165 ; 他穀美特
(talaglumetad) ; MGS008 ; MGS0022 ; MGS0028 ; MGS0039 ;

(-)-2-氧雜-4-胺基二環[3.1.0]己烷-4,6-二羧酸酯；(+)-4-胺基-2-磺醯基二環
[3.1.0]己烷-4,6-二羧酸；(+)-2-胺基-4-氟二環-[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸；
1S,2R,5S,6S-2-胺基-6-氟-4-氧二環-[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸；1S,2R,4S,5S,6S-2-胺

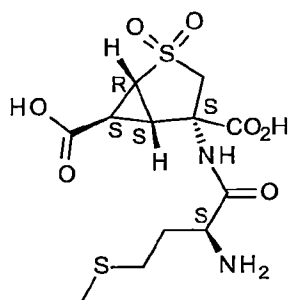
基-6-氟-4-羥基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸；1S,2R,3R,5S,6S-2-胺基-3-氟二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸；1S,2R,3S,5S,6S-2-胺基-6-氟-3-羥基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸；(+)-4-胺基-2-磺醯基二環[3.1.0]己烷-4,6-二羧酸；(+)-2-胺基-4-氟二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸；1S,2R,5S,6S-2-胺基-6-氟-4-氧二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸；1S,2R,4S,5S,6S-2-胺基-6-氟-4-羥基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸；1S,2R,3R,5S,6S-2-胺基-3-氟二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸；或 1S,2R,3S,5S,6S-2-胺基-6-氟-3-羥基二環[3.1.0]己烷-2,6-二羧酸。

mGluR2 激動劑之具體組包括 LY-379268；DCG-IV；LY-354740；LY-404039；LY-2969822；LY-2934747；LY-544344；和 LY-2140023。

本發明之組合的代謝型穀胺酸能受體亞型 2 的正位激動劑特別係進一步選自揭露於 WO 1997/18199 和 WO 2003/104217 中的那些，以其全文結合於此。在此揭露之具體化合物係 (-)-(1R,4S,5S,6S)-4-胺基-2-磺醯基二環[3.1.0]己烷-4,6-二羧酸（還被稱為 LY-404039）



或其鹽或溶劑化物、和(1R,4S,5S,6S)-4-[[[(2S)-2-胺基-4-(甲基)-1-側氧丙基]胺基]-2-硫代二環[3.1.0]己烷-4,6-二羧酸 2,2-二氧化物(還被稱為 LY-2140023 [CAS 635318-55-7])



或其鹽或溶劑化物，例如其一水合物。

本發明化合物之名稱係根據由化學文摘服務社(C.A.S.)認同之命名法法則、使用先進化學開發公司(Advanced Chemical Development, Inc.)軟體(ACD/產物命名版(Name product version) 10.01.0.14105, 2006年10月)而產生的。在

互變異構形式情況下，產生該結構的描繪之互變異構形式之名稱。然而，應該明確的是其他未描繪的互變異構形式也包括在本發明範圍內。

如在此使用，作為一基團或一基團的部分之表述“**C₁₋₃ 烷基**”、“**C₁₋₄ 烷基**”或“**C₁₋₆ 烷基**”定義了一飽和的、直鏈或支鏈的、具有從 1 至 3 或從 1 至 4 或從 1 至 6 個碳原子之烴基，諸如甲基、乙基、1-丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基-1-丙基、1,1-二甲基乙基、3-甲基-1-丁基、1-戊基、1-己基以及類似物。

作為一基團或一基團的部分之表述“**C₃₋₇ 環烷基**”或“**C₃₋₈ 環烷基**”定義了一種飽和的、具有自 3 至 7 或從 3 至 8 個碳原子之環烴基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、和環辛基。

如在此使用的作為一基團或基團的部分之表述“**鹵代 (halo)**”或“**鹵素 (halogen)**”指的是氟、氯、溴或碘，其中較佳的是氟或氯。

表述“**單-和多鹵代 C₁₋₃ 烷基**”或“**單-和多鹵代 C₁₋₄ 烷基**”應該分別指代被 1 個、2 個、3 個或在可能時被如之前所定義的更多個鹵素原子取代的如以前所定義的 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₄ 烷基。

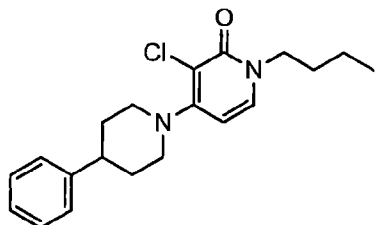
每當術語“**取代的**”用於本發明時，除非另外指明或上下文中是明確的，它意為指明在使用“**取代**”的表述中指示的原子或基團上的一個或多個氫（較佳的是從 1 至 3 個氫、更佳的是從 1 至 2 個氫、更佳的是 1 個氫）被來自所指示組之選擇項替代，其條件係未超過正常化合價，並且該取代導致化學穩定的化合物（即一足夠強健以承受從反應混合物分離至一有用程度的純度的、並且足夠強健以承受被配製到治療劑中的化合物）。

如在此使用，除非另外指出，術語“**抗癲癇劑**”和縮寫“**AED**”將與術語“**抗驚厥劑**”將可互換使用，並且如在此使用，指的是一藥劑，當向受試者或患者給予該藥劑時能夠治療、抑制或預防發作活動或發作產生（ictogenesis）。

如在此使用，除非另外指出，術語“**突觸囊泡蛋白 2A 配位基**”和縮寫“**SV2A 配位基**”將可互換使用。SV2A 配位基的實例包括但不限於在以下公開文件中包含的化合物：GB 1,039,113；GB 1,309,692；EP 1 262 036；EP 1 806 339；WO 2001/062726；US 2002/094787；WO 2004/087658；WO 2005/121082；WO 2005/054188；WO 2006/128692；WO 2006/128693；WO 2007/065595；WO 2008/132139，和 WO 2008/132142；WO 2011/047860；WO 2012/143116；和 WO

或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

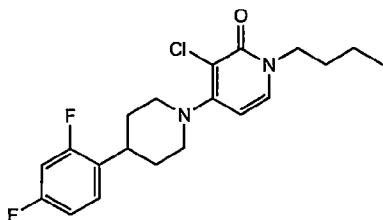
在一另外的實施方式中，根據本發明之藥用組成物包括 (a) 藥學有效量之左乙拉西坦或布瓦西坦；和 (b) 藥學有效量之



(化合物編號 2-a)

或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

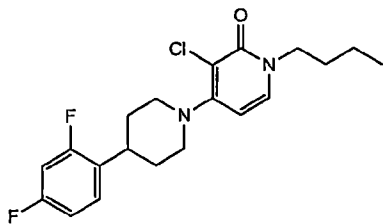
在一另外的實施方式中，根據本發明之組合包括 (a) 藥學有效量之左乙拉西坦或布瓦西坦；和 (b) 藥學有效量之



(化合物編號 25-a)

或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

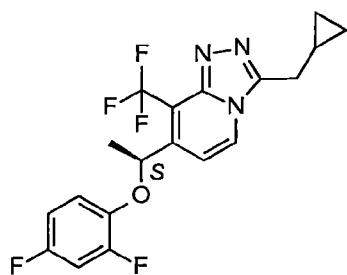
在一另外的實施方式中，根據本發明之藥用組成物包括 (a) 藥學有效量之左乙拉西坦或布瓦西坦；和 (b) 藥學有效量之



(化合物編號 25-a)

或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

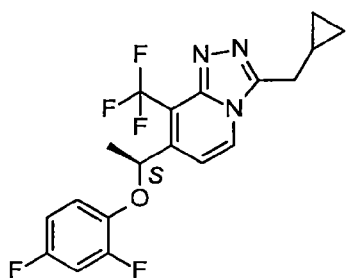
在一另外的實施方式中，根據本發明之組合包括 (a) 藥學有效量之左乙拉西坦或布瓦西坦；和 (b) 藥學有效量之



(化合物編號 6-b)

或其藥學上可接受之鹽，特別是其鹽酸鹽，或其溶劑化物。

在一另外的實施方式中，根據本發明之藥用組成物包括 (a) 藥學有效量之左乙拉西坦或布瓦西坦；和 (b) 藥學有效量之



(化合物編號 6-b)

或其藥學上可接受之鹽，特別是其鹽酸鹽，或其溶劑化物。

在一另外的實施方式中，根據本發明之組合包括 (a) 藥學有效量之左乙拉西坦或布瓦西坦；和 (b) 藥學有效量之 LY-404039 或其藥學上可接受之鹽，特別是其鹽酸鹽，或其溶劑化物。

在一另外的實施方式中，根據本發明之藥用組成物包括 (a) 藥學有效量之左乙拉西坦或布瓦西坦；和 (b) 藥學有效量之 LY-404039 或其藥學上可接受之鹽，特別是其鹽酸鹽，或其溶劑化物。

在一另外的實施方式中，根據本發明之組合包括 (a) 藥學有效量之左乙拉西坦或布瓦西坦；和 (b) 藥學有效量之 LY-2140023 或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，特別是其一水合物。

在一另外的實施方式中，根據本發明之藥用組成物包括 (a) 藥學有效量之左乙拉西坦或布瓦西坦；和 (b) 藥學有效量之 LY-2140023 或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，特別是其一水合物。

本發明之組合產品（特別是根據本發明之藥用組成物）尤其是適用於治療癲癇和相關障礙。

將理解的是一些 mGluR2 化合物（特別是本發明的 mGluR2 PAM/激動劑化合物）和其藥學上可接受的加成鹽和溶劑化物可以包含一個或多個手性中心並且作為立體異構形式存在。

如在此使用的術語“**本發明之化合物**”意欲包括 mGluR2 PAM 化合物，特別是如在此揭露的具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物和 mGluR2 激動劑化合物，以及其鹽和溶劑化物。

如在此使用的，任何具有僅僅顯示為實線並且不顯示為實楔形鍵或虛楔形鍵的鍵的化學式，或者另外表示為圍繞一個或多個原子具有特殊組態（例如 R，S）的化學式，考慮每個可能的立體異構物，或者兩個或更多個立體異構物之混合物。

在上文和下文中，術語“**mGluR2 化合物**”和“**mGluR2 PAM/激動劑化合物**”意欲包括其立體異構物和其互變異構形式。術語“**立體異構物**”、“**立體異構形式**”或“**立體化學異構形式**”在上文或下文中可互換地使用。本發明包括本發明的化合物呈純立體異構物形式或呈兩種或更多種立體異構物的混合物形式的所有立體異構物。鏡像異構物係作為彼此的不可重疊鏡像之立體異構物。鏡像異構物對的 1:1 混合物係外消旋體或外消旋混合物。非鏡像異構物 (Diastereomer) (或非鏡像異構物 (diastereoisomer)) 為不是鏡像異構物的立體異構物，即它們不以鏡像形式相關。如果化合物含有雙鍵，那麼取代基可以呈 E 或 Z 組態。在二價環（部分地）飽和的基團上的取代基可以具有順式- (cis-) 或反式- (trans-) 組態，例如，如果化合物包含雙取代的環烷基，則取代基可以處於順式或反式組態。因此，只要化學上可能，本發明包括鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋體、E 異構物、Z 異構物、順式異構物、反式異構物及其混合物。所有那些術語的含義，例如鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋體、E 異構物、Z 異構物、順式異構物、反式異構物及其混合物對於熟習該項技術者是已知的。絕對組態根據坎-殷高-普利洛 (Cahn-Ingold-Prelog) 系統來規定。不對稱原子處之組態由 R 或 S 規定。絕對組態未知的經過拆分之立體異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。舉例來說，絕對組態未知的經過拆分的鏡像異構物可以取決於它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。

當一特定立體異構物得到鑒定時，這意味著所述立體異構物基本上無其他

異構物，即與其他異構物的關聯小於 50%，較佳的是小於 20%，更佳的是小於 10%，甚至更佳的是小於 5%，特別是小於 2%並且最佳的是小於 1%。因此，當 mGluR2 化合物例如被指定為 (R) 時，這意味著該化合物基本上不含 (S) 異構物；當 mGluR2 化合物例如被指定為 E 時，這意味著該化合物基本上不含 Z 異構物；當 mGluR2 化合物例如被指定為順式時，這意味著該化合物基本上不含反式異構物。

一些 mGluR2 化合物還可以按它們的互變異構形式存在。這樣的形式就它們可能存在而言，儘管在以上化學式中未明確指示，但旨在被包括在本發明的範圍內。

由此斷定一單一化合物能以立體異構和互變異構形式存在。

對於用於醫學中來說，本發明之化合物的鹽指的是無毒的“**藥學上可接受之鹽**”（本發明的化合物之鹽，其中平衡離子係藥學上可接受的）。然而，其他鹽可以在製備或純化根據本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽中是有用的，並且可以包括非藥學上可接受的酸和鹼。所有的鹽，不論是藥學上可接受的還是不可接受的，均被包括在本發明的範圍內。

如上文或下文所提及的藥學上可接受的酸加成鹽和鹼加成鹽意味著包含本發明之化合物能夠形成的治療活性無毒酸加成鹽和鹼加成鹽形式。該等化合物之合適藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，所述酸加成鹽可以例如藉由將該化合物的溶液和藥學上可接受的酸的溶液混合而形成，該等酸諸如例如無機酸，諸如氫鹵酸（例如鹽酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸及類似酸；或有機酸，諸如乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（即乙二酸）、丙二酸、琥珀酸（即丁二酸）、馬來酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸（甲磺酸）、乙烷磺酸（乙磺酸）、苯磺酸、對甲苯磺酸、環拉酸、水楊酸、對氨基水楊酸、雙羥萘酸（pamoic acid）及類似酸。相反地，藉由用合適的鹼處理，所述鹽形式可以被轉化為游離鹼形式。此外，在本發明之化合物攜帶酸性部分時，其適合的藥學上可接受之鹽可以包括有機和無機鹼。適當鹼鹽形式包含例如銨鹽、鹼及鹼土金屬鹽類，例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽、等等，與有機鹼，例如一級、二級及三級脂族及芳族胺類，諸如甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、四種丁胺異構物、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二異丙胺、二正丁胺、吡咯

啖、哌啖、咪啖、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎寧環定、吡啖、喹啖及異喹啖之鹽類；苺星 (benzathine)、N-甲基-D-葡糖胺、海巴明鹽、及與胺基酸（例如精胺酸、賴胺酸等等）的鹽類。相反地，該鹽形式可以藉由用酸處理而轉化成游離酸形式。

術語“**溶劑化物**”包含具有化學式 (I) 之化合物能夠形成的溶劑加成形式以及其鹽。該等溶劑加成形式的實例係例如水合物、醇化物等。

具有化學式 (I-B) 之化合物之製備

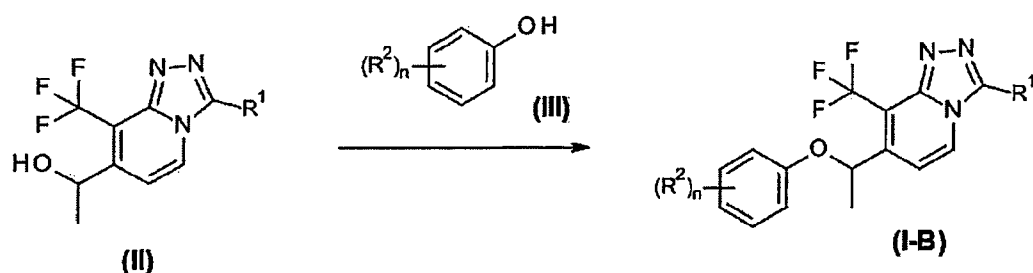
根據本發明之具有化學式 (I-B) 之化合物通常可以藉由一系列步驟製備，各步驟對於技術人員來說是已知的。特別地，該等化合物可以根據以下合成方法進行製備。

具有化學式 (I-B) 之化合物可以以鏡像異構物的外消旋混合物的形式合成，其可按照本領域已知的拆分程序彼此分離。具有化學式 (I-B) 之外消旋化合物可藉由與合適的手性酸反應而轉化成相應非鏡像異構鹽形式。所述非鏡像異構鹽形式隨後例如藉由選擇性或分步結晶法分離，且藉由鹼使鏡像異構物從其中釋出。分離具有化學式 (I-B) 之化合物之鏡像異構形式之替代方式涉及液相層析或使用手性固定相的超臨界流體層析法 (SFC)。所述純立體化學異構形式還可以衍生自適當起始材料相對應之純立體化學異構形式，其條件係反應立體特異性地進行。

A. 具有化學式 (I-B) 之最終化合物之製備

根據反應方案 (1) (在經典光延反應 (Mitsunobu) 條件下進行的一種反應)，可以藉由使一具有化學式 (II) 的中間化合物與一具有化學式 (III) 之化合物進行反應來製備根據化學式 (I-B) 之最終化合物。較佳的是，該反應用膦和偶氮二羧酸酯或醯胺，在四氫呋喃、1,4-二噁吡、二乙醚、甲苯、苯、二氯甲烷、或其混合物中，在 -30°C 至 150°C，在熱量加熱或微波輻射下進行。常用的膦係三苯基膦和三丁基膦，其通常與以下各項組合：二甲基偶氮二羧酸酯、二乙基偶氮二羧酸酯、二異丙基偶氮二羧酸酯、二-(4-氯苺基)偶氮二羧酸酯、二苺基偶氮二羧酸酯、二-三級丁基偶氮二羧酸酯、偶氮二羧酸雙-(二甲基醯胺)、偶氮二羧酸二胡椒脂、或偶氮二羧酸二醯咪啖。在反應方案 (1) 中，所有變數都如在化學式 (I-B) 中所定義的。

反應方案1

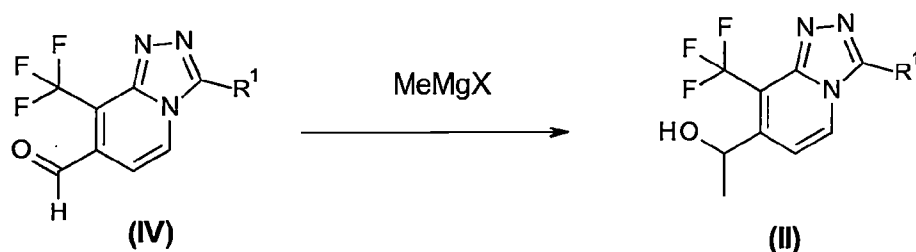


B. 中間體之製備

實驗程序 2

可以藉由使具有化學式 (IV) 之中間體經受熟習該項技術者已知的條件來製備根據化學式 (II) 之中間化合物。這示例於反應方案 (2) 中，其中所有變數係如上文提及的定義的。完成該等轉化之方法係熟習該項技術者熟知的。具有化學式 (IV) 之醛用有機金屬如甲基鋰或甲基溴化鎂進行處理給出具有化學式 (II) 之化合物。用於這一反應的適合的溶劑係一醚，如四氫呋喃並且這一反應通常在 -78°C 和 40°C 之間的溫度下進行。在反應方案 (2) 中，所有變數如化學式 (I-B) 中所定義。

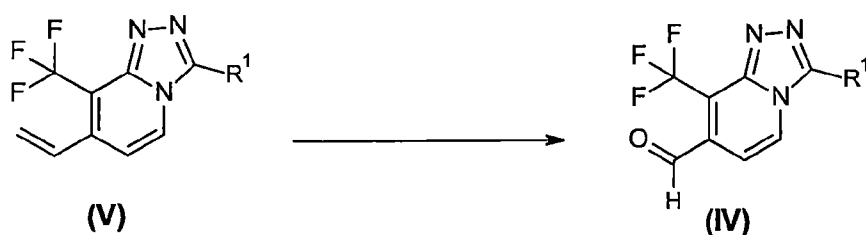
反應方案2



實驗程序 3

可以藉由使具有化學式 (V) 之中間體在熟習該項技術者已知的、並且可以實現的二經基化反應和氧化斷裂條件下例如與過硫酸氫鉀製劑、鐵酸進行反應來製備根據化學式 (IV) 之中間化合物。該過程可以任選地在一溶劑如 1,4-二噁吡喃、水並且通常在約 -100°C 與約 100°C 之間的溫度下進行。此類方法的概述發現於“綜合有機轉化 (Comprehensive Organic Transformations)”，VCH 出版社，(1989)，洛克 (R.C.Larock)，595-596 頁中。這示例於反應方案 (3) 中，其中所有變數係如上文提及的定義的。

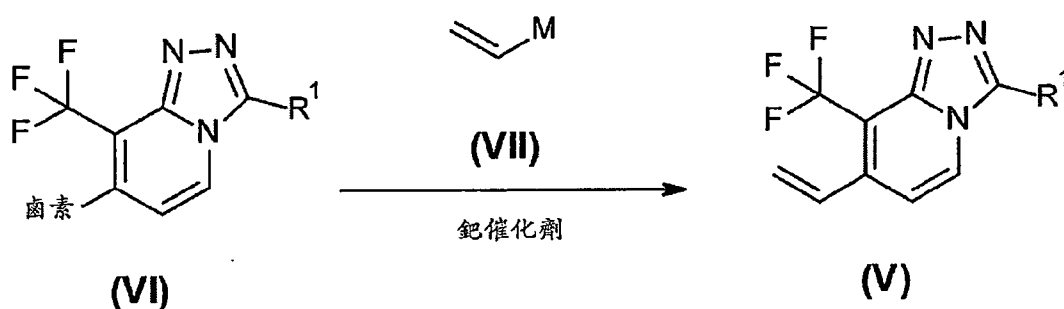
反應方案3



實驗程序 4

可以藉由具有化學式 (VI) 之中間體與具有化學式 (VII) 之化合物在熟習該項技術者已知的條件下進行偶合反應如斯蒂勒 (Stille) 反應或鈴木 (Suzuki) 反應來製備根據化學式 (V) 之中間化合物。該過程可以任選地在一溶劑如 1,4-二噁咁、水並且通常在約室溫與約 200°C 之間的溫度下，在一鹼存在下進行。這示例於反應方案 (4) 中，其中所有變數係如上文提及的定義的，其中 M 係三烷基錫、硼酸或硼酸酯、以及一鈀催化劑，並且鹵素係氯、溴或碘。

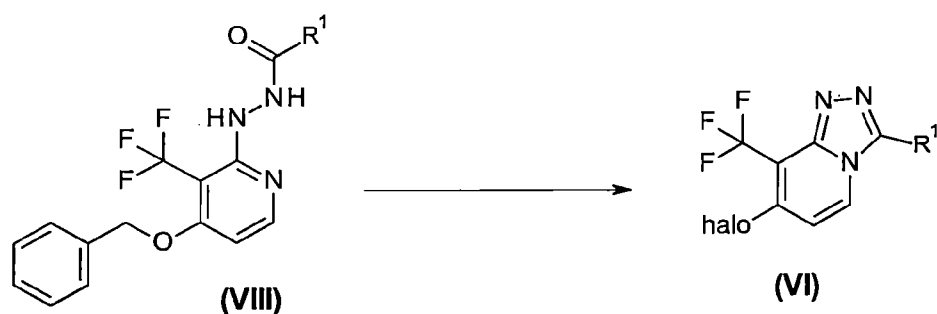
反應方案 4



實驗程序 5

可以遵循本領域中已知程序，藉由使具有化學式 (VIII) 之中間化合物在鹵化劑例如像氯氧化磷(V) (POCl₃) 存在下，在一適合的溶劑例如像二氯乙烷中，在微波輻射下攪拌持續一適當的、允許該反應完成時期 (例如像 5 min)，在 140°C-200°C 之間的溫度下進行環化反應來製備根據化學式 (VI) 之中間化合物。在反應方案 (5) 中，R¹ 係如化學式 (I-B) 中所定義的並且鹵素係氯、溴或碘。

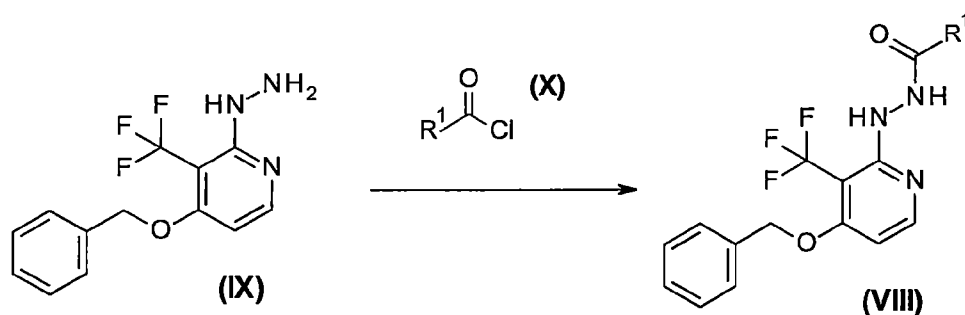
反應方案 5



實驗程序 6

可以藉由本領域中已知程序，藉由使具有化學式 (IX) 之肼中間體與具有化學式 (X) 的醯基鹵進行反應來製備根據化學式 (VIII) 之中間化合物。可以使用一惰性溶劑例如像 DCM，在一鹼例如像三乙胺存在下，例如在室溫下持續一適當的、允許該反應完成之時間(例如 20 min)來實施該反應。在反應方案 (6) 中， R^1 係如在化學式 (I-B) 中所定義的。

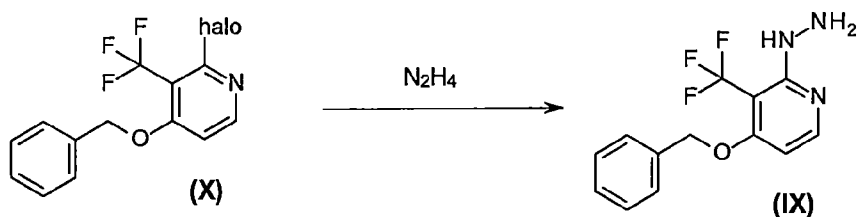
反應方案 6



實驗程序 7

根據反應方案 (7)，藉由使具有化學式 (XI) 之中間化合物與肼進行反應來製備根據化學式 (IX) 之中間化合物，這係在一適合的反應惰性溶劑(例如像，乙醇、THF或1,4-二噁咁)中，在熱條件下(例如像，在例如160°C在微波輻射下加熱反應混合物持續30 min或在70°C下進行經典的熱量加熱持續16 h)進行的一反應。在反應方案 (7) 中，鹵素係氯、溴或碘。

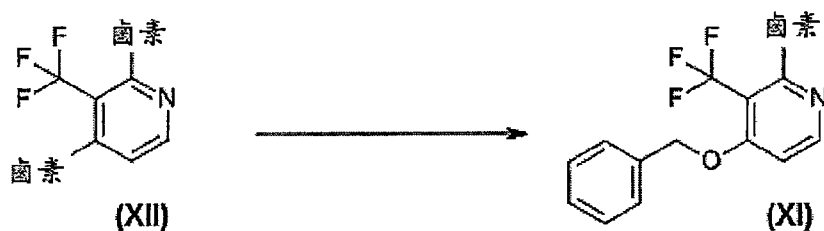
反應方案 7



實驗程序8

根據反應方案 (8), 使具有化學式 (XII) 之中間化合物與苯甲醇進行反應來製備根據化學式 (XI) 之中間化合物, 這係在一適當的反應-惰性溶劑 (例如像, *N,N*-二甲基甲醯胺) 中, 在一種適當的鹼 (例如像, 氫化鈉) 存在下, 在室溫持續一適當的、允許該反應完成的時間 (例如像 1 h) 而進行的一反應。在反應方案 (8) 中, 鹵素為氯、溴或碘。

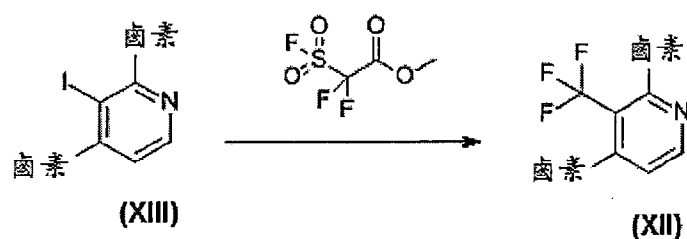
反應方案8



實驗程序9

根據反應方案 (9), 可以藉由使具有化學式 (XIII) 的中間體與一種適合的三氟甲基化劑, 例如像氟磺醯基(二氟)乙酸甲酯進行反應來製備具有化學式 (XII) 的中間化合物。在一適當的反應-惰性溶劑 (例如像, *N,N*-二甲基甲醯胺) 中, 在一適當的偶合劑 (例如像, 碘化亞銅(I)) 存在下, 在熱條件下例如像在微波輻射下例如在 160°C 加熱反應混合物持續 45 min 來實施這一反應。在反應方案 (9) 中, 鹵素為氯、溴或碘。

反應方案9



根據化學式 (II)、(VII) (X) 或 (XIII) 的起始材料係可商購的化合物或根據熟習該項技術者通常已知的常規反應程序可以製備之化合物。

如在此使用，術語“**組成物**”旨在涵蓋包括處於特定量的特定成分的產品，連同直接或間接源於處於特定量的特定成分的組合之任何產品。

如在此使用，術語“**受試者**”係指動物，較佳的是哺乳動物，最佳的是成人，兒童或嬰兒，該受試者係或已經成為治療、觀察或實驗之對象。

如在此使用的術語“**治療有效量**”係指活性化合物或藥劑在組織系統、動物或人體內引發研究人員、獸醫、醫師或其它臨床醫師所尋求之生物反應或藥物反應的量，所述反應包括緩解所治療疾病或障礙的一種或多種症狀；和/或降低所治療疾病的一種或多種症狀的嚴重性。

化合物 (a) SV2A配位基和 (b) 代謝型穀胺酸能受體亞型2 (“mGluR2”) 的正別構調節劑 (“PAM”) 或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，或代謝型穀胺酸能受體亞型2的正位激動劑或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物的組合（無論化合物 (a) 和 (b) 是同時地、分開地或**順序地**給予）與化合物 (a) 和 (b) 單獨給予相比可以是有益的。特別地，可以存在至少一個有益的效果，例如化合物 (a) 和 (b) 的效應的相互增強，一超過累加的效果，特別是協同效果；另外的有利影響，包括例如顯著降低對於 (a) 和 (b) 組合的有效劑量；對於任何單獨的化合物 (a) 或 (b) 未觀察到另外的治療效果，一更有益副作用範圍，或以 (a) 和 (b) 之一或兩者的非有效劑量的組合之治療效果。

如在此所使用，術語“(a) **突觸囊泡蛋白2A配位基**與 (b) 具有化學式 (I) 的化合物之固定劑量比率為1 : 1，根據個體化合物 (a) 和 (b) 之ED₅₀值來計算”指的是組成物，該等組成物以一對應於個體化合物 (a) 和 (b) 的各自ED₅₀劑量的50%或多倍的這個固定劑量比率的劑量包括化合物 (a) 和 (b)。術語“(a) **突觸囊泡蛋白2A配位基** : (b) 具有化學式 (I) 之化合物之固定劑量比率為3 : 1，根據

個體化合物 (a) 和 (b) 之ED₅₀值來計算”指的是組成物，該等組成物包括 (b) 具有化學式 (I) 之化合物（以相應於對應的ED₅₀劑量之75%之劑量）和化合物 (a)（以相應於化合物 (a) 的對應的ED₅₀劑量之25%之劑量）或多倍的這個固定劑量比率等等。

因此，在本發明之另外實施方式中，(a) SV2A配位基和 (b) 具有化學式 (I) 之化合物以一種大約 1:10至大約10:1（較佳的是大約1:5至大約5:1，更佳的是大約1:3至大約3:1）的 (a):(b) 的固定劑量比率存在於藥用組成物中，在另外的實施方式中是大約1:1至大約3:1；在一可替代實施方式中為1:3；在又另一個實施方式中為1:1；另外的實施方式為3:1；其中該固定劑量比率根據個體化合物 (a) 和 (b) 之ED₅₀值來計算。

其中本發明係針對協同治療或聯合治療，包括給予 (a) 突觸囊泡蛋白2A (“SV2A”) 配位基；和 (b) mGluR2 PAM/激動劑化合物，特別是如在此所定義的具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物，藥學上或治療有效量應該表示一起採用的藥劑組合之量以至於該組合的效應產生所希望之生物或藥物反應。例如，協同治療（包括給予 (a) 如在此所定義之SV2A配位基和 (b) mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是如在此所定義的具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）之治療有效量將會是 (a) 如在此所定義的SV2A配位基的量和 (b) mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）之量，該等量當一起或順序地採用時具有一治療有效的組合效應。另外，熟習該項技術者將會意識到在一具有一治療有效量的協同治療情況中，例如在以上的例子中，mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）的量和/或適合的SV2A配位基的量各自地可以是或可以不是治療上有效的。

本發明提供預防或治療之方法，該等方法包括向對其有需要之受試者給予具有治療有效量的SV2A配位基和治療有效量的mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是如在此所描述的具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）的協同治療。為了達到這個結果，本發明之化合物或組成物必須以如以下所描述的正確的治療有效量或劑量使用。

熟習該項技術者可容易地確定待給予的最佳劑量和方案，並且最佳劑量和方案將隨所使用的具體化合物、給予方式、製劑強度、給予方式和疾病狀況的

進展而變化。此外，與正在治療的具體患者相關之因素，包括患者年齡、體重、飲食以及給予時間，將導致需要調節劑量。

熟習該項技術者將認識到，本發明之化合物之治療有效劑量可以在一會產生臨床上顯著的結果的長期治療方案之內包含重複之劑量。

在本發明組合中，mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式(I)/(I-A)/(I-B)之化合物）的每天給予之量可以從約0.01至約2000 mg變化。具有化學式(I)/(I-A)/(I-B)之化合物的每日量之實例係0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250、300、400、500、750和1000毫克用於對治療的患者之劑量進行對症調整。有效量的藥物通常以每天約0.01mg/kg體重至約150.0 mg/kg體重或其中的任何範圍的劑量水平供應。較佳的是，該範圍在從每天約0.1至約100.0 mg/kg體重，更佳的是，從約0.5 mg/kg至約50.0 mg/kg，更佳的是，從每天約1.0至約25.0 mg/kg體重。可將化合物按每天1、2、3或4次之方案給予。SV2A配位基每天給予的量可以從約0.01至約7000 mg變化，較佳的將是在250和5000 mg之間並且更佳的是將是在500和3000 mg之間。該SV2A配位基每日量之實例係2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250、500、750、1000、1500和3000毫克用於要治療的患者的劑量之對症調整。有效量的藥物通常以每天約0.01mg/kg體重至約150.0 mg/kg體重或其中的任何範圍的劑量水平供應。較佳的是，該範圍在從每天約0.1至約100.0 mg/kg體重，更佳的是，從約0.5 mg/kg至約50.0 mg/kg，更佳的是，從每天約1.0至約25.0 mg/kg體重。可將化合物按每天1、2、3或4次之方案給予。在本段和以下段落中提及的所有量指的是游離態（即非-鹽形式）。以上值表示游離態之等效物，即猶如游離態將會被給予的數量。如果給予鹽，其量需要以鹽和游離態之間的分分子量比率的函數來計算。

上面提到的每日劑量對於平均體重約70 kg被計算，並且在兒科的應用、或者當被具有實質性不同體重的患者使用時的情況下應該重新計算。

劑量可以是在一天中每隔適宜的時間間隔給予一、二、三或四或更多次亞劑量。較佳的是使用的劑量相對應以上所提及的mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式(I)/(I-A)/(I-B)之化合物）或SV2A配位基的每日量、或其一亞劑量（諸如其1/2、1/3、1/4）。一劑型可以包含mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別

是化合物 (I)/(I-A)/(I-B) 或SV2A配位基或兩者一起，以一相當於在前面段落提到之範圍或數量，例如一劑型能以分開的配製品或以組合的配製品包含10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、150 mg或200 mg的mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是化合物 (I)/(I-A)/(I-B)），10 mg、25 mg、50 mg、100 mg或250 mg的SV2A配位基。在一實施方式中，mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）每日給予一次（q.d.），特別是作為每日一個劑量，並且SV2A配位基每日給予一次或兩次（q.d.或b.i.d.），特別是每日作為一個或作為兩個劑量。在該實例中，其中兩種化合物每日給予一次，這可以藉由給予兩個分開的劑量完成，其中一劑量具有mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物），一劑量具有SV2A配位基，或者藉由給予一包含mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）和SV2A配位基的組合之劑量。

本發明的組合可以每日一次、兩次、三次、四次或數次（如果希望的話）進行給予。在一實施方式中，該組合每日一次進行給予。在另一個實施方式中，該組合每日兩次或三次進行給予。劑量的給予可以藉由分開的劑型，即僅包含mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）或僅SV2A配位基；或藉由包含活性成分mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）和SV2A配位基之組合劑型。另外，可以使用組合劑型和分開劑型之混合物。可以被給予之劑型在下文描述係口服劑型，特別佳的是片劑或膠囊劑。

活性成分可以在藥用組成物中分開地或作為一組合的藥用組分來配製。在後者情況下，提供一藥用組成物，該藥用組成物包括一治療有效量之mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）或其藥學上可接受之鹽、和SV2A配位基（上述在此被指定）、以及藥學上可接受之載體。

在另一個方面，本發明涉及一用於製備如在此所指定的藥用組成物之方法，該方法包括緊密混合藥學上可接受之載體與治療有效量的mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物、以及一治療有效量的至少一種SV2A配位基。

在此提供的組合還可以作為一組合製劑而配製用於同時、分開或順序地在預防或治療以下項中或在神經保護中或在預防癲癇發生中使用：癲癇和相關疾病；神經性疼痛；偏頭痛或抗頭痛；雙相障礙和相關障礙。在這樣一情形下，mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）被配製於包含其他藥學上可接受的賦形劑之藥用組成物中，並且SV2A配位基被分開地配製於一包含其他藥學上可接受的賦形劑之藥用組成物中。便利地，該等分開的藥用組成物可以是同時、分開或順序使用的試劑盒中的部分。

本發明之組合的單獨成分可以在治療過程中同時地給予或在不同的時間分開地給予或以分散的或單一的組合形式並行給予。

因此，單獨地或組合的mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）和SV2A配位基可以被配製成適合於給予目的之各類藥用組成物。在該等中，將一治療有效量的具體化合物或兩兩種化合物與藥學上可接受之載體組合，其中根據所希望給予的製劑形式，載體可以採取多種形式。藥用組成物可以被製備為經口服、胃腸外（包括皮下（s.c.）、肌內（i.m.）和靜脈內（i.v.））、直腸、經皮、臉頰（bucally）或鼻給予的藥劑。藥用組成物還可以被製備為藉由以下項途徑直接給予到神經系統：所述途徑藉由包括但不限於藉由經顱內或椎管內針和/或帶或不帶泵裝置的導管遞送的腦內、心室內、腦室內、鞘內、腦池內、脊柱內和/或脊柱周圍途徑。適合於口服給予的組成物包括粉劑、顆粒劑、聚集體、片劑、經壓縮的或包衣的丸劑、糖衣丸、藥囊、硬或明膠膠囊、糖漿或懸浮液。適合於腸胃外給予之組成物包括水性或非水溶液或乳液，而對於直腸給予，合適的用於給予之組成物包括具有親水或疏水載體的栓劑。對於局部給藥，可以使用適合的透皮遞送系統，並且對於經鼻遞送，可以使用適合的氣溶膠遞送系統。

例如，在製備用於口服給予的組成物中，可使用任何常見藥物介質，在口服液體組成物（例如懸浮劑、糖漿劑、醃劑、乳液以及溶液）的情況中，例如像水，二醇類、油類、醇類以及類似物；或者在固體組成物的情況中的固體載體，例如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、粘合劑、崩解劑以及類似物。對於腸胃外組成物來說，載體通常將包括至少呈大部分的無菌水，但也可以向其中添加其他成分，例如增溶劑、乳化劑或另外的助劑。可以製備可注射溶液，其中載

體包括生理鹽水溶液、葡萄糖溶液或兩者之混合物。還可以製備可注射懸浮液，在該情況下，可以使用適當液體載體、懸浮劑等。還包括預期在使用之前不久將其轉化為液體形式製劑的固體形式製劑，諸如用於重構的粉末。在適合用於經皮給予的組成物中，該載體可任選地包括一皮膚滲透增強劑和/或適合的潤濕劑，可任選地與小比例的適合皮膚相容的添加劑組合。mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）或SV2A配位基或其組合還可以經由口服吸入或吹入給予，這係藉由適合這種類型給予的配製品，諸如溶液、懸浮液或乾粉形式。適合以氣霧劑或噴霧劑形式用於給予的藥用組成物係例如在藥學上可接受的液體載體（諸如乙醇或水或其混合物）中的mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）、或SV2A配位基、或兩者。如需要，該配製品還可另含其他藥用助劑如表面活性劑、乳化劑和穩定劑以及推進劑。該製品通常含有的活性化合物的濃度為按重量計約0.1%至50%，具體地為約0.3%至3%。

藥用組成物可以以約0.1%至約50%、或約1%至約30%、或約3%至約20%、或約5%至約20%的濃度（所有的百分數為按重量計）包含活性成分mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）、或SV2A配位基、或組合的兩者，其中在所述藥用組成物中的所有組分的總數不超過100%。在包含mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）和SV2A配位基的組成物中，mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）係以約0.1%至約50%、或約1%至約30%、或約3%至約20%、或約5%至約20%的濃度存在；並且SV2A配位基係以約3%至約50%、或約5%至約50%、或約10%至約50%、或約10%至約40%、或約10%至約30%的濃度存在，其中在所述藥用組合中，所有組分的總數不超過100%。

藥用組成物可以方便地以單位劑型呈現以便給予和使劑量均一。實例包括片劑（包括刻痕片劑或包衣片劑）、膠囊劑、丸劑、栓劑、粉劑包、糯米紙囊劑（wafer）、可注射溶液或混懸液以及類似劑型，及其隔離的多個。所關心的是用於口服給予的固體劑型，諸如片劑或膠囊劑。

以單位劑量形式中的固體劑型可以封裝於任何已知的包裝（較佳的是泡罩包裝），特別是對於片劑和膠囊劑。其中mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具

有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物) 和SV2A配位基被分開地配製，它們可以被封裝於分開的泡罩中，但是一泡罩也可以包括mGluR2 PAM/激動劑化合物（特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物）之單位劑型和SV2A配位基的單位劑型，例如一行具有mGluR2 PAM/激動劑化合物特別是具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物) 之單位並且另一行具有SV2A配位基。其它的可能性也可以是可能的。

本發明之組合可以被用來治療或預防癲癇和相關疾病；神經性疼痛；偏頭痛或抗頭痛；雙相障礙和相關障礙；或它們可以被用來作為神經保護或預防癲癇發生。

如在此所用，術語“**治療**”旨在是指其中可以存在一疾病的進展的減緩、中斷、遏制或阻止或症狀的緩解之所有過程，但未必指示所有症狀的全部消除

如在此使用，除非另外指出，術語“**癲癇和相關障礙**”或“**癲癇或相關障礙**”應該表示任何障礙，其中受試者（較佳的是成人、兒童或嬰兒）經歷一種或多種發作和/或震顫。適合的實例包括但不限於，癲癇（包括但不限於局部性癲癇（*localization-related epilepsy*）、全身性癲癇、具有全身性和局部性發作兩者的癲癇，等）、具有或不具有泛化的部分性開始之發作、肌陣攣發作、原發全身性強直-陣攣性癲癇發作（特別是在患有特發性全身型癲癇之患者）、與倫諾克斯-林戈（*Lennox-Gastaut*）綜合征相關的發作、為一疾病或病症的併發症的發作（例如與腦病（*encephalopathy*）、苯丙酮尿症、青少年戈謝氏病（*juvenile Gaucher's disease*）、倫特堡氏漸進肌陣攣性癲癇（*Lundborg's progressive myoclonic epilepsy*）、中風、頭部創傷、應激、荷爾蒙變化，吸毒或戒斷、酒精使用或戒斷、睡眠剝奪、發燒、感染等有關的發作）、癲癇持續狀態（驚厥性或非驚厥性）、特發性震顫、不安腿綜合征等。較佳的是，該障礙選自癲癇（無論何種類型、根本原因或起源）、特發性震顫或不安腿綜合征。更佳的是，該障礙係癲癇（無論何種類型、根本原因或起源）或特發性震顫。癲癇的具體的實例係頑固性癲癇（*refractory epilepsy*），也稱作難治性或難醫性癲癇。在患者已經具有三次或更多次抗癲癇藥（AED）失敗情況下，常使用這一術語。頑固性癲癇還包括部分性頑固性癲癇以及全身性頑固性癲癇（包括特發性的或症候性的）。

如在此使用，術語“**神經性疼痛**”包括來源於慢性的或使人衰弱之病症或疾病的疼痛。該可以導致神經性疼痛的慢性的或使人衰弱之病症或疾病包括但不

限於糖尿病痛性周圍神經病、疱疹遺留神經痛 (post-herpetic neuralgia)、三叉神經痛、中風後疼痛、多發性硬化症相關的疼痛、神經病相關的疼痛 (諸如在自發性的或創傷後神經病變和單神經炎中)、HIV-相關的神經性疼痛、癌症-相關的神經性疼痛、腕道症候群-相關的神經性疼痛、脊髓受傷-相關疼痛、複雜區域疼痛綜合征、纖維肌痛-相關的神經性疼痛、腰椎和頸椎疼痛、反射交感萎縮、幻肢綜合症和其他慢性的和使人衰弱的病症-相關的疼痛綜合征。

如在此使用，術語“**偏頭痛**”應該表述一種慢性的、陣發的和使人衰弱的臨床病症，所述臨床病症藉由存在中度到重度的脈動性單側頭痛持續4和72 h之間而得以診斷，其中包括無先兆偏頭痛和有先兆偏頭痛。如在此使用，“無先兆偏頭痛”應該表示滿足以下標準的至少五次犯發：(a) 頭痛犯發持續4-72小時，該頭痛具有至少兩個以下特徵：單側位置、脈動特性、具有直接影響日常生活活動的中度或重度強度、以及藉由上樓梯或類似日常生活而加重；和 (b) 在頭痛期間至少發生以下各項中的至少一個：噁心和/或嘔吐、及畏光和高聲恐怖。如在此使用，“有先兆偏頭痛”應該表示至少兩次犯發，伴隨著4種以下的特徵中的至少3種：(a) 一個或多個完全可逆的先兆症狀；(b) 至少一個先兆症狀，其逐漸發展超過4分鐘或兩個或兩個以相繼發生之症狀；(c) 沒有先兆症狀，其持續超過60分鐘；(d) 頭痛發生在先兆之前、同時具有或隨後，具有不到60分鐘左右的先兆和頭痛之間自由時間間隔。

如在此使用，術語“**雙相障礙和相關障礙**”應該包括雙相障礙I型 (例如單一的躁狂發作、最近的輕躁狂發作、最近的躁狂發作、最近的混合發作、最近的抑鬱發作和最近的未指明發作)、雙相障礙II型、循環情感性精神障礙，以及未另外指明之雙相障礙 (因為該等術語係藉由其診斷標準來定義，該等標準在精神障礙的診斷與統計手冊第四版、文本修訂、美國精神病學協會、2000年 (DSM-IV-TR)或在第五版中、文本修訂、美國精神病學協會、2013年 (DSM-5™) 中。較佳的是，雙相障礙的特點係抑鬱和躁狂 (或輕躁症) 階段，其中該等階段循環。較佳的是，雙相障礙係雙相障礙I型或雙相障礙II型。如在此使用“躁狂症”應該包括躁狂或心情躁狂階段，不顧根本原因。如在此使用，術語“**雙相躁狂症**”旨在說明與雙相障礙相關的、係雙相障礙的特徵的或係雙相障礙的症狀的躁狂症。因此，本發明治療雙相躁狂症之方法係指治療雙相障礙的躁狂症和/或

躁狂階段方法。如在此使用，術語“雙相抑鬱症”旨在說明與雙相障礙相關的、係雙相障礙的特徵的或係雙相障礙的症狀之抑鬱症。因此，本發明治療雙相抑鬱症之方法係指治療雙相障礙的抑鬱症和/或抑鬱階段方法。如在此使用，除非另外指出，術語“循環的”或“雙相循環的”應指的是雙相障礙的特徵抑鬱和躁狂階段之間之情緒改變。因此，本發明包括用於穩定所述循環之方法，該方法包括但不限於減少循環的頻率和/或減少躁狂和/或抑鬱階段的大小。

因此，在一實施方式中，本發明之藥用組成物可能被用於穩定情緒，特別是對躁狂抑鬱的情緒穩定。

如在此使用，術語“癲癇發生”指的是逐漸過程，由此癲癇形成。這個過程可以發生在腦創傷或多種病症後，包括神經退行性疾病、創傷性腦損傷、中風、腦部腫瘤、中樞神經系統感染、以及癲癇持續狀態；或者它可能發生在基因突變後。

如在此使用，術語“焦慮”尤其指的是廣泛性焦慮障礙。

如在此使用，術語“約”具有其常規含義。在具體實施方式中，當相對於一個數值時，它可以被解釋為表示數值 $\pm 10\%$ 、或 $\pm 5\%$ 、或 $\pm 2\%$ 、或 $\pm 1\%$ 、或 $\pm 0.5\%$ 、或 $\pm 0.1\%$ 。在其他實施方式中，藉由去掉“約”這個詞意味精確值。

“和/或”表示一個列表的每一個或兩個或所有的組分或特徵係可能的變體，尤其以替代或累積的方式的其兩個或兩個以上。

如在此使用，除非本文中另外說明或者與上下文內容明顯相悖，本發明的上下文（尤其是申請專利範圍）使用的術語“一/一個/一種 (a/an)”和“該 (the)”及類似術語應當理解為涵蓋了單數和複數兩種形式。

【圖式簡單說明】

圖1：針對單獨的和組合之化合物編號2和LEV的6 Hz 44 mA ED₅₀確定的劑量反應

圖2：在6 Hz (44 mA) 測定中對於化合物編號1與左乙拉西坦 (LEV) 的組合之等輻射分析。測定對於化合物編號1和LEV兩者之初始ED₅₀值（以下所示）（在x-和y-軸上的數據點；實心菱形）。理論上的加和性線連接兩種化合物（黑色實線）的經計算的ED₅₀值。繪製對於三種固定劑量比率組合（LEV：化合物

編號1) 之理論ED₅₀ (+ SEM): 1:3-實心方塊/黑色實線、1:1-實心向上的三角/黑色實線、和3:1-實心向下的三角/黑色實線。實驗治療劑量最初來源於理論值並且根據觀察到之效果調整。對於各個固定的劑量比率組合之實驗性確定的ED₅₀ (+ SEM) 值也被顯示: 1:3'-開放的方塊/虛線、1:1'-開放的向上的三角/虛線、和3:1'-開放的向下三角/虛線。理論和實驗性確定的ED₅₀值之間的比較使用t-test (**P < 0.001) 來比較。每組N = 8。在圖2中, LEV與化合物編號1的比率如下描述:

| LEV: 化合物編號 1 比率 | |
|-----------------|--|
| ■ 1:3 | ED ₅₀ (LEV) = 345 mg/kg (211-485) (腹膜內地, i.p.) ED ₅₀ (化合物編號 1) = 10.2 mg/kg (3.1-12.4) (s.c.) |
| ▲ 1:1 | |
| ▼ 3:1 | |
| --□-- 1:3' | |
| --△-- 1:1' | |
| --▽-- 3:1' | |

圖3: 在6 Hz測定 (44 mA) 中的組合研究, 針對化合物編號25-a和左乙拉西坦 (LEV) 以劑量10 mg/kg s.c., 化合物編號25-a增加LEV之效價, 導致ED₅₀大約70倍之移動。這表明一正的藥效動力學關係。

圖4: 在6 Hz測定 (44 mA) 中的組合研究, 針對化合物編號2-a和左乙拉西坦 (LEV) 以劑量10 mg/kg s.c., 化合物編號2-a增加LEV之效價, 導致ED₅₀大約35倍之移動。這表明一正的藥效動力學關係。

圖5: 在6 Hz測定 (44 mA) 中的組合研究, 針對化合物編號6-b和左乙拉西坦 (LEV)。以劑量10 mg/kg s.c., 化合物編號6-b增加LEV之效價, 導致ED₅₀大約100倍之移動。這表明一正的藥效動力學關係。

圖6: 在6 Hz測定 (44mA) 中的組合研究, 針對LY-404039和左乙拉西坦 (LEV)。以劑量5 mg/kg s.c., LY-404039增加LEV之效價, 導致ED₅₀大約27倍之移動。這表明一正的藥效動力學關係。

【實施方式】

以下實例係為了說明理解本發明而給出, 並不意在且不應該被解釋為以任何方

式限制實例後面的申請專利範圍中所涉及的本發明。

A) 具有化學式 (I-B) 之化合物-化學性質和體外測試

在以下的實施方式中說明了用於製備本發明之具有化學式 (I-B) 化合物的一些方法。除非另外指出，否則所有起始物質都從商業供應商獲得並且不經進一步純化即使用。

在下文中，“aq.”意思係水性的；“DCE”意思係1,2-二氯乙烷，“DCM”意思係二氯甲烷；“DIPE”意思係二異丙醚；“DIPEA”意思係*N,N*-二異丙基乙胺；“DMF”意思係*N,N*-二甲基甲醯胺；“ES”意思係電噴射；“Et₃N”意思係三乙胺；“Et₂O”意思係二乙醚；“EtOAc”意思係乙酸乙酯；“h”意思係小時；“HPLC”意思係高效液相層析；“HRMS”意思係高解析度質譜/質譜分析；“l”或“L”意思係升；“LRMS”意思係低解析度質譜分析/質譜；“MeOH”意思係甲醇；“min”意思係分鐘；“mp”意思係熔點；“Pd(PPh₃)₄”意思係四(三苯基膦)鈀(0)；“RP”意思係反相；“r.t.”意思係室溫；“s”意思係秒；“sat.”意思係飽和的；“SFC”意思係超臨界流體層析；“sol.”意思係溶液；“THF”意思係四氫呋喃。

微波輔助的反應係在單模式反應器Initiator™ Sixty EXP微波反應器(拜泰齊公司(Biotage AB))中或在多模式反應器MicroSYNTH Labstation(邁爾斯通公司(Milestone))中進行的。

使用試劑級溶劑，在矽膠60 F254板(默克公司(Merck))上進行薄層層析(TLC)。使用標準技術，在矽膠上進行開口柱層析，粒度60 Å，網目 = 230-400(默克公司)。使用來自默克公司的易連接柱，在來自阿爾欽儀器公司(Armen Instrument)的SPOT或LAFLASH系統上，在不規則凝膠上進行自動快速柱層析法，粒度15-40 μm(正向一次性使用的快速柱)。

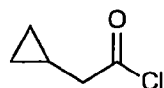
使用振動圓二色光譜(VCD)確定該等化合物中的一些的絕對立體化學之組態。在配備有PMA 37的Bruker Equinox 55上，在KBr液體池中使用CD₂Cl₂作為溶劑(PEM: 1350 cm⁻¹, LIA; 1 mV, 解析度: 4 cm⁻¹)，對它們進行測量。關於VCD用於絕對組態測定用法的說明可以發現于戴肯(Dyatkin A.B.)等，手征(Chirality), 14:215-219 (2002)中。

無論何時在此表明符號“RS”，它都是指該化合物係一種外消旋混合物，除非另外指明。當將該化合物分離時，已經將一些化合物的立體化學組態指定為

“R”或“S”，對於一些化合物，儘管該化合物本身已經作為單一的立體異構物被分離並且是鏡像異構物純的，但是當絕對立體化學未確定時，已經將立體化學組態指定為“*R”或“*S”。藉由由超臨界流體層析法（SFC）分析外消旋混合物，隨後SFC比較該一種或多種分離的鏡像異構物，來確定在此報導的化合物之對映體過量。

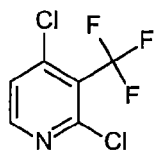
中間體之製備

描述1-中間體1



將環丙基乙酸（[CAS 5239-82-7]，50 g，500 mmol）溶解於CH₂Cl₂（300 mL）中，然後添加SOCl₂（100 mL）。將該反應混合物在60°C攪拌2 h並且然後蒸發溶劑以獲得中間體1（53 g，90%），將其不進行進一步純化而使用。

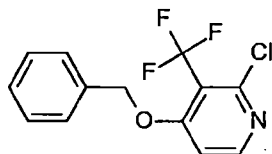
描述2-中間體2



向2,4-二氯-3-碘代吡啶（[CAS 343781-36-2]，290 g，1058 mmol）於DMF（1.7 L）中的溶液裡添加甲基2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸酯（[CAS 680-15-9]，403 g，2098 mmol）和CuI（403 g，2.13 mol），然後將該反應在100°C加熱5 h。

將該反應冷卻並過濾。將濾液用H₂O稀釋並且用Et₂O萃取並用NH₃溶液洗滌。將有機層乾燥（Na₂SO₄）、過濾、並在真空中濃縮以獲得中間體2（160 g），將其不進行進一步純化而使用。

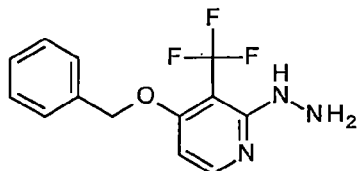
描述3-中間體3



在0°C下，向NaH（在油中60%，24 g，600 mmol）在DMF（2 L）中的溶液裡添加苯甲醇（35 g，325 mmol），然後將該反應攪拌2 min。一次性加入中間體2（160 m，741 mmol），並且在0°C下攪拌1 h。將該反應藉由添加H₂O進行稀釋

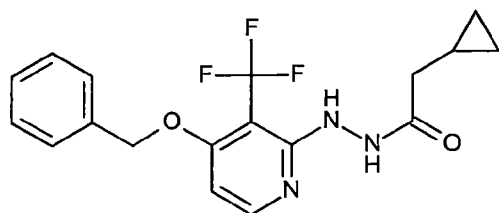
並且用Et₂O萃取。將有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。將該殘餘物藉由柱層析經矽膠 (洗脫液: 石油醚/EtOAc = 20/1) 進行純化。收集純的級分並蒸發溶劑, 以獲得中間體3 (100 g, 38%)。

描述4-中間體4



向中間體3 (100 g, 277 mmol) 於1,4-二噁咁 (1.5 L) 中的溶液裡添加NH₂NH₂ 水合物 (85%溶液, 在水中, 300 g, 9.11 mol), 然後將該反應在密封管中在160°C 加熱2 h。將該混合物在真空中進行濃縮、用DCM溶解、用NaHCO₃洗滌。將有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾、並在真空中濃縮以獲得中間體4 (90 g, 90%), 將其不進行進一步純化而使用。

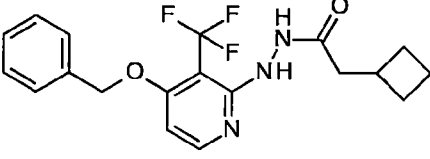
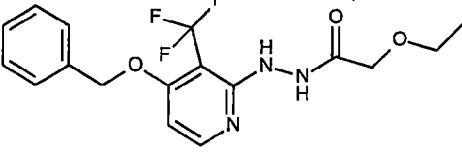
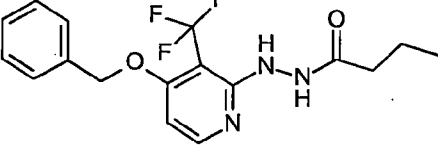
描述5-中間體5



向中間體4 (90 g, 318 mmol) 於CH₂Cl₂ (1.5 L) 中的溶液裡添加三乙胺 (64.3 g, 636 mmol), 將該混合物冷卻至0°C, 然後添加中間體1 (53 g, 449 mmol) 於CH₂Cl₂中的溶液。將該溶液在室溫下攪拌1 h。將該反應混合物用NaHCO₃的飽和水性溶液洗滌, 並且用CH₂Cl₂進行萃取。將有機層乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並在真空中濃縮, 以獲得中間體5 (104.4 g, 90%)。

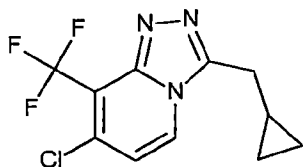
遵循類似於描述5中 (D5) 所報導的合成順序合成以下中間體。

| 中間體 | 鹼基氣 | 條件 |
|-------------|-----------------------------|---------------|
| <p>中間體6</p> | 丙醯氣 ([CAS 79-03-8]) | 在室溫下運行添 加。 |

| 中間體 | 醯基氯 | 條件 |
|--|-------------------------------------|---------|
|  中間體7 | 環丁烷乙醯氯 ([CAS 59543-38-3]) | 條件如D5中。 |
|  中間體8 | 2-乙氧基-乙醯氯 ([CAS 14077-58-8]) | 條件如D5中。 |
|  中間體25 | 丁醯氯 ([CAS 141-75-3]) | 條件如D5中。 |

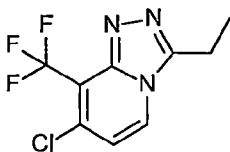
描述6

(a) 中間體9



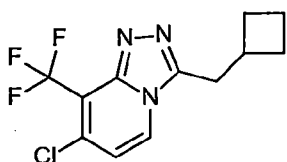
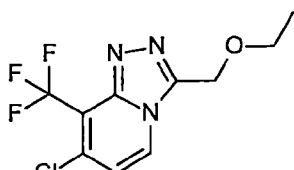
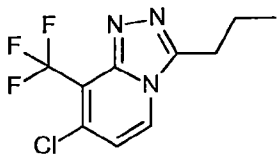
向中間體5 (101 g, 277 mmol) 於 CH_3CN (1.2 L) 中的溶液裡添加氫氧化磷 (V) (84.7 g, 553 mmol) 和 N,N -二異丙基乙胺 (71.3 g, 553 mmol)。將該反應混合物在 90°C 下攪拌38 h。然後將該反應用DCM稀釋並且用 Na_2CO_3 溶液洗滌。將有機層乾燥 (Na_2SO_4)、過濾並在真空中濃縮。將該殘餘物藉由矽膠柱層析 (洗脫液: 石油醚/EtOAc = 4/1) 進行純化。收集純的級分並蒸發溶劑, 以獲得中間體9 (31.39 g, 41%)。

(b) 中間體10

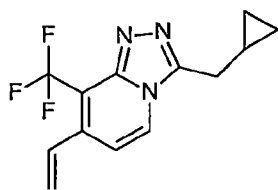


該反應分4批次進行然後合併用於處理和純化。向中間體6 (7 g, 20.6 mmol) 於DCE (50 mL) 中的溶液裡添加N,N-二異丙基乙胺 (3.96 mL, 22.69 mmol) 並且然後添加氯氧化磷 (2.12 mL, 22.69 mmol), 並且然後將該反應混合物在微波中在150°C加熱5 min。然後添加DCM並且將有機層用NaHCO₃的飽和溶液洗滌, 乾燥 (Na₂SO₄) 並在真空中濃縮以得到所希望化合物, 將其藉由柱層析 (梯度洗脫: DCM 100%至在DCM中的MeOH.NH₃ 2%) 純化以獲得中間體10 (2.5 g, 49%)。

遵循類似於描述6(a) 或 (b) 中所報導之合成順序合成以下中間體。

| 中間體 | 起始材料 | 條件 |
|--|-------|---|
|  中間體11 | 中間體7 | 反應如 (a) 中所述的但是在CH ₃ CN中進行。該反應完成之後, 將該反應混合物倒入冰/水中, 然後用NaHCO ₃ 飽和溶液進行洗滌。並且用DCM萃取, 乾燥 (Na ₂ SO ₄)、過濾並濃縮。在Spot (Si柱體, 洗脫DCM/EtOAc 一直到10%-20%) 中進行純化。 |
|  中間體12 | 中間體8 | 如 (b) 中所述進行反應。藉由快速柱層析 (二氧化矽, EtOAc於DCM中, 0/100至40/60) 進行純化。 |
|  中間體26 | 中間體25 | 如 (a) 中所述進行反應。藉由快速柱層析 (二氧化矽; MeOH於CH ₂ Cl ₂ 中, 從0/100至4/96) 進行純化。 |

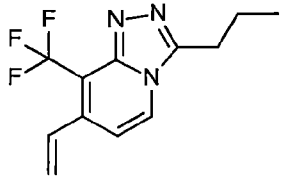
描述7 - 中間體13



在氮氣下，將 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (2.096 g, 1.81 mmol) 添加到中間體9 (10 g, 36.28 mmol) 和4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二側氧環戊硼烷 ([CAS 75927-49-0], 7.77 mL, 43.53 mmol) 於去氧二噁吡 (30 mL) 和去氧 NaHCO_3 飽和溶液 (30 mL) 的攪拌溶液中。將該混合物在 100°C 下攪拌18 h。將該混合物用EtOAc/水進行稀釋並且通過矽藻土襯墊進行過濾。用鹽水處理該濾液並且用EtOAc進行萃取。將有機層分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾並在真空中蒸發溶劑。藉由快速柱層析 (二氧化矽; EtOAc於 CH_2Cl_2 中, 0/100至5/95) 純化該粗產物。收集所希望的部分並且在真空中進行濃縮，以獲得呈黃色固體的中間體13 (6.08, 63%)。

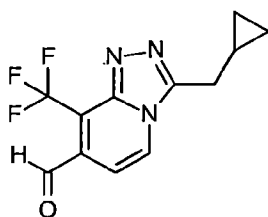
遵循類似於描述7中所報導之合成順序合成以下中間體。

| 中間體 | 起始材料 | 條件 |
|-----------|-------|---|
| 中間體14 | 中間體10 | 在 150°C 下進行反應。藉由快速柱層析 (二氧化矽; 在甲醇中的7 N氨溶液, 於DCM中, 0/100至1/9) 進行純化。 |
| 中間體15 | 中間體11 | 用DCM萃取，藉由快速柱層析 (二氧化矽; MeOH於DCM中, 4/96) 進行純化。 |
| 中間體16 | 中間體12 | 藉由快速柱層析 (二氧化矽, EtOAc於DCM中, 0/100至10/90) 進行純化。 |

| | | |
|--|--------------|---|
|  <p>中間體27</p> | <p>中間體26</p> | <p>反應混合物在150°C下在微波中進行。藉由快速柱層析（二氧化矽，EtOAc於DCM中，0/100至10/90）進行純化。</p> |
|--|--------------|---|

描述 8

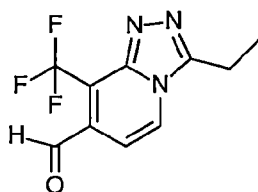
(a) 中間體17



將四氧化鐵（2.5%於t-BuOH中，10.103 mL，0.781 mmol）並且然後是在水（48.5 mL）中的高碘酸鈉12.53 g，58.58 mmol）添加到中間體13（6.08 g，20.02 mmol）於二噁吡（192 mL）中之懸浮液裡。將該混合物在室溫下攪拌2 h。

將該混合物用水和EtOAc進行處理並且通過矽藻土襯墊過濾。將該濾液用EtOAc進行萃取。將有機層分離、乾燥（Na₂SO₄）、過濾並在真空中蒸發溶劑。將該粗產物用Et₂O洗滌並且過濾並乾燥，以獲得呈棕色固體之中間體17（4.25 g，79%）。

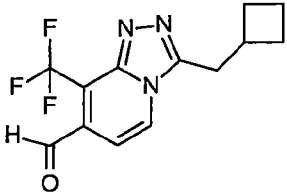
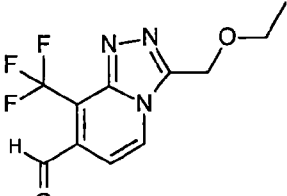
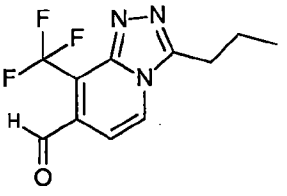
(b) 中間體18



將高碘酸鈉（5.04 g，23.54 mmol）於蒸餾水（19 mL）中的懸浮液添加到四氧化鐵（2.5%在t-BuOH中，4.06 mL，0.31 mmol）和中間體14（2.08 g，7.85 mmol）於二噁吡（75 mL）中的攪拌溶液裡。將該混合物在室溫下攪拌150 min，並且然後將該混合物使用飽和NaHCO₃和鹽水進行處理，並且使用DCM進行萃取。將有機層分離、乾燥（Na₂SO₄）、過濾並在真空中濃縮。將該產物用Et₂O研磨並且在真空中過濾並最終放入乾燥器中在50°C下持續18 h，以獲得呈棕色固體

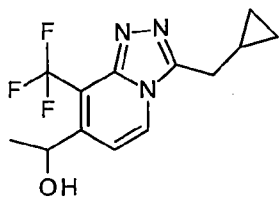
之中間體18 (1.6 g, 80%)。

遵循類似於描述8中所報導之合成順序合成以下中間體。

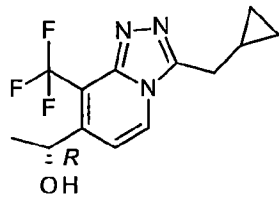
| 中間體 | 起始材料 | 條件 |
|---|-------|--|
|  中間體19 | 中間體15 | 程序如在 (a) 中所述。 |
|  中間體20 | 中間體16 | 程序如在 (a) 中所述。 |
|  中間體28 | 中間體27 | 程序如在 (a) 中所述，添加順序係將四氧化鐵添加到中間體27於1,4-二吡咁中的攪拌溶液裡，然後添加高碘酸鈉于水中的懸浮液並將該反應混合物在室溫攪拌2 h。不通過矽藻土襯墊過濾。 |

描述 9

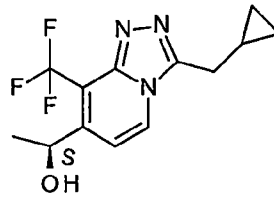
(a) 中間體21a、21b和21c



中間體21a



中間體21b

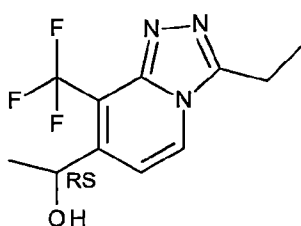


中間體21c

在 -20°C ，於 N_2 氣氛下，將溴化甲基鎂 (1.4 M在THF中，12.40 mL，17.37 mmol) 滴加到中間體17 (4.25 g，15.79 mmol) 在THF (281.07 mL) 中的攪拌懸浮液裡。在 -20°C 下將該混合物攪拌45分鐘。用 NH_4Cl 的飽和溶液處理該粗產

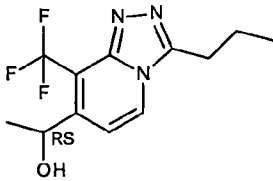
物並且用EtOAc進行萃取。將有機層分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾並在真空中濃縮。藉由快速柱層析 (二氧化矽; MeOH於DCM中, 0/100至4/96) 純化該殘餘物。收集所希望的部分並且在真空中濃縮, 以獲得中間體**21a** (外消旋混合物) (2.96 g, 66%)。將中間體**21a** (1.82 g) 藉由手性SFC進行純化: [固定相: CHIRALPAK AD-H (5 μm 250 \times 20 mm), 流動相: 80% CO_2 , 20% EtOH]以獲得呈淺灰色固體的**21b** (*R*-對映體) (0.453 g, 10%) 以及中間體**21c** (*S*-對映體) (0.439 g, 10%)。

(b) 中間體22

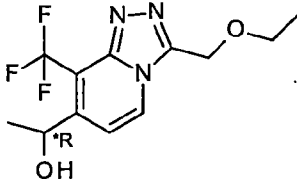
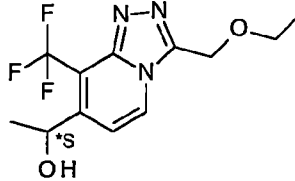


在 -20°C , 於 N_2 氣氛下, 將溴化甲基鎂 (1.4 M在THF中, 3.97 mL, 5.56 mmol) 滴加到中間體**18** (1.23 g, 5.06 mmol) 在THF (90 mL) 中的攪拌懸浮液裡。在 -20°C 下將該混合物攪拌45分鐘。用 NH_4Cl 的飽和溶液處理該粗產物並且用EtOAc進行萃取。將有機層分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾並在真空中濃縮。藉由快速柱層析 (二氧化矽; MeOH於DCM中, 0/100至4/96) 純化該殘餘物。收集所希望的級分並且在真空中進行濃縮。用 Et_2O 研磨由此獲得的殘餘物, 以獲得呈淡黃色固體的中間體**22** (620 mg, 35%)。遵循類似於描述9中所報導的合成順序合成以下中間體。

| 中間體 | 起始材料 | 條件 |
|-------------------|---------------|---------|
| 中間體 23 | 中間體 19 | 程序 (b)。 |
| 中間體 20 | 中間體 20 | 程序 (b)。 |

| 中間體 | 起始材料 | 條件 |
|--|-------|---------|
| 中間體24a | | |
|  中間體29 | 中間體28 | 程序 (b)。 |

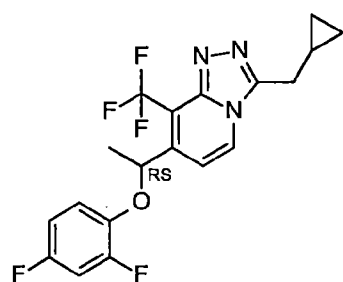
將中間體24a進一步分離為中間體24b和中間體24c：

| | |
|---|---|
|  中間體24b |  中間體24c |
| 手性SFC條件：固定相 Chiralpak AD-H 5 μ m 250*30 mm；流動相：80% CO ₂ ，15% EtOH | |

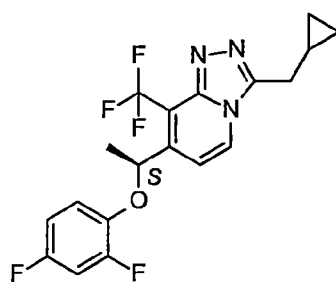
具有化學式 (I-B) 之最終化合物之製備

實例1

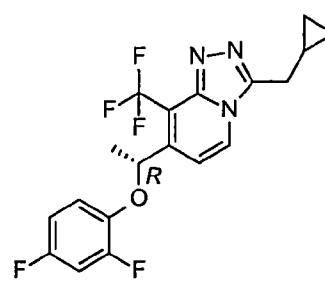
(a) 化合物4-b、6-b和5-b之合成



化合物4-b



化合物6-b

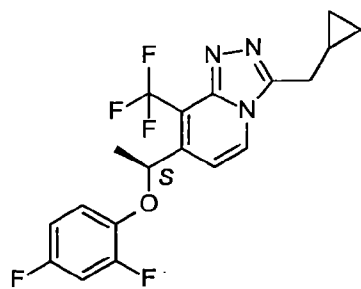


化合物5-b

在0°C並且在氮氣氛下，將DIAD (2.07 mL, 10.52 mmol) 滴加到中間體21a (2 g, 7.01 mmol)、2,4-二氟苯酚 (1.00 mL, 10.52 mmol) 以及三苯基磷 (2.76 g, 10.52 mmol) 在THF (74.18 mL) 中的攪拌溶液裡。在微波輻射下，將該混合物在100°C下攪拌10分鐘。用EtOAc稀釋該混合物並且用NaHCO₃的飽和溶液進行洗滌。將有機層分離、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。藉由快速柱

層析（二氧化矽；MeOH於DCM中，0/100至97/3）純化該殘餘物。收集所希望的級分並且在真空中進行濃縮。將該殘餘物與DIPE研磨以給出呈白色固體的化合物**4-b**（1.46 g，52%），將其藉由手性SFC [固定相：Chiralpak AD（5 μ m 250*30 mm，流動相：85% CO₂，15% iPrOH）]純化以獲得化合物**6-b**（0.659 g，24%）和化合物**5-b**（0.693 g，25%）。

(b) 化合物**6-b**之替代合成



化合物編號 **6-b**

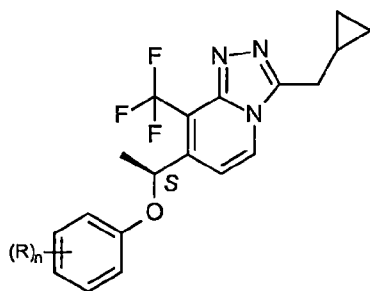
在0°C並且在氮氣氛下，將DIAD（31.06 μ L，0.16 mmol）滴加到中間體**21b**（30 mg，0.11 mmol）、2,4-二氟苯酚（15.07 mL，0.16 mmol）以及三苯基膦（41.38 mg，0.16 mmol）在THF（1.11 mL）中的攪拌溶液裡。在微波輻射下，將該混合物在100°C下攪拌10分鐘。用EtOAc稀釋該混合物並且用NaHCO₃的飽和溶液進行洗滌。將有機層分離、乾燥（Na₂SO₄）、過濾並在真空中濃縮。藉由快速柱層析（二氧化矽；MeOH於DCM中，0/100至97/3）純化該殘餘物。收集所希望的級分並且在真空中進行濃縮。將該殘餘物與DIPE研磨，以給出呈白色固體的化合物**6-b**（40 mg，96%）。

(c) 化合物**6-b**鹽酸鹽（.HCl）之合成

在0°C並且在氮氣氛下，將DIAD（207.06 μ L，1.05 mmol）滴加到中間體**21b**（200 mg，0.70 mmol）、2,4-二氟苯酚（100.45 μ L，1.05 mmol）以及三苯基膦（275.84 mg，1.0516 mmol）在THF（4 mL）中的攪拌溶液裡。在微波輻射下，將該混合物在100°C下攪拌15分鐘。用EtOAc稀釋該混合物並且用NaHCO₃的飽和溶液進行洗滌。將有機層分離、乾燥（Na₂SO₄）、過濾並在真空中濃縮。將該殘餘物藉由RP HPLC（固定相：C18 XBridge 30 \times 100 mm 5 μ m，流動相：梯度從在水中的60% 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液，40% CH₃CN至在水中的43% 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液，57% CH₃CN）進行純化，以獲得溶解於Et₂O（8 mL）和1,4-二噁唑（0.5 mL）中的一白色固體殘餘物。向由此獲得的溶液中

滴加HCl (4M, 在二噁咁中, 200 μ L)。過濾該白色固體沈澱, 用Et₂O洗滌, 乾燥 (Na₂SO₄) 並在真空中進行蒸發。將由此獲得的白色殘餘物與Et₂O研磨, 以給出呈白色固體的化合物**6-b.HCl** (110 mg, 36%)。

始於中間體**21b**, 遵循類似於實例1(b) 中所報導之合成順序合成以下化合物。

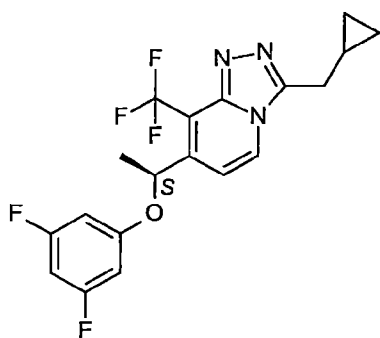


| 化合物編號 | |
|-------|--|
| 9-b | |
| 10-b | |
| 11-b | |

| 化合物編號 | |
|-------|--|
| 12-b | |
| 13-b | |
| 14-b | |

實例2

化合物7-b之合成



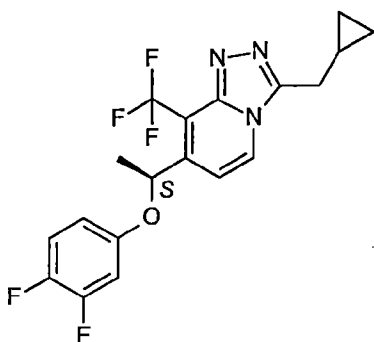
化合物編號7-b

程序 (a)：在0°C並且在氮氣氛下，將DIAD (31.06 μ L, 0.158 mmol) 滴加到中間體21b (30 mg, 0.105 mmol)、3,5-二氟苯酚 (20.52 mg, 0.158 mmol) 以及三苯基膦 (41.38 mg, 0.158 mmol) 在THF (1.113 mL) 中的攪拌溶液裡。在微波輻射下，將該混合物在100°C下攪拌10分鐘。用EtOAc稀釋該混合物並且用NaHCO₃的飽和溶液進行洗滌。將有機層分離、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。藉由快速柱層析 (二氧化矽；MeOH於DCM中，0/100至96/4) 純化該殘餘物。收集所希望的級分並且在真空中進行濃縮。將該殘餘物與DIPE研磨，以給出呈白色固體的化合物7-b (21 mg, 50%)。

程序 (b)：可替代地，還可始於中間體21b，遵循類似於實例1(b) 中所報導之合成順序合成化合物7。

實例3

化合物8-b之合成



化合物編號8-b

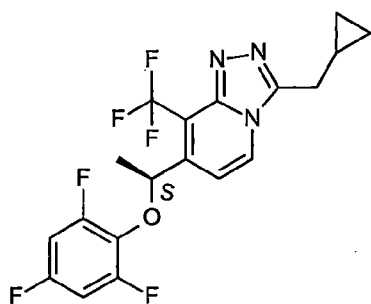
程序 (a)：在0°C並且在氮氣氛下，將DIAD (31.06 μ L, 0.158 mmol) 滴加到中間體21b (30 mg, 0.105 mmol)、3,4-二氟苯酚 (20.52 mg, 0.158 mmol) 以及三苯基膦 (41.38 mg, 0.158 mmol) 在THF (1.11 mL) 中的攪拌溶液裡。在微波輻射下，將該混合物在100°C下攪拌10分鐘。用EtOAc稀釋該混合物並且用

NaHCO₃的飽和溶液進行洗滌。將有機層分離、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在真空中濃縮。藉由快速柱層析 (二氧化矽; MeOH於DCM中, 0/100至96/4) 純化該殘餘物。收集所希望的級分並且在真空中進行濃縮。將該殘餘物與DIPE研磨, 以給出呈白色固體之化合物**8-b** (10.6 mg, 25%)。

程序 (b): 可替代地, 還可始於中間體**21b**, 遵循類似於實例1(b) 中所報導之合成順序合成化合物**8-b**。

實例4

化合物**15-b**之合成



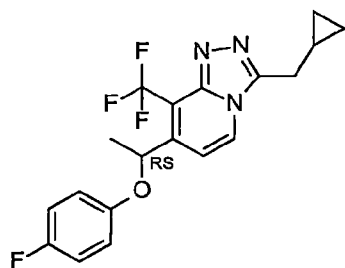
化合物編號**15-b**

程序 (a): 在0°C並且在氮氣氛下, 將DIAD (155.3 μL, 0.789 mmol) 滴加到中間體**21b** (150 mg, 0.526 mmol)、2,4,6-三氟苯酚 (116.8 mg, 0.789 mol) 以及三苯基膦 (206.88 mg, 0.789 mmol) 在THF (5.56 mL) 中的攪拌溶液裡。在微波下, 將該混合物在100°C下攪拌10分鐘。用DCM稀釋該混合物並且用NaHCO₃的飽和溶液進行洗滌。將有機層分離、經 (Na₂SO₄) 乾燥、過濾並且在真空中進行濃縮, 然後藉由快速柱層析法 (二氧化矽; MeOH/NH₃ 7 N在DCM中0/100至90/10) 進行純化。收集所希望的級分並且在真空中進行濃縮。藉由RP HPLC (固定相: C18 XBridge 30 × 100 mm 5 μm, 流動相: 梯度從在水中的54% 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 溶液, 46% CH₃CN至在水中的64% 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 溶液, 36% CH₃CN) 進行純化, 以獲得一靜止 (2天) 後即結晶的無色油。將該固體與庚烷研磨, 以給出呈白色固體的化合物**15-b** (129.8 mg, 59%)。

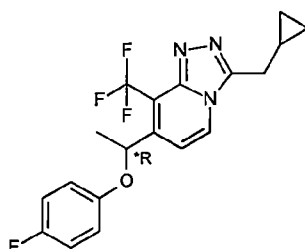
程序 (b): 可替代地, 還可始於中間體**21b**, 遵循類似於實例1(b) 中所報導之合成順序合成化合物**15-b**。

實例5

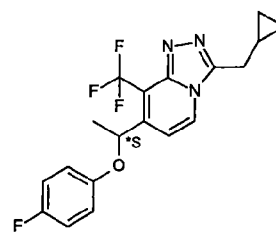
化合物1-b、2-b和3-b之合成



化合物1-b



化合物2-b

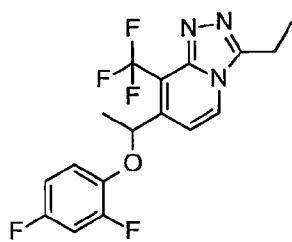


化合物3-b

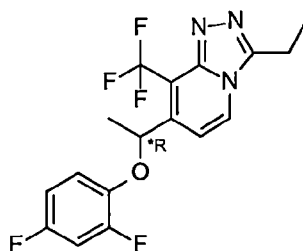
遵循實例1(a) 中描述之程序合成化合物**1-b**、**2-b**和**3-b**。因此，DIAD (500.05 μL , 2.54 mmol)、中間體**21a** (483 mg, 1.69 mmol)、4-氟苯酚 (227.77 mg, 2.03 mmol) 以及三苯基膦 (666.14 mg, 2.54 mmol) 在THF (17.91 mL) 中的反應如在實例1(a) 中所述，以獲得殘餘物，將該殘餘物藉由快速柱層析法 (二氧化矽；EtOAc於DCM中，0/100至90/10) 進行純化。收集所希望的級分並且在真空中進行濃縮。將所得殘餘物與DIPE研磨，以獲得呈白色固體之化合物**1-b** (320 mg, 50%)，將其藉由手性SFC [固定相：Chiralpak AD (5 μm 250*30 mm，流動相：77% CO_2 ，23% MeOH)] 純化以獲得呈白色固體的化合物**2-b** (131 mg, 20%) 和化合物**3-b** (129 mg, 20%)。

實例6

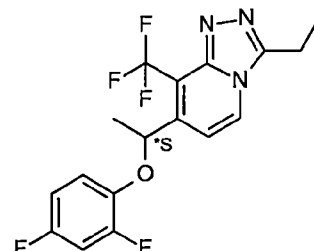
化合物24-b、26-b和27-b之合成



化合物24-b



化合物26-b

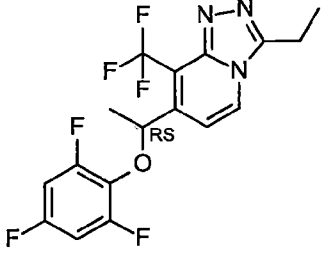
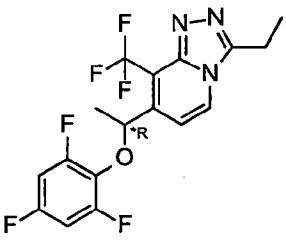
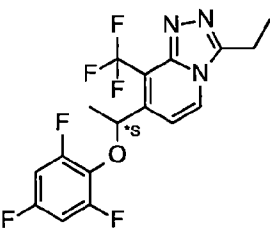
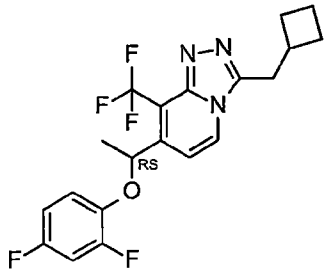
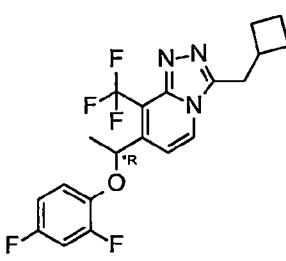
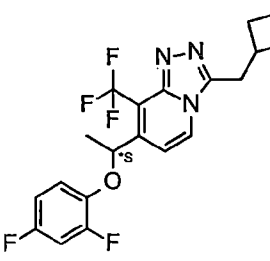


化合物27-b

遵循實例1(a) 中描述之程序合成化合物**24-b**、**26-b**和**27-b**。因此，DIAD (364.57 μL , 1.85 mmol)、中間體**22** (320 mg, 1.23 mmol)、2,4-二氟苯酚 (176.86 μL , 1.85 mmol) 以及三苯基膦 (485.67 mg, 1.85 mmol) 在THF (13.06 mL)

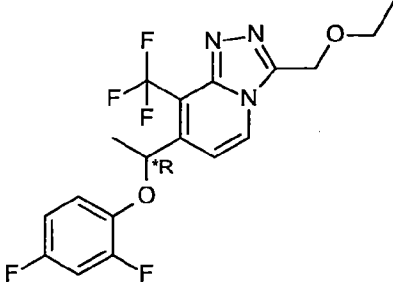
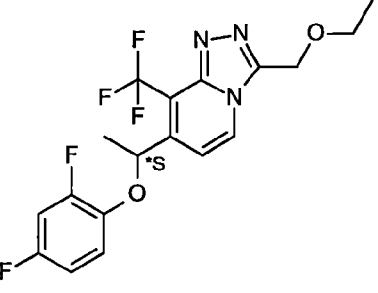
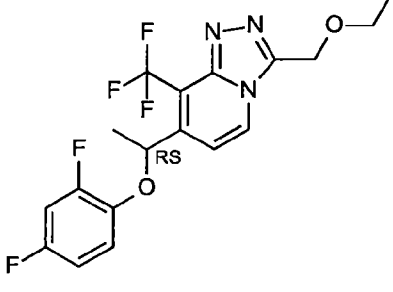
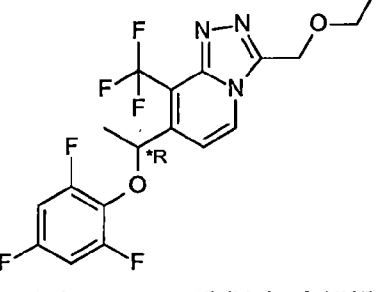
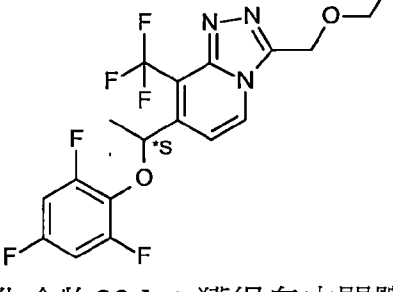
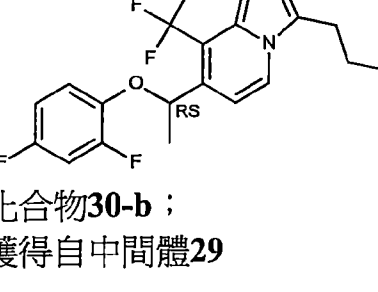
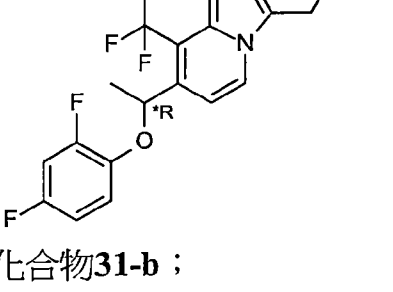
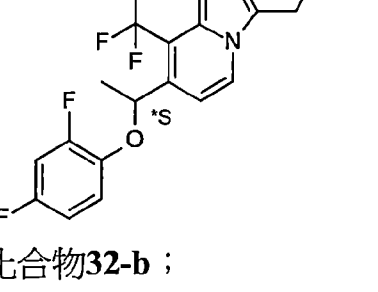
中的反應如在實例1(a) 中所述，以獲得殘餘物，將殘餘物藉由快速柱層析法(二氧化矽；MeOH於DCM中，0/100至96/4) 進行純化。收集所希望的級分並且在真空中濃縮以獲得一無色油，該無色油與DIPE結晶以給出呈白色固體之化合物**24**，然後將其藉由RP HPLC (固定相：C18 XBridge 30 × 100 mm 5 μm；流動相：梯度從在水中的54% 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液，46% CH₃CN至在水中的64% 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9溶液，36% CH₃CN) 進行純化，以獲得一與庚烷研磨後即結晶的無色油，從而給出240 mg (52%)、呈白色固體的化合物**24-b**，然後將其藉由手性SFC (固定相：CHIRALPAK AD-H 5μm 250x20mm；流動相：85% CO₂，15% iPOH (0.3% iPrNH₂)) 純化以獲得化合物**26-b** (103 mg，22%) 和化合物**27-b** (107 mg，23%)。

遵循類似於實例1(a)中所報導之合成順序獲得以下化合物。

| | | |
|--|---|--|
|  <p>化合物25-b</p> |  <p>化合物28-b</p> |  <p>化合物29-b</p> |
| <p>起始材料:中間體22 手性SFC條件：固定相：Chiralpak AD-H 5 μm 250 × 20 mm)；流動相：85% CO₂，15%的EtOH/iPrOH 50/50 v/v (+0.3% iPrNH₂) 混合物</p> | | |
|  <p>化合物16-b</p> |  <p>化合物17-b</p> |  <p>化合物18-b</p> |
| <p>起始材料:中間體23 手性SFC條件：固定相：Chiralpak AD-H (5 μm 250*30 mm)；流動相：80%</p> | | |

CO₂，20%的MeOH/iPrOH 50/50 v/v (+0.3% iPrNH₂) 混合物

始於所指出的中間體，如在實例1(b)中所報導之合成順序合成以下化合物。

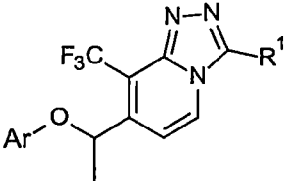

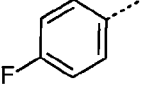

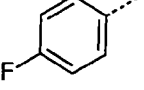

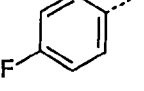

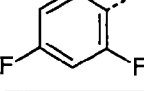

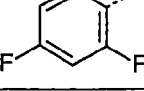

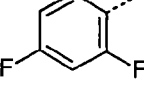

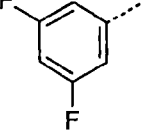

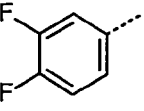
| | |
|--|---|
|  <p>化合物20-b；獲得自中間體24c</p> |  <p>化合物21-b；獲得自中間體24b</p> |
|  <p>化合物19-b；獲得自中間體24a</p> |  <p>化合物22-b；獲得自中間體24c</p> |
|  <p>化合物23-b；獲得自中間體24b</p> |  <p>化合物30-b； 獲得自中間體29</p> |
|  <p>化合物31-b；</p> |  <p>化合物32-b；</p> |
| <p>起始材料:中間體30 手性SFC條件:固定相: Chiralpak AD-H 5μm 250 × 20 mm); 流動相:</p> | |

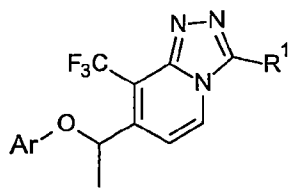
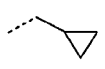
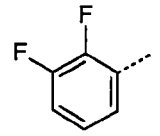
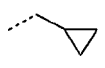
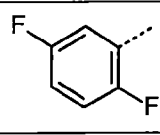
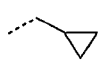
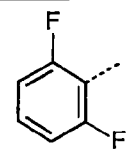
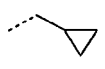
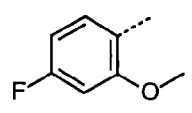
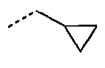
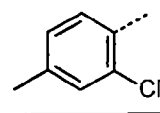
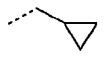
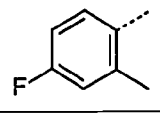
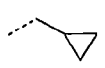
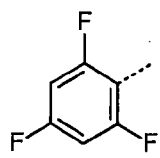
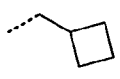
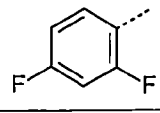
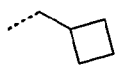
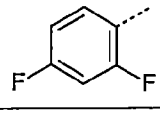
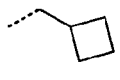
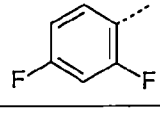
85% CO₂, 15% iPrOH。

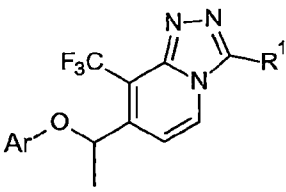
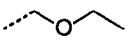
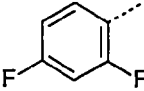
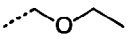
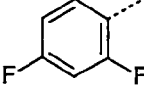
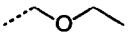
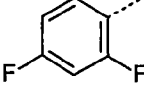
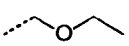
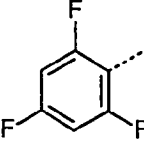
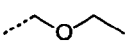
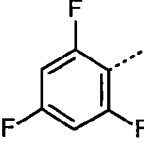

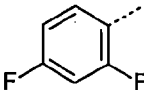

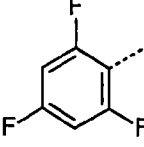

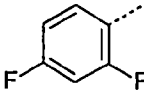

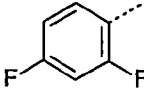

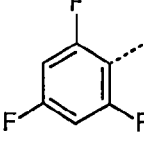
下表A列出了另外的、具有化學式 (I-B) 之化合物，該等化合物藉由類似於以上實例（實例編號）而製備。

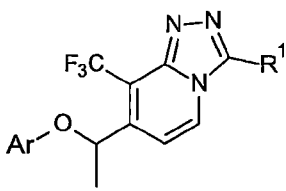

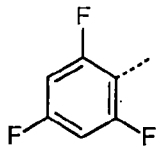
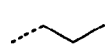
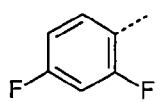
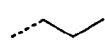
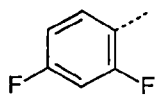

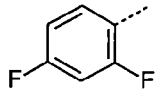
表A：根據化學式 (I-B) 之實例化合物。

#表明該實驗程序在實例中進行描述。

|  | | | | |
|---|--------------------------|---|---|------|
| 化合物編號 | 實例編號 | R ¹ | Ar | 立體化學 |
| 1-b | E5 [#] |  |  | RS |
| 2-b | E5 [#] |  |  | *R |
| 3-b | E5 [#] |  |  | *S |
| 4-b | E1 [#] |  |  | RS |
| 5-b | E1 [#] |  |  | R |
| 6-b | E1(a) 和 (b) [#] |  |  | S |
| 6-b. HCl | E1(c) [#] | | | |
| 7-b | E2 [#] |  |  | S |
| 8-b | E3 [#] |  |  | S |

|  | | | | |
|---|-----------------|---|--|------|
| 化合物編號 | 實例編號 | R ¹ | Ar | 立體化學 |
| 9-b | E1(b) |  |  | S |
| 10-b | E1(b) |  |  | S |
| 11-b | E1(b) |  |  | S |
| 12-b | E1(b) |  |  | S |
| 13-b | E1(b) |  |  | S |
| 14-b | E1(b) |  |  | S |
| 15-b | E4 [#] |  |  | S |
| 16-b | E1(a) |  |  | RS |
| 17-b | E1(a) |  |  | *R |
| 18-b | E1(a) |  |  | *S |

|  | | | | |
|---|-----------------|---|---|------|
| 化合物編號 | 實例編號 | R ¹ | Ar | 立體化學 |
| 19-b | E1(b) |  |  | RS |
| 20-b | E1(b) |  |  | *R |
| 21-b | E1(b) |  |  | *S |
| 22-b | E1(b) |  |  | *R |
| 23-b | E1(b) |  |  | *S |
| 24-b | E6 [#] |  |  | RS |
| 25-b | E1(a) |  |  | RS |
| 26-b | E6 [#] |  |  | *R |
| 27-b | E6 [#] |  |  | *S |
| 28-b | E1(a) |  |  | *R |

|  | | | | |
|---|-------|---|---|------|
| 化合物編號 | 實例編號 | R ¹ | Ar | 立體化學 |
| 29-b | E1(a) |  |  | *S |
| 30-b | E1(b) |  |  | RS |
| 31-b | E1(b) |  |  | *R |
| 32-b | E1(b) |  |  | *S |

分析部分

旋光度

在具有鈉燈之帕金-埃爾默 (Perkin-Elmer) 341 旋光計上測量旋光度並且記錄如下： $[\alpha]^D (\lambda, c \text{ g}/100 \text{ ml}, \text{ 溶劑}, T^\circ\text{C})$ 。

$[\alpha]_{\lambda}^T = (100\alpha)/(l \times c)$ ：其中 l 係以 dm 計的路徑長度並且 c 係針對在溫度 T ($^\circ\text{C}$) 和波長 λ (以 nm 計) 下的樣品的以 g/100 ml 計之濃度。如果使用的光波長係 589 nm (鈉 D 線)，那麼可以改為使用符號 D。始終應給出旋轉符號 (+ 或 -)。當使用這一等式時，常常在旋轉後的括弧中提供濃度和溶劑。使用度報導旋轉並且濃度不帶單位的給出 (將其假定為 g/100 ml)。

LCMS

為了 (LC) MS-表徵本發明的化合物，使用以下方法。

通用程序

使用 LC 泵、二極體陣列 (DAD) 或 UV 檢測器以及如在對應的方法中所指定的柱進行高效液相層析 (HPLC) 測量。如果必要的話，包括另外的檢測器 (參

見以下的方法表格)。

將來自柱的流帶至配置有大氣壓離子源的質譜儀 (MS)。以下在技術人員的知識內:設置調諧參數 (例如掃描範圍、停留時間等) 以便獲得允許鑒定化合物的標稱單一同位素分子量 (MW) 的離子。使用適當的軟體進行數據採集。藉由實驗保留時間 (R_t) 和離子描述化合物。如果未在數據表中不同地指定, 那麼報導的分子離子對應于 $[M+H]^+$ (質子化的分子) 和/或 $[M-H]^-$ (去質子的分子)。在該化合物不是直接可電離的情況下, 指定該加合物的類型 (即 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ 等)。對於具有多種同位素模式的分子 (Br、Cl 等) 來說, 報導的值係針對最低同位素質量獲得的值。獲得的所有結果具有與使用的方法通常相關的實驗不確定性。在下文中, “SQD” 意思係單四極檢測器, “RT” 室溫, “BEH” 橋連的乙基矽氧烷/二氧化矽雜合體, “HSS” 高強度二氧化矽, “DAD” 二極體陣列檢測器。

表B: LCMS方法代碼 (以 mL/min 表示流量; 以 °C 表示柱溫度 (T); 以分鐘表示執行時間)。

| 儀器 | 柱 | 流動相 | 梯度 | 流量 ----- -柱 溫度 | 執行 時間 | LCMS 方法 |
|---|---|--|--|-------------------------|----------|------------|
| 沃特斯 (Waters)): Acquity® UPLC® -DAD 和 SQD | 安捷倫 (Agilent) :伊柯麗斯 加(Eclipse Plus) C18 RRHD (1.8µm, 2.1 × 50 mm) | A : 95% CH ₃ COONH 4 6.5mM + 5% CH ₃ CN, B : CH ₃ CN | 從 95% A 開始, 4.6 min 後至 5% A, 保 持 0.4 min | 1 ----- - 50 | 5 | 1 |
| 沃特斯: Acquity® UPLC® -DAD 和 SQD | 沃特斯: CSH™ C18 (1.7 µm, 2.1 × 50 mm) | A : 95% CH ₃ COONH 4 6.5mM + 5% CH ₃ CN, B:CH ₃ CN | 從 95% A 開始, 4.6 min 後至 5% A, 保 持 0.4 min | 1 ----- - 50 | 5 | 2 |

| 儀器 | 柱 | 流動相 | 梯度 | 流量 ----- -柱 溫度 | 執行 時間 | LCMS 方法 |
|--|---|--|---|---------------------------|----------|------------|
| 沃特斯： Acquity UPLC® - DAD 和 Quattro Micro™ | 沃特斯： BEH C18 (1.7 μm， 2.1 × 100 mm) | A : 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM/5% CH ₃ CN， B : CH ₃ CN | 84.2% A 持 續 0.49 min，2.18 min 後至 10.5% A， 保持 1.94 min，0.73 min 後回到 84.2% A， 保持 0.73 min | 0.343 ----- - 40 | 6.2 | 3 |
| 沃特斯： Acquity® UPLC® -DAD 和 SQD | 沃特斯： CSH™ C18 (1.7μm， 2.1x50mm) | A : 95% CH ₃ COONH 4 6.5mM + 5% CH ₃ CN, B:CH ₃ CN | 從 95%A 開始，7.8 min 後至 5%A，保持 1.2 min | 1 ----- - 50 | 9 | 4 |

熔點

值係峰值，並且獲得的值具有與這個分析方法通常相關之實驗不確定性。

梅特勒 (Mettler) FP 81HT/FP90 儀

對於多種化合物，在 FP 81HT/FP90 裝置 (梅特勒-托利多 (Mettler-Toledo)) 上在開管毛細管中確定熔點。用 1°C/分鐘、3°C/分鐘、5°C/分鐘或 10°C/分鐘的溫度梯度對熔點進行測量。最高溫度係 300°C。從數字顯示器讀取熔點。

表 C：一些化合物之物理-化學數據、保留時間 (R_t) (以 min 計)、[M+H]⁺ 峰 (質子化分子)、LCMS 方法和 mp (熔點，以 °C 計)。(n.d. = 未確定)

| 化合物 編號 | 熔點 (°C) | R _t (min) | [MH ⁺] | LCMS 方法 | 旋光度 |
|-----------|------------|-------------------------|-----------------------|------------|--|
| 1-b | 156.3 | 2.32 | 380 | 1 | |
| 2-b | 176.9 | 2.93 | 380 | 3 | -58.5° (589 nm, c 0.53 w/v%, DMF, 20°C) |

| 化合物 編號 | 熔點 (°C) | R _t (min) | [MH ⁺] | LCMS 方法 | 旋光度 |
|-----------|------------|-------------------------|-----------------------|------------|--|
| 3-b | 177.3 | 2.93 | 380 | 3 | +59.4° (589 nm, c 0.52 w/v%, DMF, 20°C) |
| 4-b | 121.7 | 2.41 | 398 | 1 | |
| 5-b | 142 | 2.99 | 398.3 | 3 | +95.7° (589 nm, c 0.69 w/v%, DMF, 20°C) |
| 6-b | 142.4 | 2.99 | 398.2 | 3 | -95.4° (589 nm, c 0.7 w/v%, DMF, 20°C) |
| 7-b | 170.08 | 2.37 | 398 | 2 | -55.7° (589 nm, c 0.96 w/v %, DMF, 20°C) |
| 8-b | 未確定 | 2.32 | 398 | 2 | 未確定 |
| 9-b | 未確定 | 2.32 | 398 | 2 | 未確定 |
| 10-b | 未確定 | 2.25 | 398 | 2 | 未確定 |
| 11-b | 未確定 | 2.28 | 398 | 2 | 未確定 |
| 12-b | 未確定 | 2.16 | 410 | 2 | 未確定 |
| 13-b | 144.1 | 2.68 | 410 | 2 | 未確定 |
| 14-b | 161.7 | 2.51 | 394 | 2 | 未確定 |
| 15-b | 80.3 | 2.37 | 416 | 2 | -167.0° (589 nm, c 0.55 w/v%, DMF, 20°C) |
| 16-b | 未確定 | 2.50 | 412 | 2 | 未確定 |
| 17-b | 未確定 | 3.12 | 412 | 3 | 未確定 |
| 18-b | 未確定 | 3.12 | 412 | 3 | 未確定 |
| 19-b | 未確定 | 2.39 | 402 | 2 | 未確定 |

| 化合物 編號 | 熔點 (°C) | R _t (min) | [MH ⁺] | LCMS 方法 | 旋光度 |
|-----------|------------|-------------------------|-----------------------|------------|---|
| 20-b | 未確定 | 2.3 | 402 | 2 | 未確定 |
| 21-b | 未確定 | 3.36 | 402 | | 未確定 |
| 22-b | 未確定 | 2.35 | 420 | 2 | 未確定 |
| 23-b | 未確定 | 2.35 | 420 | 2 | 未確定 |
| 24-b | 135.7 | 2.05 | 372 | 2 | 未確定 |
| 25-b | 138.3 | 2.13 | 390 | 2 | 未確定 |
| 26-b | 未確定 | 2.80 | 372 | 3 | -83.9° (589 nm, c 0.52 w/v %, DMF, 25°C) |
| 27-b | 未確定 | 2.80 | 372 | 3 | +92.1° (589 nm, c 0.55 w/v %, DMF, 25°C) |
| 28-b | 未確定 | 2.85 | 390 | 3 | -129.2° (589 nm, c 0.5 w/v %, DMF, 25°C) |
| 29-b | 未確定 | 2.85 | 390 | 3 | +137.3° (589 nm, c 0.51 w/v %, DMF, 25°C) |
| 30-b | 130.6 | 2.29 | 386 | 2 | 未確定 |
| 31-b | 127.85 | 2.29 | 386 | 2 | -67.5° (589 nm, c 0.83 w/v %, DMF, 20°C) |
| 32-b | 127.69 | 2.29 | 386 | 2 | +89.5° (589 nm, c 0.83 w/v %, DMF, 20°C) |

SFC-MS

通用程序

使用來自伯格儀器公司 (Berger instrument) 的分析系統進行SFC測量，該系統包括一用於遞送二氧化碳 (CO₂) 和改性劑的FCM-1200二元泵流體控制模組、一CTC分析自動液體取樣器、一用於將柱從室溫加熱至80°C的TCM-20000

熱控制模組。使用配備有經得起400巴的高壓流通池的一安捷倫1100 UV光電二極體陣列檢測器。來自該柱的流被分流到MS光譜儀。該MS檢測器被配置為具有一氣壓電離源。用於沃特斯ZQ質譜分光光度計的以下電離參數係：電暈：9 μ a，源溫度：140°C，錐孔：30 V，探頭溫度450°C，萃取器3 V，去溶劑氣體400 L/hr，錐孔氣體70 L/hr。使用氮氣作為霧化器氣體。用沃特斯-質譜質量萊納斯-開放性萊納斯(Waters-Micromass MassLynx-Openlynx)數據系統進行數據採集。

方法1：除了通用程序之外，還有：在一CHIRALPAK AD DAICEL柱(10 μ m，4.6 \times 250 mm)上，在35°C，使用3.0 ml/min的流速進行SFC-MS中的分析性手性分離。流動相係85% CO₂，15% iPrOH (+ 0.3% iPrNH₂)，以恆溶劑模式保持7 min。

方法2：除了通用程序之外，還有：在一CHIRALPAK AD DAICEL柱(10 μ m，4.6 \times 250 mm)上，在35°C，使用3.0 ml/min的流速進行SFC-MS中的分析性手性分離。流動相係75% CO₂，15% iPrOH (+ 0.3% iPrNH₂)，以恆溶劑模式保持7 min。

方法3：除了通用程序之外，還有：在一CHIRALPAK AD DAICEL柱(10 μ m，4.6 \times 250 mm)上，在35°C，使用3.0 ml/min的流速進行SFC-MS中的分析性手性分離。流動相係80% CO₂，10% 甲醇 + 10% iPrOH (+ 0.3% iPrNH₂)，以恆溶劑模式保持7 min。

表D：分析性SFC數據-R_t意指保留時間(以分鐘計)，[M+H]⁺意指該化合物之質子化質量，方法係指用於鏡像異構物純的化合物的SFC/MS分析之方法。針對混合物將測量值進行比較。

| 化合物編號 | R _t | [M+H] ⁺ | UV 面積% | 方法 | 異構物洗脫順序* |
|-------|----------------|--------------------|--------|----|----------|
| 6-b | 4.28 | 398 | 100 | 1 | A |
| 5-b | 5.98 | 398 | 100 | 1 | B |
| 2-b | 2.13 | 380 | 100 | 2 | A |
| 3-b | 2.97 | 380 | 100 | 2 | B |
| 17-b | 2.46 | 412 | 100 | 3 | A |

| 化合物編號 | R _t | [M+H] ⁺ | UV 面積% | 方法 | 異構物洗脫順序* |
|-------|----------------|--------------------|--------|----|----------|
| 18-b | 3.12 | 412 | 100 | 3 | B |
| 31-b | 2.93 | 386 | 100 | 1 | A |
| 32-b | 3.81 | 386 | 100 | 1 | B |

*A表示洗脫的第一個異構物。B表示洗脫的第二個異構物。

核磁共振 (NMR)

對於許多化合物來說，將¹H NMR光譜用標準脈衝序列在Bruker DPX-400或在Bruker AV-500光譜儀上進行記錄，分別在400 MHz和500 MHz處進行操作。化學位移 (δ) 以相對於四甲基矽烷 (TMS) 的百萬分率 (ppm) 低場報導，該四甲基矽烷用作內標。

化合物編號6-b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.30 - 0.38 (m, 2 H), 0.59 - 0.68 (m, 2 H), 1.14 - 1.22 (m, 1 H), 1.72 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 3.02 - 3.14 (m, 2 H), 5.84 (q, *J*=6.3 Hz, 1 H), 6.67 - 6.73 (m, 1 H), 6.80 - 6.89 (m, 2 H), 7.30 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H)

化合物編號7-b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.30 - 0.39 (m, 2 H), 0.59 - 0.68 (m, 2 H), 1.11 - 1.23 (m, 1 H), 1.70 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 3.01 - 3.14 (m, 2 H), 5.83 (q, *J*=6.2 Hz, 1 H), 6.35 - 6.45 (m, 3 H), 7.13 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H)

化合物編號8-b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.30 - 0.38 (m, 2 H), 0.58 - 0.68 (m, 2 H), 1.11 - 1.22 (m, 1 H), 1.69 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 3.01 - 3.13 (m, 2 H), 5.79 (q, *J*=6.2 Hz, 1 H), 6.53 (dtd, *J*=9.2, 3.1, 3.1, 1.7 Hz, 1 H), 6.72 (ddd, *J*=11.6, 6.5, 3.1 Hz, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 1 H), 7.15 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H)

化合物編號15-b: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.30 - 0.41 (m, 2 H), 0.59 - 0.71 (m, 2 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 1.70 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 5.80 (q, *J*=6.4 Hz, 1 H), 6.62 - 6.70 (m, 2 H), 7.45 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H)

化合物編號13-b: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.27 - 0.39 (m, 2 H), 0.58

- 0.67 (m, 2 H), 1.12 - 1.21 (m, 1 H), 1.73 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 3.06 (qd, $J=15.4, 6.6$ Hz, 2 H), 5.92 (q, $J=6.4$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.89 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H)

化合物編號14-b : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.28 - 0.39 (m, 2 H), 0.57 - 0.69 (m, 2 H), 1.12 - 1.21 (m, 1 H), 1.70 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.01 - 3.12 (m, 2 H), 5.79 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H), 6.55 (dd, $J=9.0, 4.3$ Hz, 1 H), 6.69 (td, $J=8.5, 3.0$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J=9.0, 2.9$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H)

化合物編號20-b : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 3.58 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 2 H), 5.84 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H), 6.67 - 6.74 (m, 1 H), 6.81 - 6.88 (m, 2 H), 7.34 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H)

化合物編號22-b : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.23 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.70 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H), 3.58 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 5.05 - 5.12 (m, 2 H), 5.81 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H), 6.62 - 6.70 (m, 2 H), 7.48 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 8.45 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H)

化合物編號31-b : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.07 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H) 1.72 (d, $J=6.24$ Hz, 3 H) 1.92 (sxt, $J=7.63$ Hz, 2 H) 2.98 - 3.14 (m, 2 H) 5.84 (q, $J=6.47$ Hz, 1 H) 6.65 - 6.74 (m, 1 H) 6.78 - 6.89 (m, 2 H) 7.29 (d, $J=7.40$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=7.40$ Hz, 1 H)。

具有化學式 (I-B) 之化合物之體外測試

本發明中提供的具有化學式 (I-B) 之化合物為mGluR2的正別構調節劑。該等化合物藉由結合到別構位點而不是穀胺酸結合位點而表現出加強穀胺酸應答。當存在具有化學式 (I-B) 之化合物時，mGluR2對穀胺酸濃度的反應升高。由於其增強受體功能的能力，具有化學式 (I-B) 之化合物期待實質上對mGluR2具有作用。在表E中示出了使用下面描述的並且適於鑒定此類化合物並且更具體地說是根據化學式 (I-B) 之化合物的 ^{35}S]GTP γ S結合測定方法測試的正別構調節劑對mGluR2之作用。

[³⁵S]GTPγS結合測定

[³⁵S]GTPγS結合測定係一用於研究G-蛋白偶合受體 (GPCR) 功能的基於-功能膜之測定，從而測量GTP之不可水解形式[³⁵S]GTPγS (用γ-發射³⁵S標記的鳥苷5'-三磷酸) 的摻入。G-蛋白α亞基催化鳥苷5'-二磷酸 (GDP) 被鳥苷三磷酸 (GTP) 交換並且當藉由激動劑啟動GPCR時，[³⁵S]GTPγS被摻入並且不能被裂解以繼續交換循環 (哈珀 (Harper) (1998) 藥理學實驗指南 (Current Protocols in Pharmacology) 2.6.110, 約翰威利父子公司 (John Wiley & Sons, Inc.))。放射性[³⁵S]GTPγS摻入的量係G-蛋白活性的直接度量，因此激動劑的活性可被確定。mGlu2受體顯示優先偶合至Gai-蛋白 (用於這一方法之優先偶合)，並且因此被廣泛地用來研究在重組細胞系和在組織中的mGlu2受體的受體啟動。在此，我們描述了[³⁵S]GTPγS結合測定用來檢測本發明該等化合物之正別構調節劑 (PAM) 特性之用途，該測定使用來自用人類mGlu2受體轉染並且改適自斯卡夫霍瑟 (Schaffhauser) 等 (《分子藥理學》 (Molecular Pharmacology), 2003, 4:798-810) 的細胞之膜。

膜製備

將CHO-細胞培養至預-融合並且用5 mM丁酸鹽刺激24 h。然後藉由在PBS中進行刮削來收集細胞並且將細胞懸液離心 (在臺式離心機中，在4000 RPM下，10 min)。丟棄上清液並且藉由用渦旋並用移液管上下混合將沈澱輕輕地重懸於50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 中。將該懸浮液在16,000 RPM (索福 (Sorvall) RC-5C加轉子 (plus rotor) SS-34) 下離心10分鐘並且丟棄上清液。使用ultra-turrax勻漿器將沈澱均化於5 mM Tris-HCl (pH 7.4) 中並且再次離心 (18,000 RPM, 20 min, 4°C)。將最終的沈澱重懸於50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 中並且在使用之前將其以適當的等分部分存儲在-80°C下。藉由Bradford方法 (伯樂公司 (Bio-Rad), 美國) 確定蛋白濃度，將牛血清白蛋白用作標準品。

[³⁵S]GTPγS結合測定

如下進行測試化合物的mGluR2正向別構調節活性的測量。將測試化合物和穀胺酸稀釋於包含10 mM HEPES酸、10 mM HEPES鹽 (pH 7.4)、100 mM NaCl、3 mM MgCl₂以及10 μM GDP之測定緩衝液中。將包含人類mGlu2受體之膜在冰上解凍並且將其稀釋於補充有14 μg/ml皂苷的測定緩衝液中。將膜與單獨的化合

物或連同預確定 ($\sim EC_{20}$) 濃度之穀胺酸 (PAM測定) 一起在30°C下預孵育30 min。在添加 $[^{35}S]GTP\gamma S$ (最終濃度0.1 nM) 之後, 將測定混合物短暫振盪並且進一步孵育以在啟動時允許摻入 $[^{35}S]GTP\gamma S$ (30分鐘, 30°C)。在10 mM HEPES酸、10 mM HEPES鹽 (pH 7.4)、100 mM NaCl、3 mM $MgCl_2$ 、10 μM GDP以及2 $\mu g/ml$ 皂苷中的最終測定混合物包含7 μg 的膜蛋白。總反應體積係200 μl 。使用96孔 filtermate 通用收集器, 經由Unifilter-96 GF/B板 (珀金埃爾默 (Perkin Elmer), 麻塞諸塞州, 美國) 藉由快濾終止反應。用冰冷的10 mM $NaH_2PO_4/10$ mM Na_2HPO_4 (pH 7.4) 將過濾器洗滌6次。然後將過濾器風-幹, 並且向每個孔中添加40 μl 的液體閃爍混合物 (微申特公司 (Microscint-O))。在來自珀金埃爾默的微型版閃爍儀 (Microplate Scintillation) 和冷光計數器 (Luminescence Counter) 中計數膜結合放射活性。

數據分析

使用Lexis軟體介面 (在J&J研發) 生成本發明的代表性化合物的濃度-應答曲線-在mGluR2激動劑穀胺酸的 EC_{20} 存在下獲得以確定正別構調節劑 (PAM)。將數據計算為%之對照穀胺酸應答, 將該對照穀胺酸應答定義為在僅添加穀胺酸時產生的最大應答。使用非線性回歸分析分析該等百分數對比測試化合物的log濃度標繪的S形濃度-應答曲線。然後將產生半數最大效果之濃度計算為 EC_{50} 。當 EC_{50} 以M.表達時, 以下 pEC_{50} 值計算為 $-\log EC_{50}$ 。 $E_{最大}$ 定義為相對最大效果 (即相對於對照穀胺酸應答的最大%效果)。

下表E顯示針對具有化學式 (I-B) 之化合物獲得的藥理學數據。

表E: 根據本發明之化合物之藥理學數據

| 化合物編號 | GTP γ S - hmGluR2 PAM pEC $_{50}$ | GTP γ S - hmGluR2 PAM E $_{最大}$ |
|-------|---|--|
| 1-b | 6.59 | 296 |
| 2-b | 6.84 | 228 |
| 3-b | 5.79 | 187 |
| 6-b | 7.39 | 256 |
| 5-b | 6.06 | 141 |
| 4-b | 7.04 | 329 |
| 7-b | 7.31 | 292 |
| 8-b | 7.04 | 244 |

| 化合物編號 | GTP γ S - hmGluR2 PAM pEC ₅₀ | GTP γ S - hmGluR2 PAM E _最 大 |
|-------|---|--|
| 9-b | 7.3 | 260 |
| 10-b | 7.47 | 218 |
| 11-b | 8.25 | 239 |
| 12-b | 6.99 | 178 |
| 16-b | 7.54 | 284 |
| 13-b | 7.75 | 280 |
| 14-b | 7.53 | 281 |
| 15-b | 8.16 | 293 |
| 19-b | 6.71 | 297 |
| 25-b | 6.9 | 233 |
| 24-b | 6.42 | 193 |
| 17-b | 7.73 | 317 |
| 18-b | 6.24 | 213 |
| 22-b | 7.61 | 325 |
| 23-b | 5.94 | 167 |
| 21-b | 6.32 | 102 |
| 20-b | 7.07 | 332 |
| 26-b | 6.78 | 214 |
| 27-b | n.c. | 51 |
| 30-b | 6.9 | 227 |
| 28-b | 7.19 | 234 |
| 29-b | 5.85 | 77 |
| 31-b | 7.05 | 251 |
| 32-b | 5.71 | 116 |

n.c.意思係pEC₅₀無法計算。

在該濃度-應答曲線未達到稱坪水平 (plateau level) 的情況下，未計算pEC₅₀值。

以預定的EC₂₀濃度在mGluR2激動劑穀胺酸存在下測試所有化合物，以確定正向別構調節。從至少8種濃度的濃度-應答實驗計算pEC₅₀值。

B) mGluR2化合物 (正位激動劑和具有化學式 (I)/(I-A)/(I-B) 之化合物) 的抗驚厥研究

通用

測試化合物和溶液之製備

使用最佳流體體積與體液比給予測試化合物。將測試化合物以0.01 mL/g體

重之體積給予小鼠（懷特（White H.S.）等，抗癲癇藥，通則：抗癲癇藥的實驗階段、定量以及評估（General Principles: Experimental selection, quantification, and evaluation of antiepileptic drugs, in Antiepileptic Drugs），第四版，萊維（R. H. Levy），梅特森（R.H. Mattson），和梅爾德倫（B. S. Meldrum）編. 1995，雷文出版社（Raven Press, Ltd.）：紐約，第99-110頁）。對於皮下（s.c.）給予，除了經口（p.o）給予的化合物**6-b**外，將測試化合物沿著動物背給予至寬鬆褶皺的皮膚裡。對於在測試化合物上（除化合物**6-b**外）進行的每個測試，最終化合物濃度作為在20% Hp- β -CD中的水溶液給予。對於化合物**6-b**，首先製備40% Hp- β -CD母液並且將其用於配製處於所希望的濃度的、用於經口途徑進行測試的化合物**6-b**；最終化合物濃度作為在20% Hp- β -CD中的懸浮液給予。將一種20% Hp- β -CD溶液用於媒介物組。

對於LY-404039，最終化合物濃度作為鹽溶液皮下給予。

對於化合物CAS 1092453-15-0，在溶解後最終化合物濃度在10% Hp- β -CD（+NaCl）媒介物中給予。

最終左乙拉西坦濃度在0.5%甲基纖維素（MC）水溶液中給予，藉由腹膜內（i.p.）注射給予。

關鍵性試劑

a) 載體溶液

0.5%甲基纖維素（MC）

40% 羥丙基- β -環糊精（Hp- β -CD）母液

b) 雜項溶液

將地卡因（0.5%溶液w/v）從一塑膠滴瓶滴加到所有動物眼睛中，該等動物隨後將經由角膜電極接受電刺激。

動物和動物飼養

成年雄性CF編號1白化（albino）小鼠（26-35 g）獲得自查理斯河，波蒂奇，密西根州（Charles River, Portage, Michigan）。將該等動物維持充足飲食（寶萊（Prolab）RMH 3000）並允許它們自由接觸食物和水，除了將它們從籠中移出以用於測試的短暫時期外。在用於測試之前，允許實驗室新接受的動物充足的時間以矯正在運輸過程中導致的、可能的食物與水之限制。將所有小鼠置於具

有特殊結構室的塑膠籠中，其中具有受控制的濕度、空氣交換以及受控制的光照（12小時開 - 12小時關）。將該等動物籠養、飼喂並且以符合全國理事會出版物（National Council Publication），“實驗動物護理和使用指南（Guide for the Care and Use of Laboratory animals）”中建議的方式進行處理。

最小運動損傷（MMI）

針對動物的神經性或肌肉功能之明顯症狀，藉由對動物的直接觀察的一個組合來對急性MMI進行評估。在小鼠中，使用轉棒程序（rotarod procedure）揭露最小肌肉或神經性損傷。當將小鼠置於以6 rpm的速度旋轉的棒上時，該動物可以持續長時間週期維持其平衡。如果它在1 min的時段內從該旋轉棒上摔下來三次，該動物被認為是中毒了。

半數有效劑量和毒性劑量（ED₅₀和TD₅₀）之確定

在確定每個測試化合物的ED₅₀或TD₅₀中，給予的第一劑量通常是與在成功的TPE確定中所使用的劑量相同。如果採用的初始劑量在50%以上的動物中是有效的或毒性的，下一次劑量將是初始劑量的一半，如果初始劑量在不到50%的動物中是有效的或毒性的，下一次劑量將是初始劑量的兩倍。選擇第三和第四劑量來產生一等間距的劑量應答線。包括或在0%和100%之間應該存在最少4個點。

TPE確定

將各組（每組總體上四個動物）給予測試化合物並且每組在以下五個時間點之一進行測試：處理後0.25、0.5、1、2、或4 h（懷特（White）等，1995）。使用6 Hz（32 mA）測定進行TPE確定。將在其處觀察到最大限度保護的時間（處理後0.25、0.5、1、2、或4 h）視為峰值效果時間（TPE）。

在針對這一研究確定的或先前確定的TPE處，在6 Hz（32和/或44 mA）測定中，經若干劑量並且包括幾乎不引起或不引起保護至引起全面保護的劑量對該等化合物進行測試。

使用在實驗室中提供的電腦程式上之概率元分析(芬尼（Finney）“概率元分析（Probit Analysis）”34d Ed 1971，倫敦：劍橋大學出版社），計算ED₅₀和95%置信區間（C.I.）。

用於pK/pD分析之血清收集

在多個測試中，測試之後將動物處死，並且收集軀幹血液和/或腦組織（全腦）用於藥物濃度之定量。測試之後立即將動物斬首並且將軀幹血液收集於含有K2EDTA的BD Vacutainer®管中並且在冰上冷卻直至離心。離心（13000 - 18000 rpm，5-7 min）之後，將血漿去除並且轉移到標記的微量離心管中並儲存在-80°C。對於腦組織收集，斬首後立即去除腦並急速冰凍。將冰凍的樣品置於標記的離心管中並儲存在-80°C。

小鼠中6 Hz精神運動發作測試

6 Hz發作測試用作藥理抗性邊緣發作（pharmacoresistant limbic seizure）的模型。該6 Hz發作顯示對苯妥英、卡馬西平、拉莫三嗪（lamotrigine）、以及托吡酯（topiramate）的抗性（巴頓（Barton）等，“部分性癲癇的6 Hz精神運動發作模型的藥理學表徵（Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy）”，癲癇研究（Epilepsy Research）2001，47卷，第217-222頁）。

用於6 Hz精神運動發作測試之方法

在小鼠中經由角膜刺激（6 Hz，0.2毫秒矩形脈衝，3秒持續時間；巴頓（Barton）等2001）誘導局灶性發作。在32 mA或44 mA對小鼠進行測試。刺激之前，將0.5%地卡因液滴施用至每只眼睛上。在這個測定中由角膜刺激引起的發作之特徵係最低限度之陣攣期，隨後是成規的無意識行為（automatic behavior），包括昏迷、前肢陣攣、觸鬚顫搖以及舉尾（Straub-tail）。將不顯示該等行為的動物視為受到了保護。

實例1 – 利用化合物1和2之研究

1.1. 化合物編號1、化合物編號2和左乙拉西坦之組合研究

首先，將每個化合物以在6 Hz 44 mA測試中、在每個化合物的TPE下顯示最小活性的劑量單獨進行測試。當mGluR2 PAM化合物和左乙拉西坦以組合（與單獨測試相同的劑量和時間點）給予時，在6 Hz 44 mA測試（表2）中觀察到幾乎完全保護。除了記錄該等化合物單獨地或在組合中的療效和毒性數據，還從每個組中收集血漿和腦樣品用於藥物代謝動力學/藥物代謝動力學分析。在血漿和腦樣本中沒有觀察到基於化合物水平之藥物代謝動力學相互作用（數據未顯

示)。總之，化合物1和2在6 Hz模型中顯示了與左乙拉西坦正的藥效動力學相互作用，其似乎不是由於藥物代謝動力學相互作用，並且沒有增加運動損傷（表2、2a、2b）。化合物2的1劑量的影響還在LEV的劑量-應答方面進行測試。如在表3中所示，與LEV單獨進行測試的相比，LEV的ED₅₀有~200-倍的移動。LEV似乎略微增加化合物編號2號之效價（表3）。

1.2. 在6 Hz發作模型中化合物編號1和左乙拉西坦之間相互作用之等輻射分析

在6 Hz（44 mA）測定中對於化合物編號1 與LEV之組合給予進行了等輻射研究。根據先前描述之方法進行研究（馬德森（Madsen）等.2011）。確定對於化合物編號1和LEV之初始ED₅₀值並且用來計算對於三種固定劑量比率組合（LEV：化合物編號1）：1：3、1：1和3：1的理論的ED₅₀（+ 平均數的標準誤差，SEM）值。使用的劑量與計算的ED₅₀值係成比例的。例如，針對1：1範例使用的劑量比率係基於LEV的0.5 × ED₅₀和化合物編號1的0.5 × ED₅₀。類似地，1：3範例使用LEV的0.25 × ED₅₀和化合物編號1的0.75 × ED₅₀。3：1比率使用0.75 × ED₅₀ LEV和化合物編號1的0.25 × ED₅₀。實驗處理劑量（見表4）係基於理論值並且根據觀察到的效果調整。為了統計目的，將每個固定劑量比率組合藉由實驗確定之ED₅₀（+ SEM）值與理論值相比（t檢驗）。如果藉由實驗確定的ED₅₀值係顯著低於理論ED₅₀，該劑量比率被確定為超相加的（協同的）隨後，在6 Hz發作測試中針對相同範例，確定實驗組合劑量（以下表4）。化合物1和左乙拉西坦在6 Hz模型中的等輻射研究證實在所有評估的劑量比率下顯著協同的藥效動力學相互作用並且與化合物1血漿水平密切對應。此外，在任何被評估的劑量比率下沒有觀察到運動損傷，這表明協同的藥效動力學相互作用不產生增加的運動毒性。

1.3. 小鼠角膜的激發模型和化合物1的研究

使用角膜的電極、每天兩次用3秒、3 mA、60 Hz的刺激將小鼠進行電激發直到如由拉辛（Racine）所定義的5次連續的階段5發作之標準（拉辛（Racine）“藉由電刺激改變發作活性”（“Modification of seizure activity by electrical stimulation”）II. 運動發作”《臨床神經生理學腦電圖》（Electroenceph Clin Neurophysiol）1972，32，第281-294頁）。在小鼠達到一穩定激發狀態後，給予測試化合物或媒介物，並且在先前確定的TPE下，給予每個動物以上指示的電刺

激。刺激後，觀察動物發作活動的存在或不存在，以在拉辛標度（0 - 5）進行評分，其中5代表立起與跌倒之最高階段。將LEV的一個劑量和化合物編號1的兩個劑量單獨地和組合地針對角膜激發的發作進行測試。化合物1與左乙拉西坦之組合在這個模型中表明瞭正的藥效動力學相互作用（以下表5）。

將單獨測試的化合物的數據的總結呈現在表1中，並且將根據實例1進行研究的另外結果列出下面表2-5中。

表1：對於mGluR2 PAM化合物1、2、11、2-a、25-a、6-b和LY-404039（除了化合物6-b，其係口服測試）皮下給予後在6 Hz模型中、在32 mA和44 mA下急性抗驚厥數據的總結。 TPE表示峰值效果時間，CI表示置信區間，s.c.表示皮下，p.o.表示口服，n.t.表示未測試。在32 mA 6 Hz測定中確定TPE。通常以在轉棒測試中不產生損傷的劑量來觀察效果。對於化合物11和2-a，提供了重複實驗之單獨值。對於化合物25a，0.25和1 h兩個時間點被用於6 Hz（44 mA）研究。

| 化合物編號 | TPE (h) | ED ₅₀ (95% CI) mg/kg, s.c. | | 發作得分 (劑量) |
|-------|---------|--|---|--------------------|
| | | 32 mA | 44 mA | 角膜激發 |
| 11 | 0.5 | 4.77 (3.54 – 6.76) 9.41 (1.53-15.1) | 31.5 (15.1 – 47.3) | 2.8 (100 mg/kg) |
| 2 | 0.25 | 3.83 (1.62 – 6.71) | 5.89 (3.89 – 8.45) | 3.4 (40 mg/kg) |
| 1 | 0.5 | 2.8(1.3 – 4.3) | 10.2 (3.1 – 12.4) | 3.7 (20 mg/kg) |
| 25-a | 1 | 7.7(2.3-18.4) | 1 hr TPE : 25.9 (15.5-33.7) 0.25 hr TPE : 29.1 (21.6-39.6) | n.t. |

| | | | | |
|-----------|-----|--|---|-----------------------|
| 2-a | 0.5 | 44.7 (23.4-80.5) 20.8 (10.0-31.7) 12.2 (8.4-17.4) | 在 100 mg/kg 下 50% 保護 21 (17.9-27.4) | 4.4 (100 mg/kg) |
| 6-b | 0.5 | 7.2 (4.2-11.8) | 16.1 (13.0-20.1) | n.t. |
| LY-404039 | 0.5 | 10.2 (3.62-12.4) | n.t. | 3.1 (100 mg/kg) |

表1a：對於化合物編號1之6 Hz 32 mA TPE確定之總結

| 劑量 (mg/kg , s.c.) | 時間 (h) | 6 Hz 32 mA | 運動損傷 |
|----------------------|--------|------------|------|
| 10 | 4 | 0/4 | 0/0 |
| | 2 | 0/4 | 0/0 |
| | 1 | 3/4 | 0/0 |
| | 0.5 | 4/4 | 0/0 |
| | 0.25 | 4/4 | 0/0 |
| 5 | 0.5 | 8/12 | 0/0 |
| | 0.25 | 8/12 | 0/0 |
| 2.5 | 0.5 | 5/8 | 0/0 |
| | 0.25 | 1/8 | 0/0 |

(在轉棒方面在6 Hz或毒性中受保護的小鼠之數目/測試之數目)

表1b：對於化合物編號1的劑量-應答研究對於化合物編號1之TPE先前確定為0.5 h (結果顯示在以上表1a中)。將化合物編號1的幾個劑量以這個TPE進行給予並且使用32和44 mA兩者刺激強度在6 Hz測試中進行測試。

| 測試 | 劑量 (mg/kg , s.c.) | #受保護的/#測 試的 | #轉棒運動損傷 /#測試的 |
|----|-------------------------|----------------|------------------|
| | | | |

| | | | |
|---|-----|------|------|
| 6 Hz 32 mA | 20 | 8/8 | 1/8 |
| | 10 | 7/8 | 0/8 |
| | 5 | 8/12 | 0/12 |
| | 2.5 | 7/16 | 0/16 |
| | 0.5 | 1/8 | 0/8 |
| ED₅₀ (95% CI) : 2.8 mg/kg (1.3 至 4.3) | | | |
| 6 Hz 44 mA | 20 | 8/8 | 1/8 |
| | 15 | 7/8 | 0/8 |
| | 10 | 4/8 | 0/8 |
| | 2.5 | 0/8 | 0/8 |
| ED₅₀ (95% CI) : 10.2 mg/kg (3.1 至 12.4) | | | |

表2：化合物編號1和化合物編號2與左乙拉西坦(LEV)在小鼠6 Hz、44 mA發作模型中的相互作用之總結。在每個劑量組（以指定的測試化合物或組合劑量水平）中，將結果列為展示出完全保護的小鼠之數目/測試之小鼠總數。

| | 劑量 | 時間 (h) | # 受保護的/ # 測試的 | # 運動毒性的 (motortox) / # 測試的 |
|---------------------|-------------------|-----------|------------------|----------------------------------|
| LEV | 10 mg/kg i.p. | 1 | 1/6 | 0/6 |
| 化合物編號 2 + LEV | 3 mg/kg s.c. | 0.25 | 5/6 | 0/6 |
| 化合物編號 2 | 3 mg/kg s.c. | 0.25 | 1/6 | 0/6 |
| LEV | 10 mg/kg i.p. | 1 | 1/8 | 0/8 |
| 化合物編號 1 + LEV | 2.5 mg/kg s.c. | 0.5 | 6/8 | 0/8 |
| 化合物編號 | 2.5 mg/kg | 0.5 | 0/8 | 0/8 |

| | | | | |
|---|------|--|--|--|
| 1 | s.c. | | | |
|---|------|--|--|--|

表2a.血漿和腦水平，化合物編號1.與左乙拉西坦 (LEV) 在組合研究中BQL表示在可量化之極限值以下。

| 化合物編號 1 | LEV | 血漿 (ng/ml) | 化合物編 號 1 | 血漿 (ng/ml) | 6 Hz 保 護 |
|-----------------------|------------|---------------|--------------|------------------------|-------------|
| 6 Hz 44 mA | 10 mg/kg | 9350 | 2.5 mg/kg | BQL | 是 |
| | | 8580 | | 244 | 否 |
| | | 10900 | | 314 | 是 |
| | | 10300 | | 382 | 是 |
| | | 9780 | | 416 | 是 |
| | | 9780 | | 377 | 是 |
| | | 13700 | | 2260* | 否 |
| | | 10100 | | 607 | 是 |
| 平均血漿水 平 | | 10311 | | 657.1 (390) | 6/8 |
| 平均血漿水 平 (非-組 合) | 1/8 | 8254 | 0/8 | 438 | |

在括弧()中顯示的平均血漿水平係將統計學異常值*去除而計算的。

表2b：血漿和腦水平，化合物編號2.與左乙拉西坦 (LEV) 在組合研究中AQL表示在可量化之極限值以上。

| 化合 物編 號 2 | LEV | 血漿 (ng/ml) | 腦(ng/ml) | 化合 物編 號 2 | 血漿 (ng/ml) | 腦(ng/ml) | 6 Hz 保 護 |
|------------------|-------------|---------------|----------|-----------------|---------------|----------|-------------------|
| 6 Hz 44 mA | 10 mg/kg | 6450 | 6290 | 3 mg/kg | 1830 | 1540 | 是 |
| | | 8200 | 7990 | | 386 | 1020 | 是 |
| | | 3540 | 4760 | | 4700 | 1310 | 是 |
| | | 3850 | NA | | 467 | NA | 否 |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|-----|---------------|-------------|---------|----------------|-------------|------------|
| 化合物編號 2 | LEV | 血漿 (ng/ml) | 腦(ng/ml) | 化合物編號 2 | 血漿 (ng/ml) | 腦(ng/ml) | 6 Hz 保護 |
| | | 7150 | 6380 | | AQL (> 500) | 1120 | 是 |
| | | 3890 | 3960 | | 2080 | 1140 | 是 |
| 平均 血漿 /腦 水平 | | 5513 | 5876 | | 1893 | 1226 | 5/6 |
| 平均 血漿 /腦 水平 (非 組 合) | 1/6 | 8750 | 5773 | 1/6 | 1295 | 1113 | |

NA – 樣品不可供用於分析

表3：對於單獨的和組合的化合物編號2和左乙拉西坦（LEV）的6 Hz發作（44 mA）模型ED₅₀確定。LEV在10 mg/kg的劑量下增加化合物編號2之效價（在ED₅₀方面大約5倍移動）。化合物編號2在3 mg/kg之劑量下增加LEV的療效（至100%保護）和效價（在ED₅₀方面大約200倍的移動）兩者。

圖1顯示了對於單獨的和組合的化合物編號2和LEV的6 Hz 44mA ED₅₀確定之劑量-應答

| 處理 | ED ₅₀ (95% CI) mg/kg | 最大效果 (% 保護) |
|-----------------------------|------------------------------------|----------------|
| 單獨的化合物編號 2 | 6.97 (5.44 – 8.30) | 100% |
| 化合物編號 2 + LEV (10 mg/kg) | 1.35 (0.8 – 1.9) | 100% |
| 單獨的 LEV | ~ 200 | 75% |
| LEV | 1.0 | 100% |

| | |
|------------------------|---------------|
| + 化合物編號 2 (3 mg/kg) | (0.23 – 2.24) |
|------------------------|---------------|

表4：化合物編號1和左乙拉西坦在等輻射研究中之結果。

| 組 | LEV (mg/ kg i.p.) | f | 化 合 物 編 號 1 (mg/ kg s.c.) | f | 組 合 的 劑 量 (mg/k g) | 轉 棒 # 運 動 毒 性 的 (motort ox)/# 測 試 的 | 6 Hz (44mA) # 受 保 護 的/ # 測 試 的 |
|---|----------------------------|---------|---|-----|--------------------------------------|---|--|
| 1:1 範 例 | 181 | 0. 5 | 5.1 | 0.5 | 93.1 | 0/8 | 8/8 |
| | 90.5 | | 2.6 | | 46.6 | 0/8 | 6/8 |
| | 45.3 | | 1.3 | | 23.3 | 0/8 | 3/8 |
| | 22.6 | | 0.6 | | 11.6 | 0/8 | 3/8 |
| ED₅₀ (95% CI ; mg/kg) : 22.2 (8.4-35.7) | | | | | | | |
| 1:3 範 例 | 45.3 | .2 5 | 3.8 | .75 | 14.2 | 0/8 | 8/8 |
| | 22.6 | | 1.9 | | 7.1 | 0/8 | 4/8 |
| | 11.3 | | 1.0 | | 3.6 | 0/8 | 2/8 |
| ED₅₀ (95% CI ; mg/kg) : 5.9 (3.5-8.7) | | | | | | | |
| 3:1 範 例 | 271.5 | .7 5 | 2.6 | .25 | 204.3 | 0/8 | 8/8 |
| | 135.8 | | 1.3 | | 102.2 | 0/8 | 3/8 |
| | 67.9 | | 0.6 | | 51.1 | 0/8 | 3/8 |
| | 33.9 | | 0.3 | | 25.5 | 0/8 | 0/8 |
| ED₅₀ (95% CI ; mg/kg) : 86.3 (56.8-131.4) | | | | | | | |

等輻射分析（圖2）表明化合物編號1和左乙拉西坦的組合導致一顯著正的協同效應。

表5：化合物編號1和左乙拉西坦組合研究在小鼠角膜激發模型中之結果。

| 一種或多種化合物 | # 受保護的 /# 測試的 | % 受保 護的 | 平均發作得 分 |
|----------|------------------|------------|------------|
| 媒介物 | 0/10 | 0% | 4.7 |

| | | | |
|--|-------|----------------------------------|-----|
| (20% HPBCD@30', s.c. ; 0.5% MC@60', i.p.) | | | |
| LEV 3 mg/kg | 5/13 | 38% | 3.3 |
| 化合物編號 1 30 mg/kg | 3/12 | 25% | 4.0 |
| LEV 3 mg/kg & 化合物編號 1 30 mg/kg | 10/10 | 100% | 0.6 |
| 化合物編號 1 20 mg/kg | 5/16 | 31% | 3.7 |
| LEV 3 mg/kg & 化合物編號 1 20 mg/kg | 7/10 | 70% | 1.9 |
| 拉辛發作得分 | | 0 至 5 0 = 無發作活動 5 = 最大發作活動 | |

實例2 – 化合物25-a和2-a的研究

2.1. 化合物編號25-a和左乙拉西坦的組合研究

獨立的劑量-應答研究在針對兩者化合物的6 Hz 44mA測試中執行以確定對於左乙拉西坦在1 h i.p.的TPE下之ED₅₀值和對於化合物編號25-a在1 h s.c.的TPE下的ED₅₀值。對於化合物編號25-a之ED₅₀值係25.9 mg/kg並且對於左乙拉西坦該值被估計為大約345 mg/kg。對於左乙拉西坦的劑量-應答用10 mg/kg化合物編號25-a（化合物編號25-a的一劑量，其單獨不會在6 Hz 44 mA模型中保護）的聯合給藥進行重複。10 mg/kg化合物編號25-a的聯合給藥在4.9 mg/kg的左乙拉西坦劑量-應答中產生一ED₅₀（與單獨左乙拉西坦比較低大約70倍）並且重要的是在6 Hz 44 mA發作模型中產生完全保護。該等結果表示了化合物編號25-a和左乙拉西坦之間在6 Hz發作模型中的正的藥效動力學相互作用。

表6：6 Hz（32 mA）測定中化合物編號25-a的時間-對-峰值效果確定。在本研究中使用10和20 mg/kg兩種劑量，跨若干時間點（0.25-4 h）。該化合物在6 Hz測定中在0.25和1 h之間顯示了最大程度保護，其在20 mg/kg下更明顯的。化合物血漿水平通常與行為發作保護對應。使用0.25 h的TPE用於6 Hz（32 mA）研究，然而0.25和1 h兩者時間點都被用於6 Hz（44 mA）研究。

s.c.表示皮下。

| 劑量 (mg/kg , s.c.) | 時間 (h) | # 受保護的/ # 測試的 | # 轉棒運動損傷 /# 測試的 | 化合物編號 25-a 平均血漿水平 (ng/mL) |
|-------------------------|-----------|------------------|--------------------|---------------------------------|
| 10 | 0.25 | 2/4 | 0/4 | 10,983 (2,477) |
| | 0.5 | 1/4 | 0/4 | 3,330 |
| | 1 | 1/4 | 1/4 | 700 |
| | 2 | 0/4 | 0/4 | 256 |
| | 4 | 0/4 | 0/4 | 40 |
| 20 | 0.25 | 4/4 | 0/4 | 4,095 |
| | 0.5 | 3/4 | 1/4 | 2,800 |
| | 1 | 4/4 | 1/4 | 1,765 |
| | 2 | 1/4 | 0/4 | 618 |
| | 4 | 1/4 | 1/4 | 28 |

在括弧()中顯示的平均血漿水平係將統計學異常值去除而計算。

表7：在6Hz測定 (32 mA^a與44 mA^b) 中化合物編號25-a的劑量-應答研究。

CI表示置信區間

| 測試 | 劑量 (mg/kg , s.c.) | # 受保護 的 # 測試的 | # 轉棒運動損傷/ # 測試的 | 化合物編號 25-a 平均血漿水平 (ng/mL) |
|--|-------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------|
| 6 Hz 32 mA | 20 | 8/8 | 0/8 | 5,570 |
| | 15 | 3/8 | 0/8 | 1,201 |
| | 10 | 4/8 | 0/8 | 6,113 |
| | 5 | 4/8 | 0/8 | 2,558 |
| | 1 | 1/8 | 0/8 | 466 |
| ED₅₀ (95% CI) : 7.7 mg/kg (2.3 至 18.4) | | | | |
| 6 Hz 44 mA | 40 | 7/8 | 0/8 | 6,263 |
| | 30 | 3/8 | 0/8 | 7,220 |
| | 20 | 2/8 | 0/8 | 3,368 |
| | 10 | 0/8 | 0/8 | 4,345 (1,526) |
| | 5 | 0/8 | 1/8 | 1,428 |
| ED₅₀ (95% CI) : 29.1 mg/kg (21.6 至 39.6) | | | | |

^a對於化合物編號25-a在6 Hz 32mA測定中時間-對-峰值效果被確定為0.25 h (見表1)。

^b對於化合物編號25-a在6 Hz 44 mA測定中時間-對-峰值效果對於0.25 h和1 h係類似的；1 h的結果確證了ED₅₀ (95% CI) 25.9 (15.5 – 33.7) (見表1和6)。

在括弧()中顯示之平均血漿水平係將統計學異常值去除而計算。

表8：化合物編號25-a和左乙拉西坦 (LEV) 在6 Hz (44 mA) 測定中之組合研究。

| 藥物 | 劑量(mg/kg, s.c.) | # 受保護的 / # 測試的 | # 轉棒運動損傷/# 測試的 |
|---|-----------------|----------------|----------------|
| LEV | 200 | 2/8 | 0/8 |
| | 400 | 4/9 | 0/9 |
| | 800 | 10/12 | 0/12 |
| ED₅₀ (95% CI) : 345.4 mg/kg (211.0 至 485.3) | | | |
| LEV + 化合物編號 25-a 10 mg/kg | 200 | 8/8 | 1/8 |
| | 100 | 7/8 | 2/8 |
| | 50 | 5/8 | 1/8 |
| | 10 | 4/8 | 0/8 |
| | 1 | 4/8 | 1/8 |
| ED₅₀ (95% CI) : 4.9 (0.0 – 14.2) | | | |

化合物編號25-a (s.c.) 10 mg/kg與與LEV (i.p.) 組合測試 - 化合物編號25-a 10 mg/kg，當單獨地給予時無活性。

2.2.使用化合物編號2-a和左乙拉西坦的組合研究

劑量-應答研究在6 Hz 32 mA和44 mA測試 (以下表9) 中並且在與左乙拉西坦之組合測試中 (化合物編號2-a對LEV的劑量-應答的效果在表10a中並且LEV對化合物編號2-a的劑量-應答的效果在以下表10b中) 以如對於以上化合物編號25-a和左乙拉西坦研究所描述之相同方式進行。

表9：化合物編號2-a在6 Hz測定 (32 mA和44 mA；0.5 h TPE) 中的劑量-應答研究。0.5 h的時間-對-峰值效果在32 mA 6 Hz測試 (s.c.) 中被確定並且被用於6 Hz (32 mA和44 mA) 研究。

| 測試 | 劑量 (mg/kg, s.c.) | # 受保護的/ # 測試的 | # 轉棒運動損傷/# 測試的 |
|--|------------------|---------------|----------------|
| 6 Hz 32 mA | 40 | 8/8 | 2/8 |
| | 20 | 6/8 | 3/8 |
| | 10 | 4/8 | 0/8 |
| | 5 | 0/8 | 0/8 |
| | 2.5 | 0/8 | 1/8 |
| ED₅₀ (95% CI) : 12.2 mg/kg (8.4 至 17.4) | | | |
| 6 Hz 44 mA | 40 | 8/8 | 4/8 |
| | 20 | 3/8 3/8 | 0/8 0/8 |
| | 15 | 2/8 | 1/8 |
| | 10 | 0/8 0/8 | 1/8 0/8 |
| ED₅₀ (95% CI) : 21.0 mg/kg (17.9 至 27.4) TD₅₀ : > 40 mg/kg^a | | | |

^a40 mg/kg – 總共16個中有6個 (32 mA和44 mA組合) 具有損傷。

在6 Hz (44 mA) 中針對與LEV的組合研究選擇的劑量化合物編號2-a 10 mg/kg。

表10a：化合物編號2-a和左乙拉西坦 (LEV) 在6 Hz (44 mA) 測定中的組合研究。10 mg/kg化合物編號2-a與變化劑量的左乙拉西坦之組合。

| 藥物 | 劑量 (mg/kg) | # 受保護的/ # 測試的 | # 轉棒運動損傷/# 測試的 |
|---|------------|---------------|----------------|
| LEV | 200 | 2/8 | 0/8 |
| | 400 | 4/9 | 0/9 |
| | 800 | 10/12 | 0/12 |
| LEV ED₅₀ (95% CI) : 345.4 mg/kg (211.0 至 485.3) | | | |
| LEV + 化合物 編號 2-a 10 | 200 | 6/8 | 1/8 |
| | 100 | 6/8 | 0/8 |

| 藥物 | 劑量 (mg/kg) | # 受保護的/ # 測試的 | # 轉棒運動損傷/ # 測試的 |
|--|------------|---------------|-----------------|
| mg/kg ^a | 50 | 6/8 | 0/8 |
| | 25 | 8/8 | 0/8 |
| | 12.5 | 5/8 | 0/8 |
| | 6.25 | 4/8 | 0/8 |
| | 3.125 | 3/8 | 1/8 |
| | 1.5625 | 0/8 | 0/8 |
| LEV ED₅₀ (95% CI) : 9.6 mg/kg (1.7 – 21.9) | | | |

^a化合物編號2-a (s.c.) 10 mg/kg與LEV (i.p.) 組合測試；化合物編號2-a 10 mg/kg，當單獨地給予時無活性。

將另外的LEV (低劑量) 對照組在25和6.25 mg/kg下進行測試 (分別是1/8和0/6被保護)。

媒介物處理的小鼠 (0.5%甲基纖維素i.p. (1h)/20% HPBCD s.c. (0.5 h)) 顯示未保護 (0/8被保護)。

表10b：化合物編號2-a和左乙拉西坦 (LEV) 在6 Hz (44 mA) 測定中之組合研究。350 mg/kg左乙拉西坦與變化劑量的化合物編號2-a之組合。

| 藥物 | 劑量 (mg/kg) | # 受保護的/ # 測試的 | # 轉棒運動損傷/ # 測試的 |
|---|------------|---------------|-----------------|
| LEV (單獨地) ^a | 350 | 3/8 | 0/8 |
| LEV 350 mg/kg + 化合物編號 2-a ^b | 20 | 8/8 | 2/8 |
| | 10 | 7/8 | 1/8 |
| | 5 | 7/8 | 1/8 |
| | 2.5 | 5/8 | 0/8 |
| | 1.25 | 4/8 | 0/8 |
| 先前的化合物編號 2-a ED ₅₀ (95% CI) : 21.0 mg/kg (17.9 至 27.4) LEV 組合化合物編號 2-a ED ₅₀ (95% CI) : 1.5 mg/kg (0.1 – 2.7) 在效價方面大約 14 倍的移動 | | | |

^a先前在6 Hz (44 mA) 中確定的LEV ED₅₀ (分開提供) : 345 mg/kg。

^b化合物編號**2-a** (s.c.) 10 mg/kg與LEV (i.p.) 組合測試；化合物編號**2-a** 10 mg/kg，當單獨地給予時無活性。

將另外的LEV (低劑量) 對照組在25和6.25 mg/kg下進行測定 (分別是1/8和0/6被保護)。

媒介物處理之小鼠 (0.5%甲基纖維素i.p. (1 h) /20% HPBCD s.c. (0.5 h) 顯示未保護 (0/8被保護)。

以劑量10 mg/kg s.c.，化合物編號**2-a**增加LEV的效價，導致ED₅₀大約35倍之移動。這表明一正的藥效動力學關係 (表10a)。以劑量350 mg/kg i.p.，LEV增加化合物編號**2-a**的效價，導致ED₅₀大約14倍之移動。這表明一正的藥效動力學關係 (表10b)。

實例3 – 化合物**6-b**的研究

3.1.化合物編號**6-b**和左乙拉西坦的組合研究

獨立的劑量-應答研究在針對兩者化合物的6 Hz 44mA測試中執行以確定對於左乙拉西坦在1 h i.p.的TPE下的ED₅₀值和對於化合物編號**6-b**在0.5 h p.o.的TPE下的ED₅₀值。對於化合物編號**6-b**之ED₅₀值係16.1 mg/kg並且對於左乙拉西坦該值被估計為大約345 mg/kg。對於左乙拉西坦之劑量-應答用10 mg/kg化合物編號**6-b** (化合物編號**6-b**的一劑量，其單獨不會在6 Hz 44mA模型中保護) 的聯合給藥進行重複。10 mg/kg化合物編號**6-b**的聯合給藥在2.4 mg/kg的左乙拉西坦劑量-應答中產生一ED₅₀ (與單獨左乙拉西坦比較低大約100倍) 並且重要的是在6Hz 44mA發作模型中產生完全保護。該等結果表示了化合物編號**6-b**和左乙拉西坦之間在6 Hz發作模型中的正的藥效動力學相互作用。

用化合物**6-b**進行之研究結果列於以下表11-13。

表11：6 HZ (32 mA) 測定中針對化合物編號**6** (p.o.) 之時間-對-峰值效果確定。

| 劑量 (mg/kg , p.o.) | 時間 (h) | # 受保護的/ # 測試的 | # 轉棒運動損傷/# 測試的 |
|-------------------|--------|---------------|----------------|
| 10 | 0.25 | 1/4 | 0/4 |
| | 0.5 | 3/4 | 0/4 |

| | | | |
|-----------|------|-----|-----|
| | 1 | 0/4 | 0/4 |
| | 2 | 1/4 | 0/4 |
| | 4 | 0/4 | 0/4 |
| 20 | | | |
| | 0.25 | 4/4 | 0/4 |
| | 0.5 | 3/4 | 0/4 |
| | 1 | 4/4 | 0/4 |
| | 2 | 0/4 | 0/4 |
| | 4 | 1/4 | 0/4 |

TPE確定為0.5 h。

表12：6Hz測定（32 mA與44 mA；0.5 h TPE）中針對化合物編號6-b之劑量-應答研究。

| 測試 | 劑量 (mg/kg , p.o.) | # 受保護的/ # 測試的 | # 轉棒運動損 傷/# 測試的 |
|--|----------------------|------------------|--------------------|
| 6 Hz 32mA | 20 | 7/8 | 0/8 |
| | 10 | 6/8 | 0/8 |
| | 5 | 2/8 | 0/8 |
| | 2.5 | 1/8 | 0/8 |
| ED₅₀ (95% CI) : 7.2 mg/kg (4.2 至 11.8) | | | |
| 6 Hz 44mA | 40 | 8/8 | 0/8 |
| | 20 | 6/8 | 0/8 |
| | 15 | 4/8 | 0/8 |
| | 10 | 0/8 | 0/8 |
| ED₅₀ (95% CI) : 16.1 mg/kg (13.0 至 20.1) | | | |

表13：6 Hz測定（44 mA）中化合物編號6-b和LEV之組合研究

| 藥物 | 劑量 (mg/kg) | # 受保護的/ # 測試的 | # 轉棒運動損傷/# 測試 的 |
|-----|------------|------------------|--------------------|
| LEV | 200 | 2/8 | 0/8 |
| | 400 | 4/9 | 0/9 |

| 藥物 | 劑量 (mg/kg) | # 受保護的/ # 測試的 | # 轉棒運動損傷/# 測試的 |
|---|------------|---------------|----------------|
| | 800 | 10/12 | 0/12 |
| ED₅₀ (95% CI) : 345.4 mg/kg (211.0 至 485.3) | | | |
| LEV + 化合物 編號 6-b 10 mg/kg | 200 | 8/8 | 0/8 |
| | 100 | 8/8 | 0/8 |
| | 50 | 5/8 | 0/8 |
| | 10 | 5/8 | 0/8 |
| | 1 | 5/8 | 0/8 |
| ED₅₀ (95% CI) : 2.4 (0.0 – 6.4) | | | |

化合物編號6-b (p.o.) 10 mg/kg與LEV (i.p.) 之組合測試
化合物編號6-b 10 mg/kg，單獨給予時無活性。

實例4 – 化合物LY404039之研究

3.1. LY404039和左乙拉西坦之組合研究

根據在上文已經描述的程序將LY-404039單獨測試和與左乙拉西坦組合進行測試。用LY-404039進行的研究結果列於表14-15。

表14：LY404039在6 Hz測定（32 mA和44 mA）中之劑量-應答研究。0.5 h 的時間-對-峰值效果在32 mA 6 Hz測試（s.c.）中被確定並且被用於6 Hz（32 mA 和44 mA）研究。

| 測試 | 劑量 (mg/kg , s.c.) | # 受保護的/ # 測試的 | # 轉棒運動損傷/# 測試的 |
|--------------|-------------------------|------------------|-------------------|
| 6 Hz 32mA | 40 | 8/8 | 1/8 |
| | 20 | 6/8 | 1/8 |
| | 10 | 5/8 | 0/8 |
| | 5 | 1/16 | 1/16 |

| ED₅₀ (95% CI) : 10.9 mg/kg (7.8 至 15.9) | | | |
|--|----|------|------|
| 6 Hz 44mA | 40 | 7/8 | 2/8 |
| | 20 | 7/8 | 1/8 |
| | 10 | 3/8 | 1/8 |
| | 5 | 0/16 | 0/16 |
| ED₅₀ (95% CI) : 14.1 mg/kg (10.0 至 20.6) | | | |
| TD₅₀ : > 40 mg/kg^a | | | |

^a40 mg/kg – 總共16個中有3個（32 mA和44 mA組合）具有損傷。

注釋：在32或44 mA中媒介物給予後未觀察到活性。

在6 Hz（44 mA）中針對與LEV之組合研究選擇之劑量：LY404039 5 mg/kg。

表15：在6 Hz（44 mA）測定中對LY404039和左乙拉西坦（LEV）之組合研究。

| 藥物 | 劑量 (mg/kg) | # 受保護的/ # 測試的 | # 轉棒運動損傷/# 測 試的 |
|---|---------------|------------------|--------------------|
| LEV ^a | 200 | 2/8 | 0/8 |
| | 400 | 4/9 | 0/9 |
| | 800 | 10/12 | 0/12 |
| LEV ED₅₀ (95% CI) : 345.4 mg/kg (211.0 至 485.3) | | | |
| LEV + LY404039 5 mg/kg ^b | 200 | 8/8 | 0/8 |
| | 50 | 6/8 | 1/8 |
| | 20 | 6/8 | 2/8 |
| | 5 | 2/8 | 1/8 |
| LEV ED₅₀ (95% CI) : 12.8 mg/kg (2.5 – 25.2) | | | |

^a先前所示出的單獨的LEV，在與化合物編號2-a的組合中進行的確認劑量（見先前以上表）。

^bLY404039 (s.c.) 5 mg/kg與LEV (i.p.) 組合測試；當單獨給予LY404039 5 mg/kg時是無活性的。

將另外的LEV（低劑量）對照組在25和6.25 mg/kg下進行測定（分別是1/8

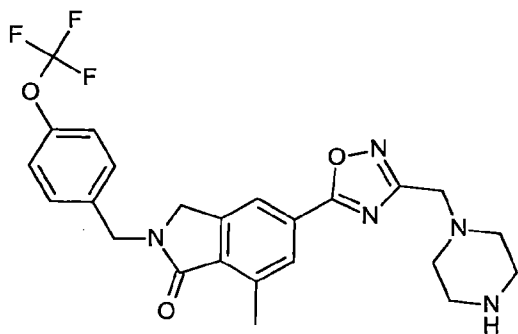
和0/6被保護)。

經媒介物處理之小鼠(10% 無菌水 - NaCl; s.c., 0.5 h TPE和0.5% MC, i.p., 1h TPE) 顯示無保護作用或轉棒損傷。

以劑量5 mg/kg LY-404039增加LEV的效價, 導致ED₅₀大約27倍的移動。這表明一正的藥效動力學關係。

實例5 - 化合物CAS 1092453-15-0 之參考研究

5.1. 2,3-二氫-7-甲基-5-[3-(1-哌啶基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-1H-異吲哚-1-酮 [CAS 1092453-15-0] (描述於WO 2008150233、WO 2011084098中) 和左乙拉西坦之組合研究



根據在上文已經描述的程序將CAS 1092453-15-0單獨測試和與左乙拉西坦組合進行測試。實例5之結果列在表16-17中。

表16: CAS 1092453-15-0在6 Hz測定 (32 mA) 中之劑量-應答研究。

| 劑量 (mg/kg, s.c.) | 時間 (h) | # 受保護的 /# 測試的 | # 轉棒運動損傷/ # 測試的 |
|------------------------|--------|------------------|--------------------|
| 20 | 0.25 | 1/4 | 0/4 |
| | 0.5 | 0/4 | 0/4 |
| | 1 | 1/4 | 0/4 |
| | 2 | 0/4 | 0/4 |
| | 4 | 0/4 | 0/4 |
| 40 | 0.25 | 1/4 | 0/4 |
| | 0.5 | 1/4 | 0/4 |

| 劑量 (mg/kg , s.c.) | 時間 (h) | # 受保護的 /# 測試的 | # 轉棒運動損傷/ # 測試的 |
|-------------------------|--------|------------------|--------------------|
| | 1 | 1/4 | 0/4 |
| | 2 | 0/4 | 0/4 |
| | 4 | 0/4 | 0/4 |
| 80 | 0.25 | 0/4 | 0/4 |
| | 0.5 | 0/4 | 0/4 |
| | 1 | 1/4 | 1/4 |

在測試的劑量和時間點觀察到了低活性。在測試劑量中最大活性在0.25-1 h。使用20 mg/kg、s.c、1h TPE在6 Hz (44 mA) 測定中進行組合研究。

表17：CAS 1092453-15-0 和左乙拉西坦 (LEV) 在6 Hz (44 mA) 測定中之組合研究。

| 藥物 | LEV 劑量 (mg/kg) | # 受保護的/ # 測試的 | # 轉棒運動損傷/ # 測試的 |
|---|-------------------|------------------|--------------------|
| LEV ^a | 200 | 2/8 | 0/8 |
| | 400 | 4/9 | 0/9 |
| | 800 | 10/12 | 0/12 |
| LEV ED ₅₀ (95% CI) : 345.4 mg/kg (211.0 至 485.3) | | | |
| [CAS 1092453-15-0] (20 mg/kg , 單獨的) | | 0/8 | 0/8 |
| LEV + [CAS 1092453-15-0] 20 mg/kg ^b | 400 | 4/8 | 0/8 |
| | 200 | 5/8 | 0/8 |
| | 50 | 3/8 | 0/8 |
| | 20 | 2/8 | 0/8 |
| | 5 | 1/8 | 1/8 |
| LEV ED ₅₀ (95% CI) : 238.9 mg/kg (41.6 – 高於所測試的最高劑量) | | | |

^a將另外的LEV（低劑量）對照組在25和6.25 mg/kg下進行測定（分別是1/8和0/6被保護）。

^b[CAS 1092453-15-0] 20 mg/kg（s.c.；1 h TPE）與LEV（s.c.；1 h TPE）組合測試；當[CAS 1092453-15-0] 20 mg/kg單獨給予時表現低活性（6 Hz，32 mA），並且在6 Hz（44 mA）中未檢測。這種化合物當在上文描述的GTP γ S測定中測試時在體外表現出EC₅₀ = 562 nM（E_{最大} = 197%），並且在大鼠離體實驗中觀察到無佔據。

注釋：經媒介物處理的動物（10% HP β CD-NaCl，s.c.，1 h和0.5% MC，i.p.，1 h）顯示無報護或運動損傷，N=8。

預示的實例

A) 在體內測定中在大鼠中的顯性-隱性關係（DSR）

將DSR測定分為兩種模型：躁狂症的顯性行為模型的減少（RDBM）和抑鬱症的隱性行為模型的減少（RSBM）。RDBM（其中將顯性動物用測試化合物處理）係預測測試化合物治療躁狂症的能力。RSBM（其中將隱性的動物用測試化合物處理）係預測測試化合物治療抑鬱症之能力。

在此測定中使用自麻塞諸塞州威明頓市的查理斯河實驗室（Charles River Laboratories，Wilmington，MA）之雄性斯普拉格道利（Sprague Dawley）大鼠（140至160 g）。每隔兩週接收到發貨的大鼠。每批貨物將經受五天的檢疫、一週的馴化週期和一週的選擇過程，接著是向那些所選擇的對的五週的藥物或媒介物處理。

大鼠將每籠住四隻。週一到週四，接近食物將被限制在測試後每天一個小時。在週五測試後，大鼠將自由獲得食物直到週日再次被禁食。任何時候大鼠將不被剝奪水。使用的食物剝奪時期將不會影響體重增加，因為在研究結束時大鼠的平均體重將會是約300 g。在實驗完結時，大鼠將藉由斬首處死，將大血管和腦收集用於體外實驗和藥物濃度測量。

基本測試的裝置由兩個與隧道相連接的室組成，該隧道僅足夠大以允許一次一隻大鼠通過。在地板上，在隧道中點將是一個甜牛奶的容器。這個基本的裝置將被複製，以致於總共四對大鼠可以同時視頻跟蹤。攝像機可以區分由不

同顏色標記的大鼠。因此，為了視頻跟蹤的目的，大鼠的頭將是著色的，在一個籠子裡為紅色並且在另一個籠子為黃色。一次只有一隻動物可以舒適的進入餵食器，但兩隻動物都可以在每天五分鐘的一段時間期間喝牛奶。在每天五分鐘的一段時間期間，每只大鼠在餵食器區域花費的時間將藉由視頻跟蹤軟體被記錄並保存在一個文字文件中。

測試將以大鼠成雙的隨機分配開始。一對的每個成員將被放置在試驗裝置的一相反的室裡。每只動物在餵食器區域所花費的時間將被記錄下來。在測試的第一週（5天）期間，動物適應新環境。如果達到三個標準，在測試的第二週期間顯性將歸屬於得分最高的動物。第一，兩動物的平均每日喝水得分之間必須有一個顯著差異（雙-尾t檢驗， $P < 0.05$ ）。第二，顯性動物得分必須比隱性動物的得分至少大25%。最後，在該對選擇週期間必須沒有“逆轉”，其中該假定的隱性大鼠在孤立的情況下得分超過它的顯性夥伴。理想情況下，在馴化週期間會有最小逆轉。僅實現該等標準的動物對將繼續研究。

將顯性和隱性的小鼠在餵食器上花費的時間之間的顯著差異使用GraphPad Prism軟體、藉由ANOVA來確定（GraphPad軟體公司聖地牙哥，CA），接著是雙-尾t檢驗（ $P < 0.05$ ）。使用成對動物中歸一化顯性水平值在處理組之間進行比較。顯性水平係一個值，其測量成對受試者之間的社會關係。顯性水平（DL）= FTD-FTS，其中FTD係顯性大鼠的餵食時間並且FTS係隱性大鼠的餵食時間。歸一化將根據以下公式進行：

$$\text{顯性水平（第n週，以\%）} = (\text{顯性水平（第n週）}) / (\text{顯性水平（第2週）})$$

在對照組（成對大鼠，其中顯性和隱性動物將用媒介物處理）和處理組（隱性大鼠將用藥物處理並且顯性大鼠用媒介物處理）之間在顯性水平方面的統計學的差異顯著性將藉由ANOVA、接著是t-測驗進行確定。基於顯性水平值的減少，使用非-線性回歸分析（GraphPad Software, Inc., 聖地牙哥，CA）來計算50%應答的活動開始時間值（AOT-50）和對藥物最小和最大應答。歸一化DL值將用於這個計算，其中對於處理週的DL值將根據上面的公式被歸一化為那一對的第二週（預處理）值的百分數。在該等設置中，該應答最小值（DL）確定藥物陽性活性，與功效相應，因為如果對藥物的應答係陽性的，DL值將會減少。在對藥物的隱性應答情況（症狀惡化）下，DL值將會增加。如果該藥物不具有此類

活性，響應的最大值將不會超過100%。顯著高於對照值（大約100%）的任何最大的DL值表明藥物陰性活性。

根據下面的更詳細描述之程序，將左乙拉西坦和mGluR2 PAM/激動劑化合物（例如化合物**2**、**2-a**、**25-a**、**6-b**或**LY-404039**）在大鼠RDBM中來評估。

顯性大鼠的組將用左乙拉西坦10 mg/kg和以從大約0.05 mg/kg ($n \geq 3$)、以0.5 mg/kg ($n \geq 3$)、以2.5 mg/kg ($n \geq 3$)、以5.0 mg/kg ($n \geq 3$) 和以50.0 mg/kg ($n \geq 3$) 的不同濃度之mGluR2 PAM/激動劑化合物每天口服處理。將顯性大鼠的媒介物對照組用0.5%甲基纖維素 ($n \geq 3$) 進行處理，並且顯性大鼠之第二對照組用丙戊酸鈉每天以30 mg/kg ($n \geq 6$ ，來自2個研究，每個 $n \geq 3$) 進行i.p.處理。

所有處理都將在測試前約1小時給予。所有處理都將在第二測試週（選擇週）後在星期六開始。左乙拉西坦和mGluR2 PAM/激動劑化合物經口服給予（p.o.）。

當顯性動物用左乙拉西坦10 mg/kg和mGluR2 PAM/激動劑化合物處理時，在顯性的和隱性的大鼠之間的差異將在處理的第一週或第二週（取決於劑量）後消失。類似地，當顯性動物用丙戊酸鈉處理時，顯性的和隱性大鼠之間的差異將在處理第一週後消失。用左乙拉西坦和mGluR2 PAM/激動劑化合物或丙戊酸鈉處理的顯性大鼠的許可可以觀察到增加。因此，經處理的顯性大鼠將允許它們的隱性夥伴增加它們在餵食器上的時間。

為了比較不同藥物和劑量效果，將數據歸一化至初始對照週值。將觀察到左乙拉西坦和mGluR2 PAM/激動劑化合物組合的更強效果，其中在媒介物和組合處理的大鼠之間從第二週開始在顯性水平（DL）值方面有顯著差異並且繼續藉由5週的處理持續時間。相比之下，用丙戊酸鈉處理之動物（30 mg/kg）在處理的第二週後將會一致地顯示減小的顯性水平，該效果在隨後的幾週增加。

為估算活動開始時間（AOT），顯性和隱性動物對的飼喂時間之日均值將被繪製並且該等兩組之間的顯著差異將使用雙尾t檢驗進行計算。

為了比較不同處理之間活動開始時間（AOT），活動開始時間將從非線性回歸擬合估算。非線性回歸模型針對每個藥物、組合和劑量歸一化的每日DL值進行擬合。

左乙拉西坦和mGluR2 PAM/激動劑化合物在RDBM中的效果預期係劑量依賴的。

在本測定中，左乙拉西坦和mGlu2 PAM/激動劑化合物之組合預期減少顯性行為，表明該組合作為作為抗躁係有活性的。

B) 口服片劑

作為口服組成物之特定實例，將100 mg mGluR2 PAM/激動劑化合物與足量細分的乳糖一起配製，提供580至590 mg總量以填充O號硬膠囊。

儘管上述說明書教導了本發明之原理，以示例為目的提供了實例，但應該理解本發明之實施涵蓋落入所附的申請專利範圍的範圍內的所有通常的變化、改適和/或修改及它們的等效物。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

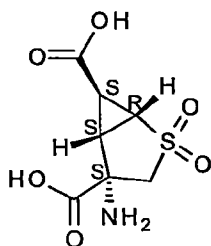
申請專利範圍

1. 一種組合，包括

(a) 突觸囊泡蛋白 2A (“SV2A”) 配位基，其選自由左乙拉西坦、布瓦西坦和塞曲西坦組成之群組；和

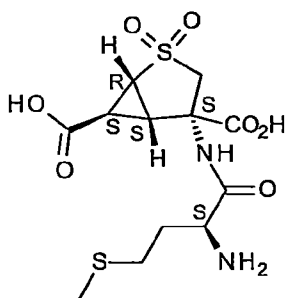
(b) 代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物，其選自

1) LY-404039



或其鹽或溶劑化物；及

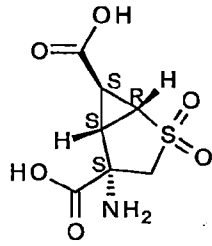
2) LY-2140023



或其鹽或溶劑化物。

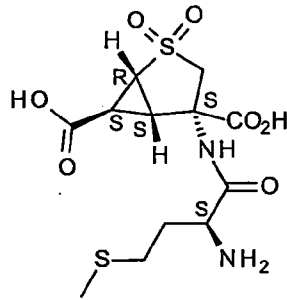
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之組合，其中 SV2A 配位基係左乙拉西坦或布瓦西坦。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之組合，其中代謝型穀胺酸能受體亞型 2



之正位激動劑化合物係 (LY-404039)，或其鹽酸鹽。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之組合，其中代謝型穀胺酸能受體亞型 2



之正位激動劑化合物係 (LY-2140023)或其單水合物。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之組合，其中該 SV2A 配位基及該代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物係調配成分開的藥用組成物。

6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之組合，其中該 SV2A 配位基及該代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物係調配成組合的(combined)藥用組成物。

7. 如申請專利範圍第 5 項所述之組合，與說明書一起，該 SV2A 配位基及該代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑化合物係同時、分別或順序使用於治療或預防癲癇和相關障礙；神經病性疼痛；偏頭痛或頑固頭痛；雙相障礙；及相關障礙。

8. 一種藥用組成物，包含如申請專利範圍第 1 到 4 及 6 項中任一項所述之組合，以及一藥學上可接受之載體。

9. 如申請專利範圍第 8 項之藥用組成物，其調配成組合之藥用組成物。
10. 如申請專利範圍第 8 項之藥用組成物，其調配成分開之藥用組成物。
11. 一種用於製備如申請專利範圍第 8 或 9 項所述之藥用組成物之方法，其中如在申請專利範圍第 1 至 4 及 6 項中任一項所述之組合與藥用載體緊密混合。
12. 一種組合製劑，包括如申請專利範圍第 1 至 4 及 6 項中任一項所定義之 SV2A 配位基和代謝型穀胺酸能受體亞型 2 之正位激動劑之組合，供同時、分開或順序使用於治療或預防：癲癇和相關障礙；神經性疼痛；偏頭痛或頑固頭痛；雙相障礙和相關障礙。
13. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所定義之組合或如申請專利範圍第 8 至 10 項中任一項所定義之藥用組成物，用作藥劑。
14. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之組合或如申請專利範圍第 8 至 10 項中任一項所定義之藥用組成物，用於預防癲癇發生。
15. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之組合或如申請專利範圍第 8 至 10 項中任一項所定義之藥用組成物，用於治療或預防癲癇和相關障礙；神經性疼痛；偏頭痛或頑固頭痛；和雙相障礙和相關障礙。
16. 如申請專利範圍第 15 項之組合或藥用組成物，用於治療或預防癲癇及相關障礙。
17. 如申請專利範圍第 16 項之組合或藥用組成物，用於治療或預防癲癇。

18. 如申請專利範圍第 17 項之組合或藥用組成物，用於治療或預防難治性癲癇。
19. 如申請專利範圍第 17 項之組合或藥用組成物，其中所述癲癇為具有泛化或無泛化之局部開始發作。
20. 如申請專利範圍第 17 項所述使用之組合或藥用組成物，其中癲癇為泛化之發作。
21. 如申請專利範圍第 17 項所述使用之組合，其中癲癇為原發性泛化之強直間代性發作。
22. 如申請專利範圍第 16 項所述之組合或藥用組成物，用作神經保護劑。
23. 一種藥用產品或商業包裝，其包含如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述之組合或如申請專利範圍第 8 至 10 項中任一項所述之藥用組成物以及說明書，供同時、分別或連續用於治療或預防癲癇；神經病性疼痛；偏頭痛或頑固頭痛；雙相障礙；及相關障礙。

圖式

圖 1

在6 Hz (44 mA) 測試中左乙拉西坦增加化合物編號2之效價

在6 Hz (44 mA) 測試中化合物編號2增加左乙拉西坦之效價和療效

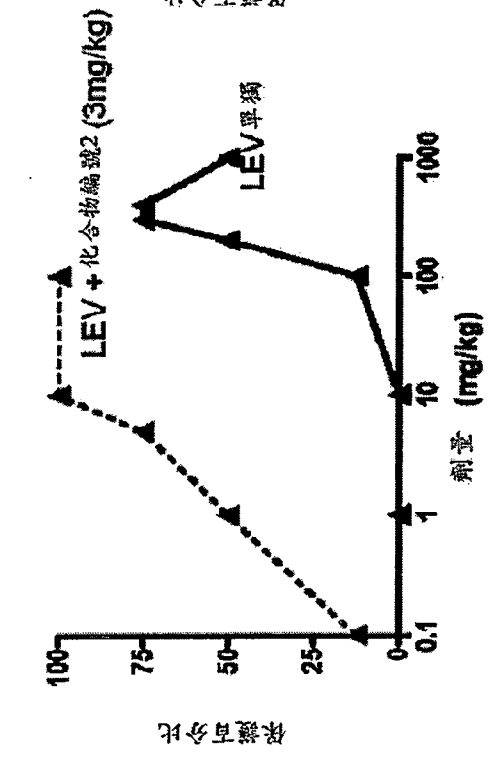
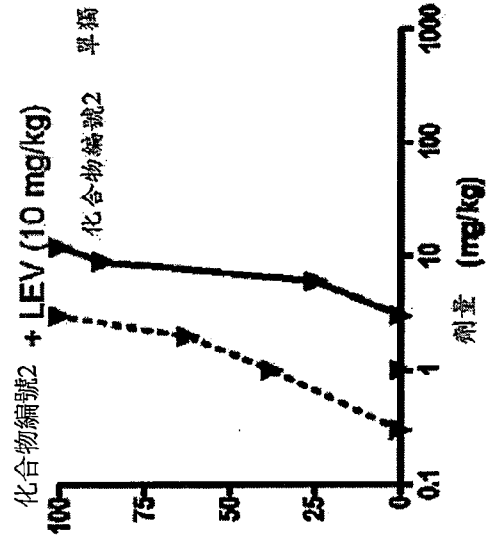


圖 2

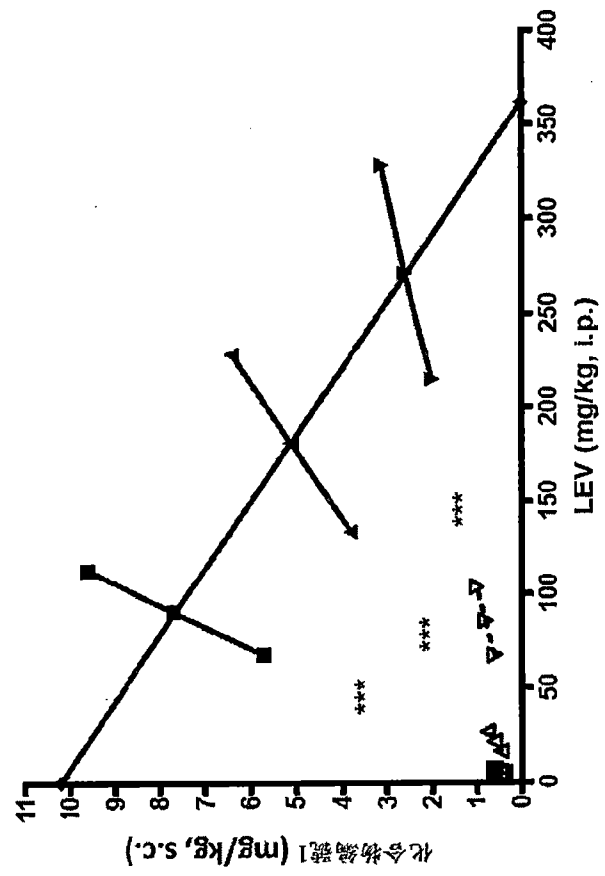


圖 3

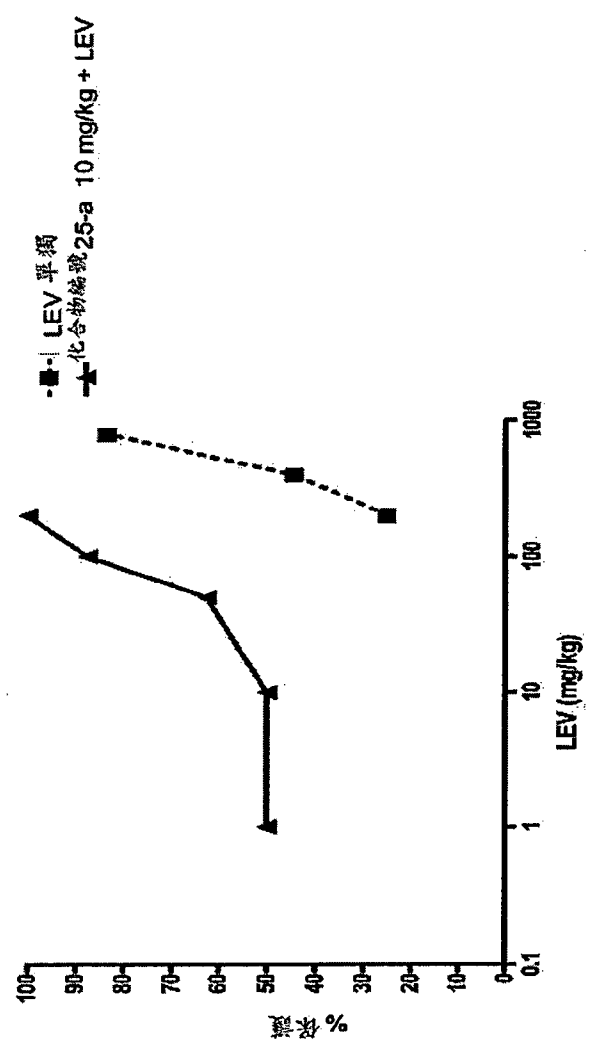


圖 4

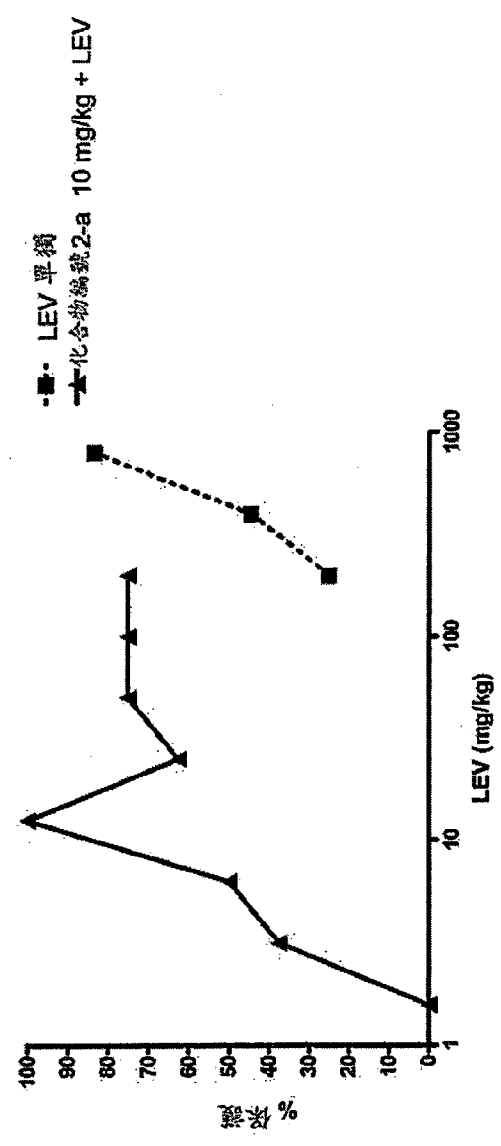


圖 5

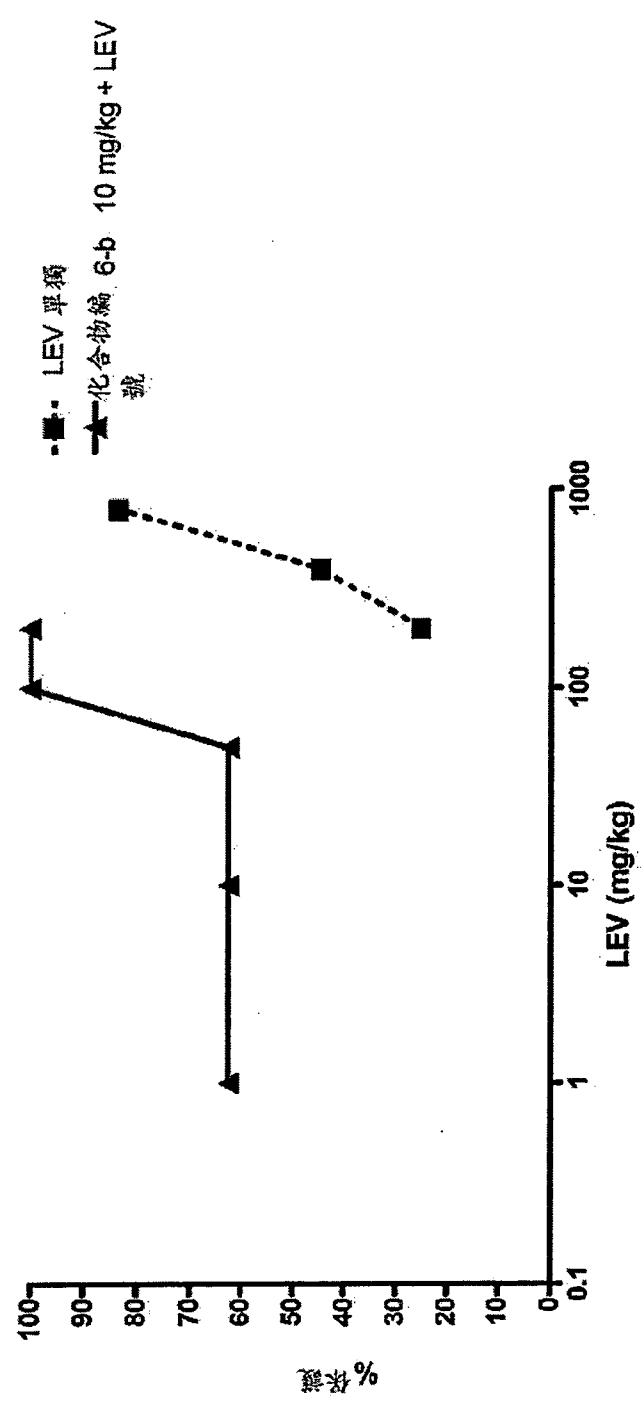


圖 6

