

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：
97101945 A61K^{31/4545} (2006.01)

※ 申請日期：
97.3.6 ※IPC 分類：
C07D401/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)
A61P^{25/00} (2006.01)

3-氰基-4-(4-吡啶基氧基-苯基)-吡啶-2-酮衍生物

3-CYANO-4-(4-PYRIDINYLOXY-PHENYL)-PYRIDIN-2-ONE
DERIVATIVES

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

2. 艾德斯醫藥品公司

ADDEX PHARMA S.A.

代表人：(中文/英文)

1. 伍德諾/WOODROW, HAL B.

2. 穆德/MUTEL, VINCENT

戴爾/DYER, TIM

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 比利時 B-2340 比爾斯市竇河街 30 號

TURNHOUTSEWEG 30, B-2340 BEERSE, BELGIUM

2. 瑞士日內瓦市曲艾明路 12 號

12 CHEMIN DE AULX, 1228 PLAN-LES-OUATES (GENEVA),

SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

1. 比利時/BELGIUM

2. 瑞士/SWITZERLAND

三、發明人：(共5人)

姓名：(中文/英文)

- 1.瑪麗亞/CID-NUNEZ, JOSE MARIA
- 2.崔班可/TRABANCO-SUAREZ, ANDRES AVELINO
- 3.詹姆士/MACDONALD, GREGOR JAMES
- 4.杜維伊/DUVEY, GUILLAUME ALBERT JACQUES
- 5.羅伯特/LUETJENS, ROBERT JOHANNES

國籍：(中文/英文)

- 1.2.為西班牙/SPAIN
- 3.為英國/U.K.
- 4.為法國/FRANCE
- 5.為德國/GERMANY

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.歐洲專利公約；西元2007年03月07日；07103654.5
- 2.專利合作條約；西元2007年03月15日；PCT/EP2007/052442
- 3.歐洲專利公約；西元2007年09月14日；07116402.4

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

三、發明人：(共5人)

姓名：(中文/英文)

- 1.瑪麗亞/CID-NUNEZ, JOSE MARIA
- 2.崔班可/TRABANCO-SUAREZ, ANDRES AVELINO
- 3.詹姆士/MACDONALD, GREGOR JAMES
- 4.杜維伊/DUVEY, GUILLAUME ALBERT JACQUES
- 5.羅伯特/LUETJENS, ROBERT JOHANNES

國籍：(中文/英文)

- 1.2.為西班牙/SPAIN
- 3.為英國/U.K.
- 4.為法國/FRANCE
- 5.為德國/GERMANY

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.歐洲專利公約；西元2007年03月07日；07103654.5
- 2.專利合作條約；西元2007年03月15日；PCT/EP2007/052442
- 3.歐洲專利公約；西元2007年09月14日；07116402.4

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係關於新穎之吡啶-2-酮衍生物，其為代謝型穀
5 胺酸受體亞型 2 (“mGluR2”)之正別構調節劑(allosteric
modulators)，且其可用於治療或預防與穀胺酸失調相關之
精神及神經病症及其中涉及 mGluR2 亞型的代謝型受體
(metabotropic receptors)之疾病。本發明也關於包含這類化
10 合物之醫藥組成物、製備這類化合物及這類組成物之方
法、及這類化合物用於預防或治療其中涉及 mGluR2 之精
神及神經病症與疾病之用途。

【先前技術】

發明背景

15 穀胺酸係為哺乳動物中樞神經系統內主要之胺基酸神
經遞質。穀胺酸在多種生理功能上扮演一個主要角色，例
如學習與記憶亦包括感官之知覺、神經突觸可塑性
(synaptic plasticity)之發展、運動控制、呼吸、及心血管
功能之調控。此外，穀胺酸係在一些不同神經及精神疾病
20 之核心，其中穀胺酸能神經傳遞(glutamatergic
neurotransmission)有不平衡。

穀胺酸係透過造成快速興奮性傳遞之離子性穀胺酸受
體通道(iGluRs)、NMDA、AMPA 及紅藻胺酸受體(kainate

receptor)之活化而媒介突觸神經傳遞。

此外，穀胺酸會活化代謝型穀胺酸受體(mGluRs)，其具有造成微調突觸功效之更為調節的角色。

穀胺酸係透過與受體之大細胞外胺基端功能部位(本文中稱為正位(orthosteric)結合部位結合而活化 mGluRs。此結合會誘發受體中構形改變，造成 G-蛋白質及細胞內傳訊途徑之活化。

mGluR2 亞型係經由活化 $G\alpha_i$ -蛋白質而負電地偶聯至腺苷酸環化酶，且其活化導致突觸中穀胺酸之釋放被抑制。在中樞神經系統(CNS)中，mGluR2 受體主要富含於皮質、丘腦區、副嗅球、海馬迴、杏仁核、尾殼核(caudate-putamen)及伏隔核(nucleus accumbens)中。

活化 mGluR2 係在臨床試驗中已顯示有效治療焦慮病症。此外，於許多動物模型中活化 mGluR2 顯示為有效的，因而表示對於治療精神分裂症、癲癇、成癮/藥物依賴、帕金森氏症、疼痛、睡眠失調及亨丁頓氏疾病上為潛在新穎之治療方式。

截至目前為止，以 mGluRs 為標靶之大部分可得藥理工具為正位配體，其由於為穀胺酸的結構類似物而活化該家族之一些成員。

發展作用在 mGluRs 上的選擇性化合物之新道路係鑑定經由別構機制而作用之化合物，其藉由結合至不同於高度保守性的正位結合部位之部位而調節受體。

近來已出現 mGluRs 之正別構調節劑，作為提供此具吸引性替代物之新穎藥理實體。已敘述作為 mGluR2 正別構調節劑之許多化合物。

WO2004/092135 (NPS & Astra Zeneca)、

5 WO2004/018386、WO2006/014918、WO2006/015158

(Merck)、WO2001/56990 (Eli Lilly)及 WO2006/030032

(Addex & Janssen Pharmaceutica)係分別敘述作為 mGluR2

正別構調節劑之苯基磺醯胺、苯乙酮、茛酮、吡啶甲基磺醯胺及吡啶酮衍生物。特定揭示之化合物在結構上皆未與

10 本發明之化合物相關。

WO2007/104783 係敘述 1,4-二取代之 3-氰基-吡啶酮衍生物，其為代謝型受體-亞型 2 (“mGluR2”)之正別構調節劑。

已證實這類化合物本身不會自行活化受體，而是其使
15 得受體產生對穀胺酸濃度之最大反應，獨自受體本身則誘發最小反應。突變分析已清楚證實 mGluR2 正別構調節劑之結合不會發生在正位部位，而是位在受體的七個跨膜區域內之別構部位(allosteric site)。

動物數據係建議 mGluR2 正別構調節劑在焦慮症及精神
20 病模式具有效果，類似於以 orthosteric 激動劑所得到之效果。mGluR2 之別構調節劑已顯示在恐懼增強之驚嚇及焦慮症之壓力誘發的體溫過高模型中有活性。此外，這類化合物已顯示在氯胺酮(ketamine)或安非他命誘發之快速

移動之逆轉、及精神分裂症之聲音驚嚇效應模型之前脈衝抑制在安非他命誘發破壞之逆轉上具活性(J. Pharmacol. Exp. Ther. **2006**, *318*, 173-185 ; Psychopharmacology **2005**, *179*, 271-283)。

5 最近的動物研究進一步揭露代謝型穀胺酸受體亞型 2 聯苯基-節酮(BINA)之選擇性別構調節劑會阻斷精神病之致幻藥模型，其可支持以 mGluR2 受體為標靶用於治療精神分裂症中穀胺酸性功能失調之策略(Mol. Pharmacol. **2007**, *72*, 477-484)。

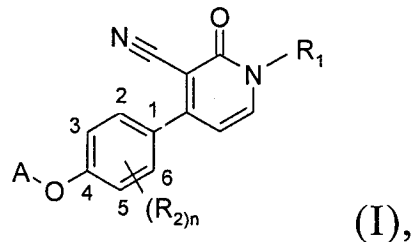
10 正別構調節劑會使得穀胺酸反應被強化，但其亦已顯示會強化對正位 mGluR2 激動劑例如 LY379268 或 DCG-IV 之反應。這些數據提供對於治療上述涉及 mGluR2 的神經及精神疾病之其他新穎治療方式之證明，其係使用 mGluR2 之正別構調節劑與 mGluR2 併用之正位
15 激動劑之組合物。

【發明內容】

本發明化合物之特徵在於中央吡啶-2-酮部分基團在位置 3 被氰基取代及在位置 4 被視情況經取代的苯基取
20 代，其在位置 4 依次被經取代的吡啶氧基取代。本發明化合物為強效之正別構 mGluR2 調節劑且顯示改善之心血管安全型態。

發明說明

本發明係關於具有代謝型穀胺酸受體 2 調節劑活性之化合物。本發明提供根據式(I)的化合物，



包括其任何立體化學異構形式，其中

5 R_1 為 C_{4-6} 烷基、或經 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-3} 烷基；

R_2 為氫或鹵基；

A 為經一或二個取代基取代之吡啶基，各取代基係獨立地選自鹵基或 C_{1-4} 烷基；

n 為 1 或 2 之整數；

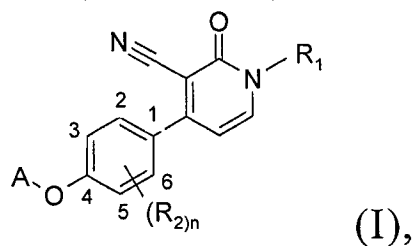
10 或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物；

其限制條件為若 R_2 為 2-氟，則 A 不是經一或二個取代基取代之 3-吡啶基，各取代基係獨立地選自鹵基或 C_{1-4} 烷基。

本發明也關於式(I)化合物或其亞群用於製造供治療或

15 預防、特別是治療哺乳動物包括人類的病況之藥劑之用途，該病況之治療或預防係受到 mGluR2 別構調節劑(特別是正別構調節劑)的神經調節作用之影響或促進。

本發明之一個具體實例為式(I)之化合物



包括其任何立體化學異構形式，其中

R_1 為 C_{4-6} 烷基、或經 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-3} 烷基；

R_2 為氫或鹵基；

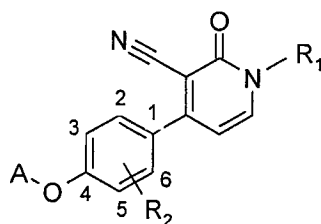
A 為經一或二個取代基取代之吡啶基，各取代基係獨立地
5 選自鹵基或 C_{1-4} 烷基；

n 為 1 或 2 之整數；

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物；

其限制條件為若 R_2 為 2-氟，則 A 不是經一或二個取代基
取代之 3-吡啶基，各取代基係獨立地選自鹵基或 C_{1-4} 烷
10 基；且

其限制條件為該化合物非為：



-- R_1	R^2	--A
	H	
	H	
	H	
	H	

本發明之一個具體實例為式(I)化合物，其中 R_1 為 C_{4-6}

烷基，特別是 C₄₋₅ 烷基，例如 1-丁基、2-甲基-1-丙基、3-甲基-1-丁基；特別是 1-丁基或 3-甲基-1-丁基；更特別是 1-丁基。

本發明之一個具體實例為式(I)化合物，其中 R₁ 為經
5 C₃₋₇ 環烷基取代之 C₁₋₃ 烷基，特別是環丙基甲基或 2-(環丙基)-1-乙基，更特別是環丙基甲基。

本發明之一個具體實例為式(I)化合物或如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 R₂ 為氫或氟，特別是氟。

10 本發明之一個具體實例為式(I)化合物或如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 R₂ 為鹵基，特別是氟。

本發明之一個具體實例為式(I)化合物，或當可能時如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 n 為 1 且 R₂ 為氫。

15 本發明之一個具體實例為式(I)化合物，或當可能時如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 n 為 1 且 R₂ 為鹵基，特別是氟。

本發明之一個具體實例為式(I)化合物，或當可能時如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 n 為 2 且
20 R₂ 為鹵基，特別是氟。

本發明之一個具體實例為式(I)化合物，或當可能時如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 n 為 1 且 R₂ 為鹵基，特別是氟，且其置於相較於吡啶酮部分基團

之鄰位，亦即位置 2。

本發明之一個具體實例為式(I)化合物，或當可能時如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 n 為 1 且 R₂ 為鹵基，特別是氟，且其置於相較於吡啶酮部分基團之間位，亦即位置 3。

本發明之一個具體實例為式(I)化合物，或當可能時如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 n 為 2 且 R₂ 為鹵基，特別是氟，且 R₂ 取代基係置於相較於吡啶酮部分基團之間位，亦即位置 3 及 5。

10 本發明之一個具體實例為式(I)化合物，或當可能時如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 n 為 2 且 R₂ 為鹵基，特別是氟，且 R₂ 係置於相較於吡啶酮部分基團之鄰位，亦即位置 2 及 6。

15 本發明之一個具體實例為式(I)化合物，或當可能時如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 A 為經取代之 2-吡啶基。

本發明之一個具體實例為式(I)化合物，或當可能時如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 A 為經取代之 3-吡啶基。

20 本發明之一個具體實例為式(I)化合物，或當可能時如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 A 為經取代之 4-吡啶基。

本發明之一個具體實例為式(I)化合物，或當可能時如

前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 A 所代表之吡啶基環係經一個選自鹵基、特別是氟、或 C₁₋₄ 烷基、特別是甲基之取代基取代。

5 本發明之一個具體實例為式(I)化合物，或當可能時如前述所提及作為具體實例之其任何亞群，其中 A 所代表之吡啶基環係經二個選自鹵基、特別是氟、或 C₁₋₄ 烷基、特別是甲基之取代基取代。

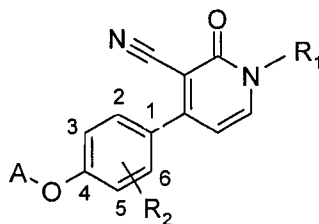
10 本發明之一個具體實例為式(I)化合物，其中 R₁ 為 C₄₋₆ 烷基，特別是 1-丁基或 3-甲基-1-丁基；或經 C₃₋₇ 環烷基取代之 C₁₋₃ 烷基，特別是環丙基甲基或 2-(環丙基)-1-乙基；

R₂ 為氫或氟；

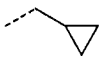
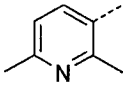
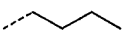
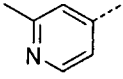

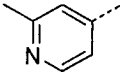

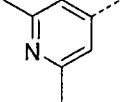
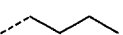
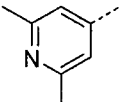
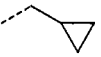
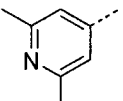
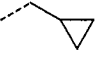
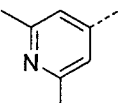
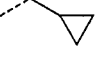
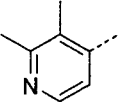

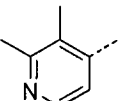
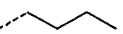
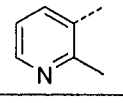
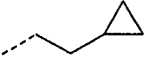
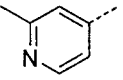
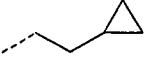
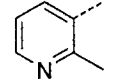
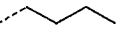
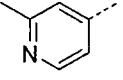
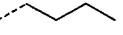
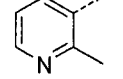
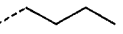
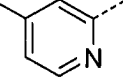
n 為 1 或 2；

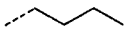
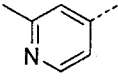
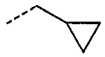
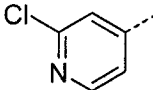

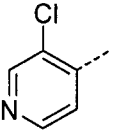
15 A 為經一或二個取代基取代之吡啶基，各取代基係獨立地選自甲基或氟。

本發明之一個具體實例為選自下列之式(I)化合物：



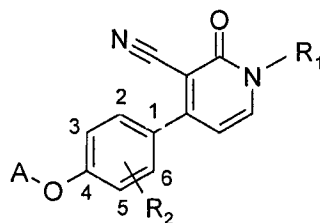
--R ₁	R ²	--A
	2-F	
	3-F	

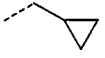
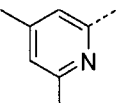

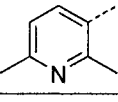
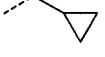
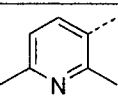
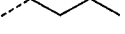
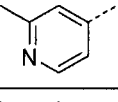
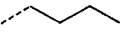
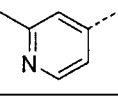
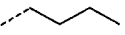
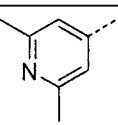
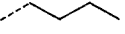
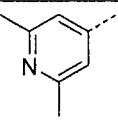
$--R_1$	R^2	$--A$
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3,5- \equiv F	
	H	
	H	

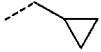
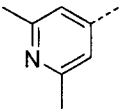
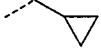
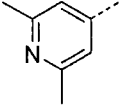
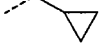
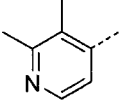
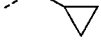
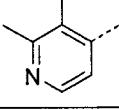

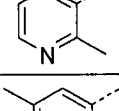
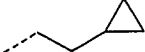
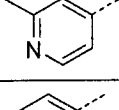
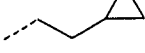
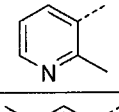
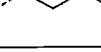
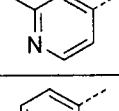
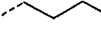
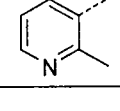
--R ₁	R ²	--A
	H	
	H	
	H	

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

本發明之一個具體實例為選自下列之式(I)化合物：



--R ₁	R ²	--A
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	

--R ₁	R ²	--A
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3,5-二 F	
	H	

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

前文或後文所用之為基團或部分基團之 C₁₋₃ 烷基係界定具有 1 至 3 個碳原子之飽和、直鏈或分支鏈烴基，例如甲基、乙基、1-丙基及 1-甲基-1-乙基。較佳地，C₁₋₃ 烷基係代表甲基。

前文或後文所用之為基團或部分基團之 C₁₋₄ 烷基係界定具有 1 至 4 個碳原子之飽和、直鏈或分支鏈烴基，例如甲基、乙基、丙基、1-甲基-1-乙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基。較佳地，C₁₋₄ 烷基代表甲基。

前文或後文所用之為基團或部分基團之 C_{4-6} 烷基係界定具有 4 至 6 個碳原子之飽和、直鏈或分支鏈烴基，例如 1-丁基、2-甲基-1-丙基、1-戊基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、1-己基等。較佳地， C_{4-6} 烷基代表 1-丁基。

5 前文或後文所用之為基團或部分基團之 C_{4-5} 烷基係界定具有 4 或 5 個碳原子之飽和、直鏈或分支鏈烴基，例如 1-丁基、2-甲基-1-丙基、1-戊基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基等。

10 前文或後文所用之 C_{3-7} 環烷基係界定具有 3 至 7 個碳原子之飽和、環狀烴基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基與環庚基。較佳地， C_{3-7} 環烷基代表環丙基。

前文或後文中使用之鹵基係為氟、氯、溴及碘之總稱。

15 在治療用途上，式(I)化合物之鹽類為其中抗衡離子為醫藥上可接受者。然而，非醫藥上可接受的酸及鹼之鹽類亦可例如於醫藥上可接受的化合物之製備或純化中發現用途。所有鹽類，無論醫藥上可接受與否，皆涵蓋於本發明範圍之內。

20 醫藥上可接受之鹽係界定為包含根據式(I)化合物可形成之治療活性的無毒性酸加成鹽形式。該等鹽可藉由以適當酸例如無機酸如氫鹵酸(特別是氫氯酸、氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸，例如乙酸、羥基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、

苯磺酸、對甲苯磺酸、環己烷胺磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸及雙羧萘酸(pamoic acid)處理根據式(I)化合物之鹼形式而得到。

相反地，該等酸鹽形式可藉由以適當鹼處理而轉化成
5 游離鹼形式。

含酸性質子之式(I)化合物亦可藉由以適當有機及無機鹼處理而轉化成其具治療活性之無毒鹼鹽形式。適當鹼鹽形式包括例如銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽，特別是鋰、
10 鈉、鉀、鎂及鈣鹽，有機鹼形成之鹽，例如苳星(benzathine)、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、水巴明(hydrabamine)鹽，及胺基酸(例如精胺酸與離胺酸)形成之鹽。

相反地，該等鹼鹽形式可藉由以適當酸處理而轉化成游離酸形式。

15 式(I)化合物之醫藥上可接受的酸加成鹽形式為式(I)化合物之較佳醫藥上可接受之鹽形式。

溶劑化物一詞包含式(I)化合物可形成之溶劑加成形式及其醫藥上可接受之鹽。這類溶劑加成形式之實例為例如水合物、醇合物、及類似者。

20 將可瞭解到，一些式(I)化合物及其鹽與溶劑化物可能含有一或多個對掌中心及呈立體化學異構物形式存在。

前文所用之“立體化學異構物型”一詞係界定式(I)化合物可具有之所有可能異構物形式。除非另外提及或指明，

化合物之化學名稱代表所有可能立體化學異構形式之混合物，該混合物含有基本分子結構之所有非鏡像異構物與鏡像異構物。但是，本發明亦涵蓋式(I)之任一個別異構物形式及其鹽或溶劑化物，其實質上不含、亦即含有少於
5 10%、較佳少於 5%、特別是少於 2% 及最佳少於 1%之其他異構物。因此，當式(I)化合物係例如明確界定為(R)時，此表示該化合物實質上不含(S)異構物。

特別是，立體發生中心可具有 R-或 S-組態；二價環狀(部分)飽和基團上之取代基可具有順式-或反式-組態。

10 根據 CAS 命名慣例，當化合物中存在已知絕對組態之兩個立體發生中心時，則最小編號之對掌中心(基準中心)被指定 R 或 S 敘述符號(根據 Cahn-Ingold-Prelog 順序規則)。第二個立體發生中心之組態使用相對敘述符號 $[R^*,R^*]$ 或 $[R^*,S^*]$ 表示，其中 R^* 總是具體指明為基準中心， $[R^*,R^*]$ 表示具有相同對掌性之中心， $[R^*,S^*]$ 則表示
15 不同對掌性之中心。例如，若化合物中最小編號之對掌中心具有 S 組態且第二個中心為 R，則其立體敘述符號標明為 S- $[R^*,S^*]$ 。若使用“ α ”與“ β ”：在具有最小編號的環系中不對稱碳原子上最優先取代基之位置總是任意地在由該
20 環系決定的平均平面之“ α ”位置；在該環系中其他不對稱碳原子上最優先取代基(根據式(I)化合物中之氫原子)的位置相對於該基準原子上最優先取代基的位置，若係在由該環系決定的平均平面之同側，則命名為“ α ”，若係在由

該環系決定的平均平面之另一側，則命名為“β”。

每當於後文中使用時，“式(I)化合物”一詞或其任何亞組係表示亦包括其立體化學異構形式、其醫藥上可接受之鹽及其溶劑化物。特別感興趣者為立體化學上為純的式(I)化合物。

於本申請案之架構中，一元素、特別是當相關於根據式(I)之化合物被提及時，係包含天然存在或合成產生、具天然豐富性或呈同位素上富含形式之所有同位素及此元素之同位素混合物。特別地，於提及氫時，其被瞭解為係指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 或其混合物；當提及碳時，其被瞭解為係指 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 或其混合物；當提及氮時，其被瞭解為係指 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N 或其混合物；當提及氧時，其被瞭解為係指 ^{14}O 、 ^{15}O 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 或其混合物；當提及氟時，其被瞭解為係指 ^{18}F 、 ^{19}F 或其混合物。因此，根據本發明之化合物亦包含具有一或多個元素之一或多個同位素之化合物及其混合物，包括放射性化合物，亦稱為放射標記之化合物，其中一或多個非放射性原子已被其放射性同位素之一置換。特別是，放射性原子係選自包括氫、碳、氮、硫、氧及鹵素之組群。較佳地，放射性原子係選自氫、碳及鹵素之組群。特別地，放射性同位素係選自 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及 ^{82}Br 之組群。較佳地，放射性同位素係選自 ^3H 、 ^{11}C 及 ^{18}F 之組群。

每當於前文或後文中使用時，取代基可各自獨立地自定義表中選擇，則意欲包含化學上可能之所有可能組合。

從取代基至環系中劃的線係表示鍵結可連接至任何適當的環原子上。

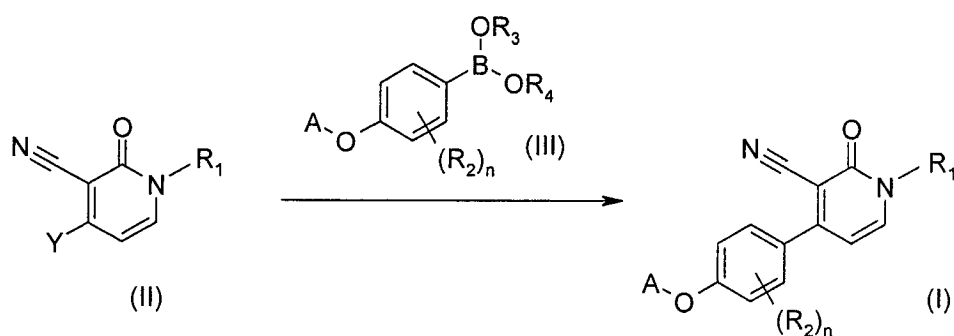
- 5 一般而言，式(I)化合物可根據下列實驗程序製備。

實驗程序 1

- 式(I)化合物可根據反應流程(1)藉由將式(II)中間物(其中 Y 代表適合用於 Pd 媒介之與硼酸或硼酸酯耦合的基團，例如鹵基或三氟甲磺酸鹽)與式(III)中間物(其中 R₃ 及 R₄ 代表氫或 C₁₋₄ 烷基，或其中 R₃ 及 R₄ 可一起形成例如式-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-或-C(CH₃)₂C(CH₃)₂-之二價基團)反應而製備。該反應可在合適之反應-惰性溶劑例如 1,4-二噁烷或惰性溶劑之混合物例如 1,4-二噁烷/DMF
- 10 中、於合適的鹼例如 NaHCO₃ or Na₂CO₃ 水溶液存在下、合適之催化劑例如 Pd-複合物催化劑(如 Pd(PPh₃)₄)、在加熱條件下(例如在微波照射下於 150 °C 加熱反應混合物例如 10 分鐘)進行。在反應流程(1)中，所有變數係如式(I)中定義或如上文中定義。

20

反應流程(1)



本發明中之式(I)化合物及一些中間物可含有一非對稱碳原子。該化合物及該中間物之純立體化學異構形式可藉由應用此技術已知的程序而得到。舉例而言，非鏡像異構物可藉由物理方法分離，例如選擇性結晶或層析技術，如逆流分配法、對掌性液態層析法及類似方法。鏡像異構物可由消旋混合物，藉由首先以合適拆分劑(例如對掌性酸)將該消旋物轉化為非鏡像異構物鹽或化合物之混合物；接著藉由例如選擇性結晶或層析技術(如液態層析及類似方法)物理上分離該非鏡像異構物鹽或化合物之混合物；最後將該分離出之非鏡像異構物鹽或化合物轉化成對應之鏡像異構物。純的立體化學異構形式也可由適當的中間物之異構形式及起始物質得到，條件是介入反應是立體專一性地發生。

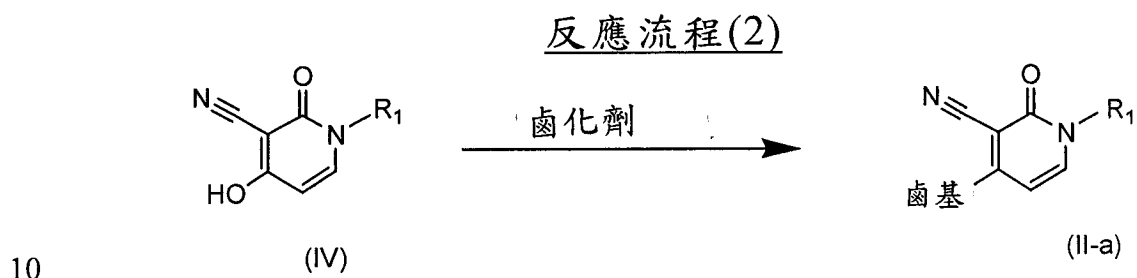
15 分離式(I)化合物及中間物之鏡像異構形式之替代方式包括液態層析及 SCF (超臨界流體)層析，特別是使用對掌性固定相。

一些中間物及起始物質係為已知的化合物，且可為市面上可得者或可根據此技術已知的程序製備。

中間物也可根據以下實驗程序 2 至 10 製備。

實驗程序 2

其中 Y 代表鹵基之式(II)中間物(該化合物係由式(II-a)所代表)可根據反應流程(2)藉由將式(IV)中間物與合適的鹵化劑例如 $P(=O)Br_3$ 反應而製備。該反應可在合適的反應-惰性溶劑例如 DMF 中在中度提高的溫度例如 $110^\circ C$ 進行。在反應流程(2)中，所有變數係如式(I)中定義者。

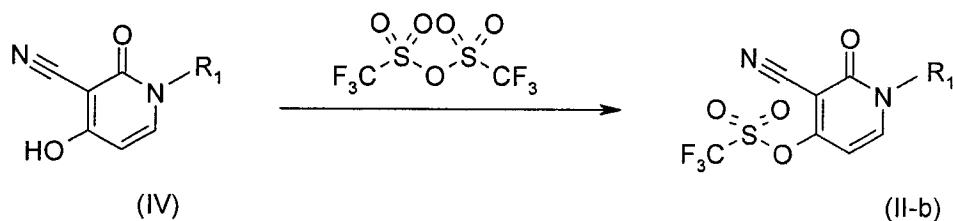


實驗程序 3

其中 Y 代表 $F_3C-S(=O)_2-O-$ 之式(II)中間物(該中間物係由式(II-b)所代表)可根據反應流程(3)藉由將式(IV)中間物與三氟甲磺酸酐(亦稱為三氟甲烷磺酸酐)反應而製備。該反應可在合適之反應-惰性溶劑例如二氯甲烷中、於合適鹼例如吡啶之存在下、在低溫例如 $-78^\circ C$ 下進行。在反應流程(3)，所有變數係如式(I)中定義者。

20

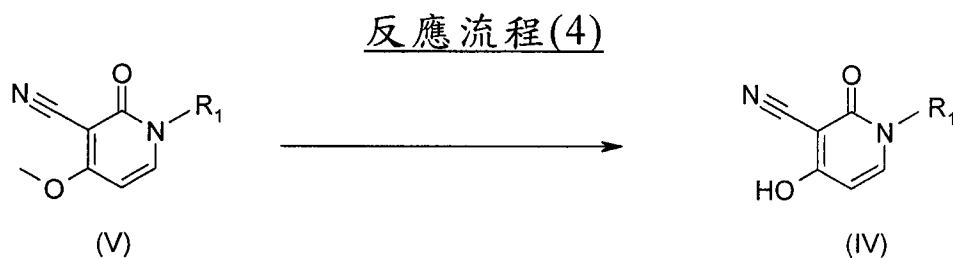
反應流程 3



實驗程序 4

式(IV)中間物可根據反應流程(4)以此技術已知的程序
 5 藉由將式(V)中間物與合適用於甲基醚-裂解之試劑例如
 NaOH 反應而製備。該反應可在合適溶劑例無水、THF
 中、在中等高溫例如 100 °C 進行。在反應流程(4)中，所
 有變數係如式(I)中定義者。

10

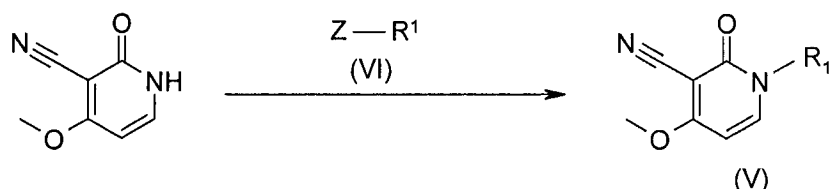


實驗程序 5

式(V)中間物可以此技術已知的程序根據反應流程(5)
 15 藉由將市面上可得之 4-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-
 腈與式(VI)烷基化劑(其中 Z 代表合適的離去基，例如鹵
 基，如溴及類似物)反應而製備。式(VI)烷基化劑之實例
 為例如環丙基甲基溴。該反應可在惰性溶劑例如乙腈中、
 使用合適的鹼例如 K₂CO₃、且適情況之碘鹽例如 KI、在
 20 中度高溫例如 120 °C 進行。在反應流程(5)中，所有變數

係如式(I)中定義者。

反應流程(5)



5

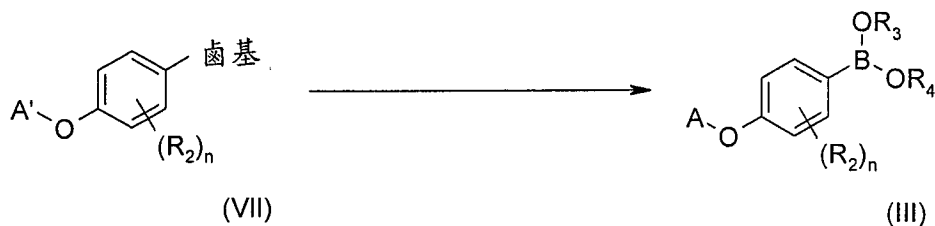
實驗程序 6

式(III)中間物可以此技術已知之程序根據反應流程(6)藉由將式(VII)中間物(其中 A' 代表吡啶基且部分基團 A 係如前文中式(I)所定義)或其 N-氧化物與合適之硼來源例如雙(頻那醇基)二硼在合適鈀催化劑例如二氯化 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀(II)之存在下反應而製備。該反應可在惰性溶劑例如二氯甲烷中、在合適鹽例如乙酸鉀存在下在中度提高的溫度例如 110°C 進行例如 16 小時。

或是，式(III)化合物也可以此技術已知的金屬-鹵素互換之程序及後續與合適硼來源反應由式(VII)中間物製備。舉例而言，式(VII)中間物可與有機鋰化合物例如正丁基鋰在中等低溫例如 -40 °C 下於惰性溶劑例如 THF 中反應，接著後續與適當的硼來源例如三甲氧基硼烷反應。

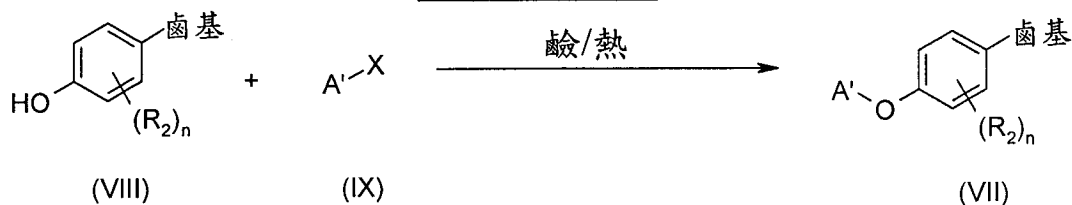
在反應流程(6)中，所有變數係如式(I)中定義者或如前文中定義者。

20

反應流程(6)實驗程序 7

- 5 式(VII)中間物可以此技術已知之程序根據反應流程(7)藉由將式(VIII)羥基苯酚中間物與合適之式(IX)中間物(其中 X 為合適之離去基, 例如鹵基或硝基)反應而製備。式(IX)中間物之實例為 2,3-二甲基-4-硝基-吡啶-氧化物及 2-溴-4,6-二甲基吡啶。該反應可在惰性溶劑例如二甲基甲醯胺或二甲苯中、在合適的鹼例如氫化鈉或碳酸鉀之存在
- 10 下、於中度提高的溫度例如 180 °C、在典型或微波照射加熱下進行例如 60 分鐘。在反應流程(7)中, 所有變數係如式(I)中定義者。

15

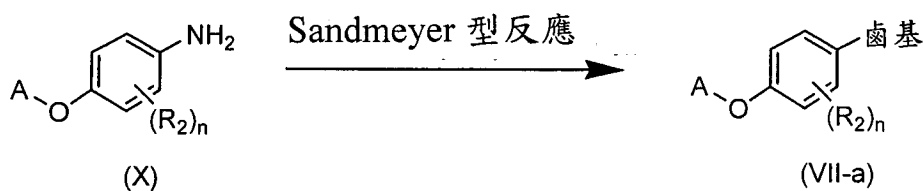
反應流程(7)實驗程序 8

- 其中 A' 代表 A 之式(VII)中間物(該中間物係由式(VII-a)
- 20 所代表)可以此技術已知之程序根據反應流程(8)由式(X)

似苯胺中間物經由 Sandmeyer 型反應而製備。在反應流程(8)中，所有變數係如式(I)中定義者。

反應流程(8)

5



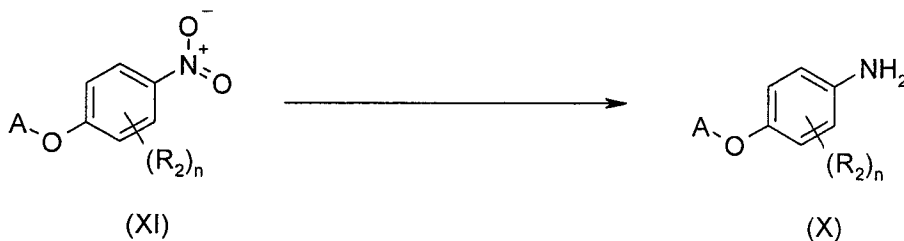
實驗程序 9

中間物(X)可以此技術已知之程序根據反應流程(9)由
 10 對應之式(XI)硝基中間物而製備，其經由以此技術已知之
 程序例如藉由使用合適催化劑例如於活性碳上之鈀 10%
 或使用氯化錫(II)二水合物作為還原劑之催化性氫化作用
 使硝基還原成為胺基官能基而得。

在反應流程(9)中，所有變數係如式(I)中定義者。

15

反應流程(9)

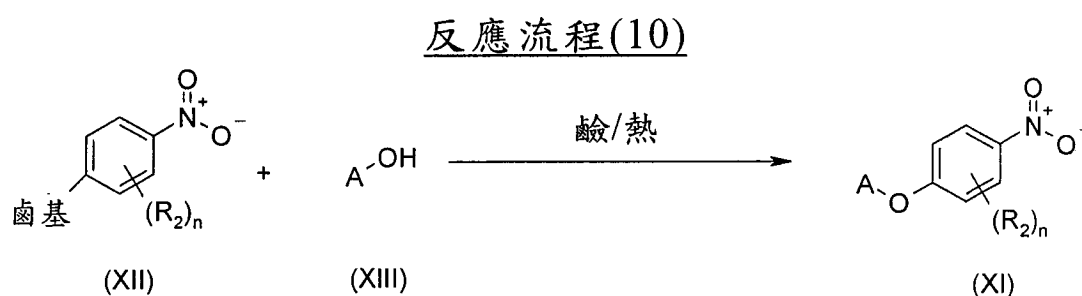


實驗程序 10

20 式(XI)中間物可以此技術已知之程序根據反應流程(10)

藉由將式(XII)中間物與與合適之式(XIII)羥基吡啶基中間物例如 2-甲基-3-羥基吡啶反應而製備。該反應可在惰性溶劑例如四氫呋喃中、在合適之鹼例如碳酸鉀之存在下、於中度提高的溫度例如 140 °C 進行例如 16 小時。

- 5 在反應流程(10)中，所有變數係如式(I)中定義者。



10 藥理學

- 本發明所提供之化合物係為代謝型穀胺酸受體之正別構調節劑，特別是其等為 mGluR2 之正別構調節劑。本發明之化合物似乎並不與穀胺酸識別部位(即正位配體部位)結合，而是與在受體之七個跨膜區域內的別構部位結合。
- 15 於穀胺酸或 mGluR2 激動劑之存在下，本發明之化合物會增加該 mGluR2 的回應。本發明提供之化合物由於其增加該等受體對穀胺酸或 mGluR2 激動劑之回應、增進該受體之回應而被預期對該等受體具有作用。因此，本發明係關於作為醫藥用之根據本發明的化合物，以及關於根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用於製造供治療
- 20 或預防(特別是治療)哺乳動物(包括人類)的病況之藥劑之

用途，該治療或預防係受到 mGluR2 別構調節劑(特別是其正別構調節劑)之神經調節作用所影響或促進。本發明亦關於用於製造供治療或預防(特別是治療)哺乳動物(包括人類)的病況之藥劑之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物，該治療或預防係受到 mGluR2 別構調節劑(特別是其正別構調節劑)之神經調節作用所影響或促進。本發明亦關於治療或預防(特別是治療)哺乳動物(包括人類)的病況之根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物，該治療或預防係受到 mGluR2 別構調節劑(特別是其正別構調節劑)之神經調節作用所影響或促進。

再者，本發明係關於根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物之用途，其用於製造供治療、預防、改善、控制與哺乳動物(包括人類)的穀胺酸功能不良相關之多種神經與精神病症，或減少罹患該等病症之風險，該治療或預防係受到 mGluR2 正別構調節劑之神經調節作用所影響或促進。

當稱本發明係關於使用根據本發明之化合物或組成物製造例如供治療哺乳動物之藥劑時，應瞭解到這類用途在特定審查權限內欲被解釋為係例如治療哺乳動物之方法，該方法包括將有效量之根據本發明之化合物或組成物投與需要例如該治療之哺乳動物。

特別是，與穀胺酸功能不良相關之神經與精神病症包括一或多種下列病況或疾病：急性神經與精神病症例如心

臟繞道手術及移植後之腦部缺失、中風、腦部缺血、脊髓損傷、頭部創傷、圍產兒(perinatal)組織缺氧、心搏停止、血糖過低性神經傷害、癡呆症(包括 AIDS 誘發之癡呆症)、阿滋海默氏症、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's Chorea)、肌萎縮性脊髓側索硬化症、眼部損傷、視網膜病變、認知障礙症、自發性及藥物誘發之帕金森氏症、肌肉痙攣及與肌肉抽筋相關之病症包括顫抖、癲癇、抽搐、偏頭痛(包括偏頭痛性頭痛)、尿失禁、物質耐受性、物質戒斷(包括例如鴉片、尼古丁、菸草產品、酒精、苯并二氮呋類、古柯鹼、鎮靜劑、安眠藥等物質)、精神病、精神分裂症、焦慮症(包括廣泛性焦慮症、恐慌症、與強迫症)、情緒失調(包括憂鬱症、狂躁症、躁鬱症)、三叉神經痛、聽力喪失、耳鳴、眼睛黃斑病變、嘔吐、腦水腫、疼痛(包括急性與慢性狀況、嚴重疼痛、頑固性疼痛、神經性疼痛、及創傷後疼痛)、遲發性運動失調、睡眠失調(包括嗜眠症)、注意力不足/過動症、及行為規範障礙症。

特別是，本發明係關於式(I)化合物用於製造供治療或預防、特別是治療選自包括下列組群之中樞神經系統病症的藥劑之用途：焦慮病症、精神病症、人格障礙症、物質相關病症、飲食失調症、情緒失調症、偏頭痛、癲癇或抽搐性病症、兒童期病症、認知障礙症、神經退化、神經毒害及缺血。

較佳地，中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之

焦慮症：廣場恐懼症、廣泛性焦慮症(GAD)、強迫症(OCD)、恐慌症、創傷後壓力病症(PTSD)、社交恐懼症及其他恐懼症。

較佳地，中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之
5 精神病症：精神分裂症、妄想症、情感性分裂症、類精神分裂性病徵及物質誘發之精神病症。

較佳地，中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之人格障礙症：強迫型人格障礙症及類分裂性、分裂型疾病。

較佳地，中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之
10 物質相關病症：酒精濫用、酒精依賴性、酒精戒斷症、酒精戒斷性譫妄、酒精誘發之精神病症、安非他命依賴性、安非他命戒斷症、古柯鹼依賴性、古柯鹼戒斷症、尼古丁依賴性、尼古丁鹼戒斷症、鴉片類依賴性及鴉片類戒斷症。

較佳地，中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之
15 飲食失調症：心因性厭食症及心因性暴食症。

較佳地，中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之情緒失調症：躁鬱症(I & II)、循環性精神病、憂鬱症、輕鬱症、重鬱症及物質誘發之情緒失調症。

較佳地，中樞神經系統病症係為偏頭痛。

較佳地，中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之
20 癲癇或抽搐性病徵：全身性無抽搐癲癇、全身性抽搐癲癇、輕癲性癲癇重積症、重癲性癲癇重積症、伴隨或不伴隨意識障礙之局部癲癇、嬰兒痙攣、局部持續性癲癇、及

其他形式的癲癇。

較佳地，中樞神經系統病症係注意力不足/過動症。

- 較佳地，中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之
5 認知障礙症：譫妄、物質誘發之持續性譫妄、癡呆症、
HIV 疾病所致之癡呆症、亨丁頓氏症所致之癡呆症、帕金
森氏症所致之癡呆症、阿滋海默氏型癡呆症、物質誘發之
持續性癡呆症及輕度認知障礙。

在上述提及之病症中，治療焦慮症、精神分裂症、偏
頭痛、憂鬱症、及癲癇為特別重要。

- 10 目前，美國精神病學學會之精神病診斷及統計手冊
(DSM-IV)係提供用於鑑定本文所述病症之診斷工具。熟
習此項技術者將認知，用於本文所述神經與精神病症之替
代命名、疾病分類及分類系統係存在，且其等係隨醫學與
科學之進步而發展。

- 15 由於這類 mGluR2 正別構調節劑、包括式(I)化合物會
增進 mGluR2 對穀胺酸之回應，故本發明之方法利用內源
性穀胺酸係為一優點。

- 由於 mGluR2 之正別構調節劑、包括式(I)化合物會增
進 mGluR2 對激動劑之回應，故應瞭解的是，本發明延伸
20 至與穀胺酸功能不良相關之神經與精神病症之治療，其藉
由投與有效量之 mGluR2 正別構調節劑包括式(I)化合物
與 mGluR2 激動劑組合。

本發明化合物可與一或多種其他藥物組合使用，以治

療、預防、控制、改善式(I)化合物或其他藥物具有效用之疾病或病況，或減少罹患該等疾病或病況之風險，其中該等藥物一起之組合比單獨各藥物更安全或更有效。

5 醫藥組成物

本發明亦係關於一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之載劑或稀釋劑及作為活性成分之治療有效量之根據本發明的化合物，特別是根據式(I)之化合物，包括其立體化學異構形式、或其醫藥上可接受之鹽或其溶劑化物。

10 根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物，包括其立體化學異構形式、或其醫藥上可接受之鹽或其溶劑化物、或其任何亞組或組合物，可調配為用於投與目的之各種醫藥形式。可引用之適當組成物為一般全身性投與藥物用之所有組成物。

15 為製備本發明之醫藥組成物，有效量之作為活性成分之特定化合物(視情況呈鹽形式)與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑密切摻合而合併，該載劑或稀釋劑可呈廣泛多種形式，其係視用於投藥所欲之製劑形式而定。這些醫藥組成物所欲者係合適用於特別是經口、直腸、經皮、藉由非
20 經腸胃注射或吸入投與之單位劑量形式。舉例而言，在製備呈口服劑型之組成物時，可使用任何常用之醫藥介質，例如，在口服液體製劑(如懸浮液、糖漿、醃劑、乳液及溶液)的情況下，如水、二醇類、油類、醇類及類似物，

情形下之；或粉劑、丸劑、膠囊及錠劑的情況下之固體載劑，如澱粉、糖類、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及類似物。由於投藥之容易性，口服投與為較佳者，且錠劑及膠囊係代表最有利之口服劑型，在任一情況下係明顯使用固體醫藥載劑。對於非經腸胃之組成物，載劑至少大部分通常包含無菌水，但亦可包含其他成分，例如，以輔助溶解度。可注射之溶液，例如，可以其中載劑包含食鹽溶液、葡萄糖溶液或食鹽與葡萄糖溶液的混合物而製備。也可製備可注射懸浮液，在此情況下可使用適當液體載劑、懸浮劑及類似物。亦包括的是於使用之前轉變為液體形式製劑之固體形式製劑。在合適用於經皮投藥之組成物中，載劑係視情況包含滲透增進劑及/或合適濕潤劑，其視情況以小比例與任何性質之合適添加劑組合，該添加劑不會對皮膚引發明顯有害的作用。該等添加劑可幫助對皮膚之投藥及/或有助於製備所欲之組成物。這些組成物可以多種方式投與，例如呈皮膚貼片、點劑、或軟膏。

為容易投藥及劑量之均一性，特別有利的是將上述醫藥組成物調配成劑量單位形式。本文所用之劑量單位形式係指適合呈單位劑量之物理分開單位，各單位含有經計算與所需醫藥載劑結合下產生所需治療效果之預定量的活性成分。這類劑量單位形式之實例為錠劑(包含截痕(Scored)或包膜錠劑)、膠囊、丸劑、粉包、雙層扁片(wafers)、栓劑、可注射溶液或懸浮液及類似物，以及其

分離之多倍份。

如熟習此項技術者所熟知，投藥之確實劑量與頻率係視使用之特別的式(I)化合物、被治療之特定症狀、被治療症狀之嚴重性、特定病患之年齡、體重、性別、不適程度
5 與一般身體狀況以及病患可能服用的其他藥物而定。此外，明顯的是，該有效每日劑量可視治療對象的反應及/或視開本發明化合物為處方的醫師之評估而減少或增加。

視投藥模式而定，醫藥組成物將含有 0.05 至 99 重量%、較佳為 0.1 至 70 重量%、更佳為 0.1 至 50 重量%之活性成分，以及 1 至 99.95 重量%、較佳為 30 至 99.9 重量%、更佳為 50 至 99.9 重量%之醫藥上可接受之載劑，所有百分比係基於組成物之總重量。
10

如先前已提及，本發明亦係關於一種醫藥組成物，其包含根據本發明之化合物及一或多種其他藥物，以治療、
15 預防、控制、改善式(I)化合物或其他藥物具有效用之疾病或病況，或減少罹患該等疾病或病況之風險，以及關於該等組成物用於製造藥劑之用途。本發明亦關於根據本發明之化合物與 mGluR2 正位激動劑之組合物。本發明亦關於這類組合物作為藥物之用途。本發明也關於包含(a)根據
20 本發明之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑化物；及(b) mGluR2 正位激動劑之產品，作為用於同時、分開或連續使用之組合製劑，以治療或預防哺乳動物(包括人類)之病況，該治療或預防係受到 mGluR2 別構調節劑(特別

是正別構調節劑)之神經調節作用所影響或促進。這類組合物或產品中之不同藥物可與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑一起組合於單一製劑中，或其等可與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑一起各存在於分開的製劑中。

- 5 下列實例係意欲說明而非限制本發明之範疇。

【實施方式】

實驗部分

- 10 用於製備本發明化合物之一些方法係於下列實例中說明。除非另外指明，所有起始物質係得自商業之供應商且未進一步純化而使用。特定而言，下列縮寫可用於實例及整個說明書中。

EtOAc (乙酸乙酯)	HPLC (高壓液態層析法)
MeOH (甲醇)	DCM (二氯甲烷)
THF (四氫呋喃)	ml (毫升)
min (分鐘)	mmol (毫莫耳)
DMF (二甲基甲醯胺)	P(=O)Br ₃ (磷醯三溴)
LCMS (液態層析質譜)	g (公克)
Et ₂ O (二乙醚)	DMSO (二甲亞砜)

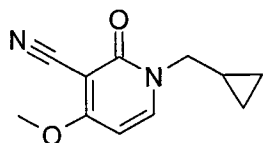
所有提及之鹽水係指NaCl之飽和水溶液。除非另外指明，所有溫度係以°C表示(攝氏度數)。除非另外指明，所有反應係在室溫惰性氛圍下進行。

- 微波輔助之反應係於單模式反應器：Emrys™ Optimizer
5 微波反應器(Personal Chemistry A.B.，現今之Biotage)或多模式反應器：MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.)中進行。

A. 中間物之製備

實例 A.1

- 10 1-環丙基甲基-4-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(中間物 1)

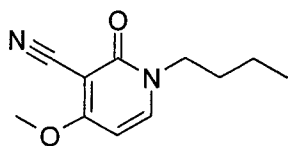


- 將(溴甲基)環丙烷(11 公克，81.48 毫莫耳)及碳酸鉀
(22.48 公克，162.9 毫莫耳)加入 4-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫
15 -吡啶-3-甲腈(12.2 公克，81.48 毫莫耳)於乙腈(250 毫升)
之溶液中，且將混合物在 110 °C 下加熱 24 小時。使混合
物冷卻至室溫且將固體濾出。將濾液蒸發直到乾燥為止，
且接著以二乙醚將所得粗殘留物碾磨，得到呈白色固體之
純中間物 1 (15.72 公克，94%)。

20

實例 A.2

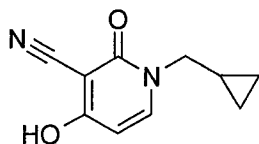
- 1-丁基-4-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(中間物 2)



- 將 1-溴丁烷(15.8 毫升，146 毫莫耳)及碳酸鉀(36.7 公克，266 毫莫耳)加入 4-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(20 公克，133 毫莫耳)於乙腈(800 毫升)之溶液中，且將該混合物在 110 °C 下加熱 24 小時。使混合物冷卻至室溫且將固體濾出。將濾液蒸發直到乾燥為止，且接著以二乙醚將所得粗殘留物碾磨，得到呈白色固體之純中間物 2 (27.39 公克，>99%)。

10 實例 A.3

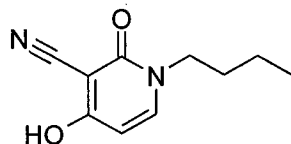
1-環丙基甲基-4-羥基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(中間物 3)



- 將中間物 1 (15.7 公克，76.8 毫莫耳)在室溫下加入 1N 氫氧化鈉(300 毫升)及 THF (50 毫升)之水溶液中。將反應混合物在 140 °C (油浴溫度)加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，且使 THF 大部份在真空下蒸發。將水層冷卻至 0 °C 且藉由添加 2N HCl 酸化，調整 pH 值至約 3，在該時間點一白色固體沉澱。將該固體濾出、以 Et₂O 洗滌且在真空下乾燥，得到呈白色固體之中間物 3 (10.44 公克，71%)，其不經額外純化而被使用。

實例 A.4

1-丁基-4-羥基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(中間物 4)

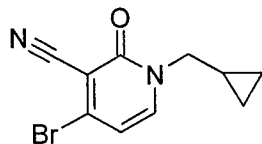


- 5 將中間物 2 (27.39 公克，133 毫莫耳)在室溫下加入氫氧化鈉之 1N 水溶液(500 毫升)及 THF (100 毫升)中。將反應混合物在 110 °C (油浴溫度)加熱 24 小時，使混合物冷卻至室溫，且使溶劑在真空下蒸發直到體積減少至大約 250 毫升。然後使水層冷卻至 0 °C，並藉由添加 2N HCl
- 10 水溶液酸化、調整 pH 值至約 3，在該時間點時一白色固體沉澱。將該固體濾出、以 Et₂O 洗滌且在真空下乾燥，得到呈色固體之中間物 4 (25 公克，98%)，其不經額外純化而被使用。

15 實例 A.5

4-溴-1-環丙基甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(中間物

5)

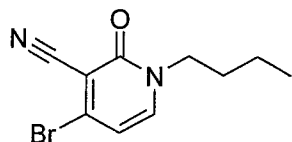


- 將三溴化磷(31.3 公克，109.3 毫莫耳)加入中間物 3 (10.4 公克，54.67 毫莫耳)於 DMF (250 毫升)之溶液中，且將該混合物在 110 °C 加熱 1.5 小時。在冰浴中冷卻後，
- 20

- 使溶液在水及 EtOAc 之間分隔。在以 EtOAc 萃取三次後，以水洗滌合併之有機部分、使其於 $MgSO_4$ 上乾燥且在真空下蒸發溶劑。藉由管柱層析(矽膠；DCM 作為洗提液)純化粗產物，收集所欲部分且在真空下蒸發，得到中間物 5 (8.83 公克，64%)。

實例 A.6

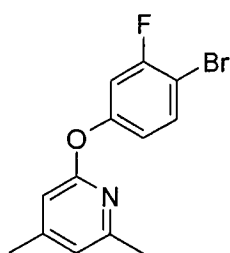
4-溴-1-丁基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(中間物 6)



- 10 將三溴化磷(116 公克，406 毫莫耳)加入中間物 4 (39 公克，203 毫莫耳)於 DMF (600 毫升)之溶液中，且混合物在 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 加熱 1.5 小時。在冰浴中冷卻後，使溶液於水及 EtOAc 之間分隔。在以 EtOAc 萃取三次後，以鹽水洗滌合併之有機部分、於 Na_2SO_4 上乾燥且在真空下蒸發溶劑。藉由管柱層析(矽膠；DCM 作為洗提液)純化粗產物，
- 15 收集所欲部分且在真空下蒸發，得到中間物 6 (36.7 公克，72%)。

實例 A.7

- 20 2-(4-溴-3-氟-苯氧基)-4,6-二甲基-吡啶(中間物 7)



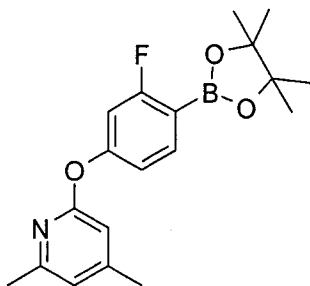
將 2-溴-4,6-二甲基吡啶(1 公克，5.4 毫莫耳)、4-溴-3-
 5 氟-苯酚(1.03 公克，5.4 毫莫耳)、及碳酸鉀(0.89 公克，6.4
 毫莫耳)之混合物於一密封管中在 150 °C (油浴溫度)加熱
 7 天。在冷卻至室溫後，以 DCM 稀釋混合物，且使其通
 過矽藻土墊而過濾。將濾液蒸發直到乾燥為止，且藉由管
 柱層析(矽膠；DCM 作為洗提液)純化因此得到之粗產物。
 收集所欲部分且在真空下蒸發，得到中間物 7 (1.1 公克，
 53 %)。

10

實例 A.8

2-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷

(dioxaborolan)-2-基)-苯氧基]-4,6-二甲基-吡啶(中間物 8)



15 將雙(頻那醇基)二硼烷(0.643 公克，2.53 毫莫耳)及乙
 酸鉀(0.497 公克，5.06 毫莫耳)加入中間物 7 (0.5 公克，
 1.69 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(9 毫升)及 DMF (1 毫升)之溶液
 中。將混合物脫氣且接著加入與 DCM 複合(1:1)之[1,1'-

雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈹(II)(0.0413 公克，0.05 毫莫耳；CAS [95464-05-4])。將反應混合物在 150 °C 於微波照射下加熱 40 分鐘，在冷卻至室溫後，加入水且以 EtOAc 萃取混合物。使有機部分乾燥(Na_2SO_4)且在真空下蒸發溶劑，得到所欲之呈粗產物的中間物 8 (0.6 公克，100%)，其不經額外純化而被使用。

實例 A.9

3-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-2,6-二甲基-吡啶(中間物 9)



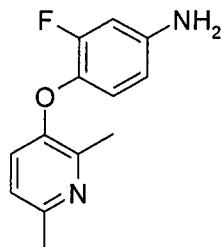
10

將碳酸鈰(15.87 公克，48.71 毫莫耳)及 3,4-二氟-1-硝基-苯(3.87 公克，24.35 毫莫耳)加入 2,6-二甲基-3-吡啶醇(3 公克，24.35 毫莫耳)於 THF (30 毫升)之室溫溶液中。將反應混合物再回流下加熱 2 小時。在冷卻至室溫後，將固體濾出且使濾液蒸發直到乾燥為止。藉由管柱層析(矽膠；DCM 至 DCM/MeOH(NH_3))，至多 2%，作為洗提液)純化粗產物。收集所欲部分且在真空下蒸發，得到中間物 9 (5.88 公克，92%)。

15

實例 A.10

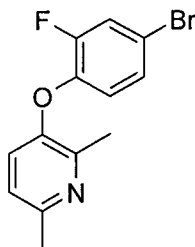
4-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-3-氟-苯基胺(中間物 10)



- 使中間物 9 (5.88 公克, 22.44 毫莫耳) 於乙醇(200 毫升) 之溶液在室溫於活性碳(0.58 公克)的 10%鈰之存在下氫化, 將固體濾出且使濾液蒸發直到乾燥為止, 得到中間物 10 (5.20 公克, >99%), 其不經額外純化而被使用。

實例 A.11

10 3-(4-溴-2-氟-苯氧基)-2,6-二甲基-吡啶(中間物 11)

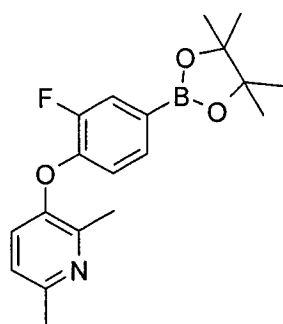


- 將亞硝酸鈉(4.57 公克, 66.3 毫莫耳)於水(75 毫升)之溶液逐滴於 45 分鐘內加入冷卻至 0 °C 的中間物 10 (7.7 公克, 33.2 毫莫耳)於 HBr (75 毫升, 48%水溶液)之溶液中。使反應混合物回溫至室溫且進一步攪拌 15 分鐘。將混合物冷卻至 0 °C 且逐部分加入溴化銅(I) (4.0 公克, 28.4 毫莫耳)。持續在 0 °C 攪拌 15 分鐘且接著將混合物回溫至室溫, 並另外攪拌 15 分鐘。然後, 將反應混合物在 140

°C 加熱 1.5 小時，使混合物冷卻至室溫，且以飽和碳酸鉀水溶液小心地中和。接著加入 EtOAc 且使層分開。將有機相乾燥(Na_2SO_4)且蒸發直到乾燥為止。藉由管柱層析(矽膠；庚烷至庚烷/EtOAc，至多 10%，作為洗提液)純化粗產物。收集所欲部分且在真空下蒸發，得到中間物 11 (8.75 公克，89%)。

實例 A.12

3-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-苯氧基]-2,6-二甲基-吡啶 (中間物 12)

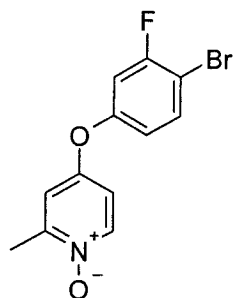


將雙(頻那醇基)二硼烷(3.86 公克，15.2 毫莫耳)及乙酸鉀(1.48 公克，15.2 毫莫耳)加入中間物 11 (1.5 公克，5.07 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(9 毫升)及 DMF (3 毫升)之溶液中。使混合物脫氣且接著加入與 DCM (1:1)複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈣(II) (0.16 公克，0.20 毫莫耳；CAS [95464-05-4])。將反應混合物在 150 °C 微波照射下加熱 10 分鐘。在冷卻至室溫後，加入水且以萃取混合物。將有機部分乾燥(Na_2SO_4)且在真空下蒸發溶劑，得到作為粗產物之所欲硼酸鹽中間物 12 (1.74 公克，100%)，其不

經額外純化而被使用。

實例 A.13

4-(4-溴-3-氟-苯氧基)-2-甲基-吡啶 1-氧化物(中間物 13)



5

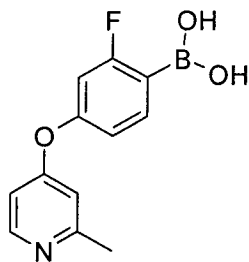
將氫化鈉(1.34 公克，56 毫莫耳，60%於礦物油)逐部分加入 4-溴-3-氟苯酚(6 公克，31.41 毫莫耳)於 *N*-甲基吡咯烷酮(20 毫升)之室溫溶液中。在攪拌 10 分鐘後，加入 4-硝基-2-甲基吡啶(*picoline*) *N*-氧化物(5.6 公克，36.12 毫莫耳)。將反應混合物在 180 °C 微波照射下加熱 60 分鐘。在冷卻至室溫後，以 EtOAc (250 毫升)稀釋混合物且以水(250 毫升)洗滌。接著以額外 EtOAc (2 x 150 毫升)萃取溶液。將合併之有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)且使溶劑在真空下蒸發。藉由管柱層析(矽膠；DCM 至 DCM/MeOH(NH_3))，至多 2%，作為洗提液)純化粗產物，收集所欲部分且在真空下蒸發，得到中間物 13 (3.61 公克，39%)。

10

15

實例 A.14

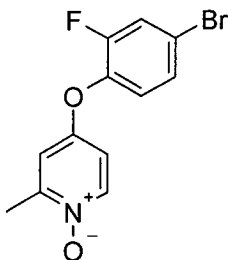
2-氟-4-(2-甲基-4-吡啶基氧基)苯基硼酸(中間物 14)



將雙(頻那醇基)二硼烷(2.68 公克，10.56 毫莫耳)及乙酸鉀(1.035 公克，10.56 毫莫耳)加入中間物 13 (1.05 公克，3.52 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(9 毫升)及 DMF (4 毫升)之溶液中。將混合物除氣且接著加入與 DCM (1:1)複合之 [1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈣(II) (0.115 公克，0.141 毫莫耳; CAS [95464-05-4])。將反應混合物在 150 °C 微波照射下加熱 15 分鐘。在冷卻至室溫後，加入水且以 EtOAc (20 毫升)萃取混合物。使有機部分乾燥(Na₂SO₄)且在真空下蒸發溶劑，得到呈粗產物之所欲硼酸鹽中間物 14 (0.87 公克，100%)，其不經額外純化而被使用。

實例 A.15

4-(4-溴-2-氟-苯氧基)-2-甲基-吡啶 1-氧化物(中間物 15)

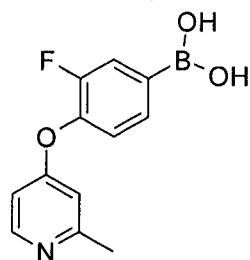


將氫化鈉(1.34 公克，56 毫莫耳，60%於礦物油)逐部分加入 4-溴-2-氟苯酚(3.44 毫升，31.41 毫莫耳)於 *N*-甲基吡咯烷酮(20 毫升)之室溫溶液中。在攪拌 20 分鐘後，加

入 4-硝基-2-甲基吡啶 *N*-氧化物(5.6 公克, 36.12 毫莫耳)。
將反應混合物在 180 °C 微波照射下加熱 60 分鐘, 冷卻至
室溫後, 以 EtOAc (250 毫升) 稀釋混合物且以水(250 毫升)
洗滌。接著以額外之 EtOAc (2 x 150 毫升) 萃取溶液, 使
5 合併之有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)且在真空下蒸發溶劑。藉
由管柱層析(矽膠; DCM 至 DCM/MeOH(NH_3), 至多 2%,
作為洗提液)純化粗產物, 收集所欲部分且在真空下蒸
發, 得到中間物 15 (4.36 公克, 47%)。

10 實例 A.16

3-氟-4-(2-甲基-4-吡啶基氧基)苯基硼酸(中間物 16)

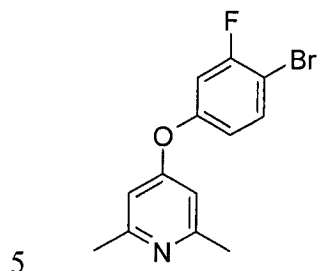


將雙(頻那醇基)二硼烷(2.68 公克, 10.56 毫莫耳)及乙
酸鉀(1.035 公克, 10.56 毫莫耳)加入中間物 15 (1.05 公
15 克, 3.52 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(9 毫升)及 DMF (4 毫升)之
溶液中。將混合物除氣且接著加入與 DCM (1:1)複合之
[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈣(II) (0.115 公克,
0.141 毫莫耳; CAS [95464-05-4])。將反應混合物在 150 °C
微波照射下加熱 15 分鐘。在冷卻至室溫後, 加入水且以
20 EtOAc (20 毫升)萃取混合物。使有機部分乾燥(Na_2SO_4)
且在真空下蒸發溶劑, 得到呈粗產物之所欲硼酸鹽中間物

16 (0.87 公克，100%)，其不經額外純化而被使用。

實例 A.17

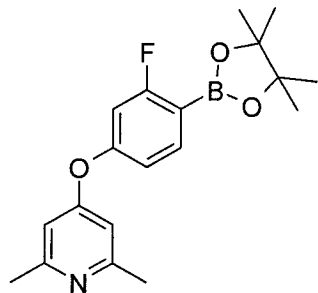
4-(4-溴-3-氟-苯氧基)-2,6-二甲基-吡啶(中間物 17)



將 4-溴-2,6-二甲基-吡啶(1 公克，5.4 毫莫耳)、4-溴-3-
 氟-苯酚(0.59 公克，5.4 毫莫耳)、及碳酸鉀(0.89 公克，6.4
 毫莫耳)於二甲苯(2 毫升)之混合物於一密封管中在 150 °C
 (油浴溫度)加熱 48 小時。冷卻至室溫後，以 EtOAc 稀釋
 10 混合物且使其通過矽藻土墊過濾。將濾液蒸發直到乾燥為
 止，且藉由管柱層析(矽膠；DCM 至 DCM/EtOAc，至多
 10%，作為洗提液)純化因此得到之粗產物。收集所欲部
 分且在真空下蒸發，得到中間物 17 (1.18 公克，72%)。

15 實例 A.18

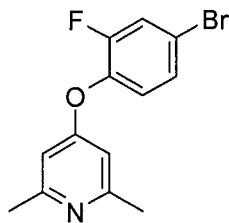
4-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-苯氧基]-2,6-二甲基-吡啶(中間物 18)



將雙(頻那醇基)二硼烷(1.286 公克, 5.06 毫莫耳)及乙酸鉀(0.994 公克, 10.13 毫莫耳)加入中間物 17 (1 公克, 3.37 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(10.8 毫升)及 DMF (1.2 毫升)之溶液中。將混合物除氣且接著加入與 DCM (1:1)複合之
 5 [1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈣(II) (0.0827 公克, 0.101 毫莫耳; CAS [95464-05-4])。將反應混合物在 150 °C 微波照射下加熱 15 分鐘。在冷卻至室溫後, 加入水且以 EtOAc 萃取混合物。使有機部分乾燥(Na_2SO_4)且在真空下蒸發溶劑, 得到呈粗產物之所欲硼酸鹽中間物 18 (1.14 公
 10 克, 100%), 其不經額外純化而被使用。

實例 A.19

4-(4-溴-2-氟-苯氧基)-2,6-二甲基-吡啶(中間物 19)

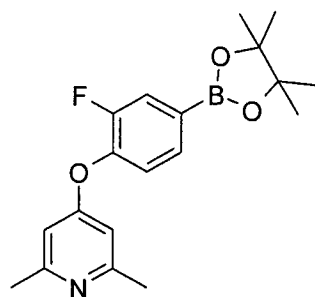


15 將 4-溴-2,6-二甲基-吡啶(1 公克, 5.4 毫莫耳)、4-溴-2-氟-苯酚(0.59 公克, 5.4 毫莫耳)、及碳酸鉀(0.89 公克, 6.4 毫莫耳)於二甲苯(2 毫升)之混合物於一密封管中在 150 °C (油浴溫度)加熱 48 小時。冷卻至室溫後, 以 EtOAc 稀釋混合物且使其通過矽藻土墊過濾。將濾液蒸發直到乾燥為
 20 止, 且藉由管柱層析(矽膠; DCM 至 DCM/EtOAc, 至多 10%, 作為洗提液)純化因此得到之粗產物。收集所欲部

分且在真空下蒸發，得到中間物 19 (1.28 公克，80%)。

實例 A.20

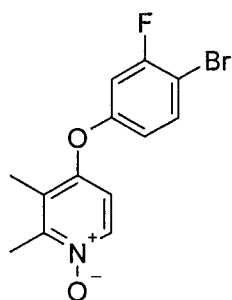
4-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-苯氧基]-2,6-二甲基-吡啶(中間物 20)



將雙(頻那醇基)二硼烷(1.286 公克，5.06 毫莫耳)及乙酸鉀(0.994 公克，10.13 毫莫耳)加入中間物 19 (1 公克，3.37 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(10.8 毫升)及 DMF (1.2 毫升)之溶液中。將混合物除氣且接著加入與 DCM (1:1)複合之 [1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈣(II) (0.0827 公克，0.101 毫莫耳; CAS [95464-05-4])。將反應混合物在 150 °C 微波照射下加熱 10 分鐘。在冷卻至室溫後，加入水且以 EtOAc 萃取混合物。使有機部分乾燥(Na_2SO_4)且在真空下蒸發溶劑，得到呈粗產物之所欲硼酸鹽中間物 20 (1.15 公克，100%)，其不經額外純化而被使用。

實例 A.21

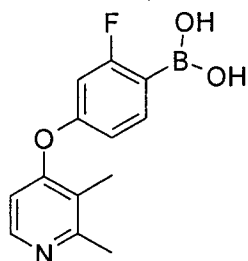
4-(4-溴-3-氟-苯氧基)-2,3-二甲基-吡啶 1-氧化物(中間物 21)



- 將氫化鈉(3.32 公克，85.67 毫莫耳，60%於礦物油)逐部分加入 4-溴-3-氟苯酚(15 公克，78.53 毫莫耳)於 DMF (50 毫升)之室溫溶液中。在攪拌 10 分鐘後，加入 2,3-二
- 5 甲基-4-硝基-吡啶 1-氧化物(1.05 公克，6.28 毫莫耳)。將反應混合物在 180 °C 微波照射下加熱 60 分鐘，冷卻至室溫後，使混合物通過矽藻土墊過濾且接著以 EtOAc 稀釋濾液，並以水洗滌之。接著以額外之 EtOAc (2 x 150 毫升)萃取溶液，將有機層乾燥(Na_2SO_4)且在真空下蒸發溶劑。
- 10 藉由管柱層析(矽膠；DCM 至 DCM/MeOH，至多 5%，作為洗提液)純化粗產物，收集所欲部分且在真空下蒸發，得到中間物 **21** (3.44 公克，19%)。

實例 A.22

- 15 2-氟-4-(2,3-二甲基-4-吡啶基氧基)苯基硼酸(中間物 **22**)

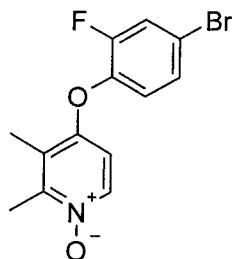


將雙(頻那醇基)二硼烷(0.97 公克，3.84 毫莫耳)及乙酸鉀(0.37 公克，3.84 毫莫耳)加入中間物 **21** (0.40 公克，1.28

毫莫耳)於 1,4-二噁烷(2.6 毫升)及 DMF (0.8 毫升)之溶液中。將混合物除氣且接著加入與 DCM (1:1)複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈣(II) (0.042 公克, 0.051 毫莫耳; CAS [95464-05-4])。將反應混合物在 150 °C 微波照射下加熱 15 分鐘。在冷卻至室溫後,加入水且以 EtOAc 萃取混合物。使有機部分乾燥(Na_2SO_4)且在真空下蒸發溶劑,得到呈粗產物之所欲硼酸鹽中間物 22 (0.334 公克, 100%), 其不經額外純化而被使用。

10 實例 A.23

4-(4-溴-2-氟-苯氧基)-2,3-二甲基-吡啶 1-氧化物(中間物 23)

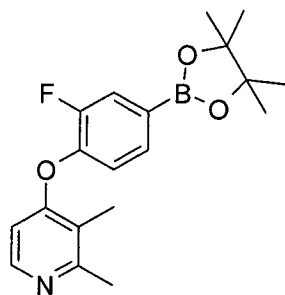


將氫化鈉(0.27 公克, 6.79 毫莫耳, 60%於礦物油)逐部分加入 4-溴-2-氟苯酚(1 公克, 5.23 毫莫耳)於 *N*-甲基吡咯烷酮(10 毫升)之室溫溶液中。在攪拌 10 分鐘後,加入 2,3-二甲基-4-硝基-吡啶 1-氧化物(1.05 公克, 6.28 毫莫耳)。將反應混合物在 180 °C 微波照射下加熱 60 分鐘,冷卻至室溫後,使混合物通過矽藻土墊過濾且接著以 EtOAc 稀釋濾液,並以水洗滌之。接著以額外之 EtOAc (2 x 150 毫升)萃取溶液,將有機層乾燥(Na_2SO_4)且在真空下蒸發溶

劑。藉由管柱層析(矽膠;DCM 至 DCM/MeOH, 至多 3%, 作為洗提液)純化粗產物, 收集所欲部分且在真空下蒸發, 得到中間物 23 (0.75 公克, 46%)。

5 實例 A.24

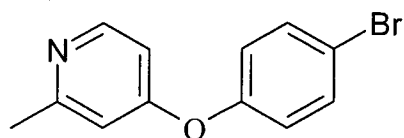
4-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-苯氧基]-2,3-二甲基-吡啶(中間物 24)



將雙(頻那醇基)二硼烷(1.025 公克, 4.03 毫莫耳)及乙
 10 酸鉀(0.385 公克, 4.03 毫莫耳)加入中間物 23 (0.420 公
 克, 1.36 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(6 毫升)及 DMF (2 毫升)之
 溶液中。將混合物除氣且接著加入與 DCM (1:1)複合之
 [1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈣(II) (0.044 公克,
 0.054 毫莫耳;CAS [95464-05-4])。將反應混合物在 150 °C
 15 微波照射下加熱 10 分鐘。在冷卻至室溫後, 加入水且以
 EtOAc 萃取混合物。使有機部分乾燥(Na_2SO_4)且在真空下
 蒸發溶劑, 得到呈粗產物之所欲硼酸鹽中間物 24 (1.41 公
 克, 100%), 其不經額外純化而被使用。

實例 A.25

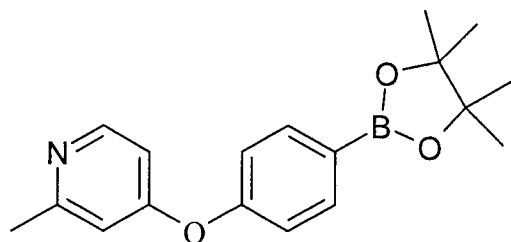
4-(4-溴-苯氧基)-2-甲基-吡啶(中間物 25)



將市售之 4-溴苯酚(0.50 公克，2.89 毫莫耳)加入 NaH
 5 (60%於礦物油)(0.13 公克，3.25 毫莫耳)於 DMF (5 毫升)
 之溶液中，且將反應在室溫下攪拌 10 分鐘。然後，加入
 4-氯-2-甲基吡啶(0.30 公克，2.40 毫莫耳)，並接著將所得
 反應混合物在 150°C 微波 10 分鐘。在冷卻之後，以水稀
 釋混合物且以 Et₂O 萃取之。將合併之有機層在 Na₂SO₄
 10 上乾燥且於真空下濃縮。藉由急驟層析(DCM)純化因此得
 到之殘留物，得到中間物 25 (0.52 公克，81%)。

實例 A.26

4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-苯氧
 15 基]-2-甲基-吡啶 (中間物 26)



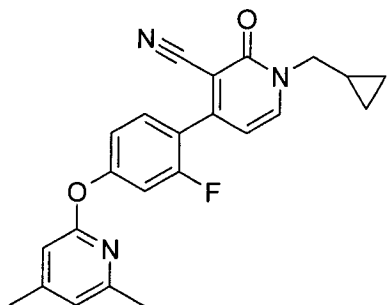
將雙(頻那醇基)二硼(0.72 公克，2.84 毫莫耳)及 KOAc
 (0.56 公克，5.68 毫莫耳)加入中間物 25 (0.50 公克，1.89
 毫莫耳)於 DMSO (5 毫升)之溶液中。使用氮氣流將溶液
 20 除氣且接著將 1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵鈮(II)二氯化

物，DCM (0.05 公克，0.06 毫莫耳)加入反應混合物中。
 將反應混合物在 110 °C 氮氛圍下加熱 16 小時。接著將反應冷卻至室溫，並以水稀釋且以 AcOEt 萃取所得溶液。
 然後使有機部分於 Na₂SO₄ 上乾燥且在真空下濃縮，得到
 5 中間物 26 (0.58 公克，100%)，其不經額外純化而被使用於下一個反應步驟中。

B. 最終化合物之製備

實例 B.1

10 1-環丙基甲基-4-[4-(4,6-二甲基-吡啶-2-基氧基)-2-氟-苯基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(化合物 1)



將中間物 5 (0.329 公克，1.3 毫莫耳)加入中間物 8 (1.42 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(6 毫升)之溶液及 NaHCO₃ 飽和溶液
 15 (5 毫升)中。使用氮氣流將所得溶液除氣，且其中加入 Pd(PPh₃)₄ (0.15 毫克，0.13 毫莫耳)。接著將反應在一密封管中於 140 °C 下微波 5 分鐘，然後以 EtOAc 稀釋經冷卻之所得反應混合物，且使其通過矽藻土墊過濾。以水洗滌濾液，使其乾燥(Na₂SO₄)且在真空下濃縮。接著藉由管柱
 20 層析(矽膠；DCM 至 DCM/EtOAc，至多 10%，作為洗提

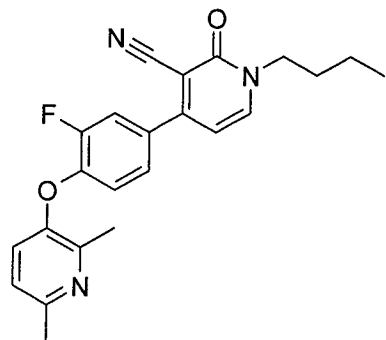
液)純化粗反應混合物。收集所欲部分且在真空下蒸發，得到以二乙醚洗滌且在真空下乾燥之化合物 1 (0.207 公克，41%)。

熔點：137.0 °C。

5

實例 B.2

1-丁基-4-[4-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-3-氟-苯基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(化合物 2)



- 10 將中間物 6 (0.51 公克，2 毫莫耳)加入中間物 12 (2 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(6 毫升)之溶液及 NaHCO₃ 飽和溶液(6 毫升)中。使用氮氣流將所得溶液除氣，且其中加入 Pd(PPh₃)₄ (0.231 毫克，0.2 毫莫耳)。接著將反應在一密封管中於 140 °C 下微波 10 分鐘，將經冷卻之所得反應混合
- 15 物通過矽藻土墊過濾且在真空下濃縮。接著藉由管柱層析(矽膠；DCM 至 DCM/MeOH，至多 3%，作為洗提液)純化粗反應混合物。收集所欲部分且在真空下蒸發，得到化合物 2 (0.405 公克，52%)。

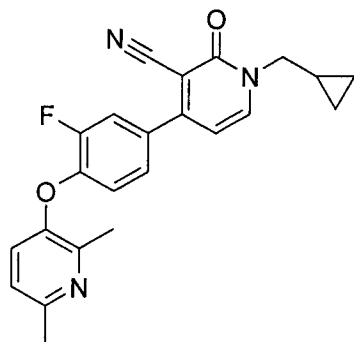
熔點：156.4 °C。

20

化合物 12、14 及 16 (參見表 1) 可根據對於化合物 2 所述之程序而製備。

實例 B.3

- 5 1-環丙基甲基-4-[4-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-3-氟-苯基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(化合物 3)



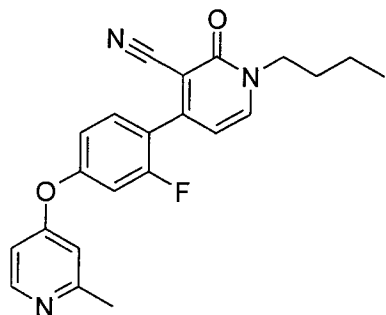
- 將中間物 5 (0.51 公克，2 毫莫耳) 加入中間物 12 (2 毫莫耳) 於 1,4-二噁烷 (6 毫升) 之溶液及 NaHCO_3 飽和溶液 (6 毫升) 中。使用氮氣流將所得溶液除氣，且其中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.231 毫克，0.2 毫莫耳)。接著將反應在一密封管中於 150°C 下微波 10 分鐘，將經冷卻之所得反應混合物通過矽藻土墊過濾且在真空下濃縮。接著藉由管柱層析 (矽膠；DCM 至 DCM/MeOH，至多 3%，作為洗提液) 純化粗反應混合物。收集所欲部分且在真空下蒸發，得到化合物 3 (0.445 公克，58%)。

熔點： 152.7°C 。

實例 B.4

- 20 1-丁基-4-[2-氟-4-(2-甲基-吡啶-4-基氧基)-苯基]-2-酮基

-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(化合物 4)



將中間物 6 (0.451 公克，1.77 毫莫耳)加入中間物 14 (1.77 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(6 毫升)之溶液及 NaHCO₃ 飽和溶液(6 毫升)中。使用氮氣流將所得溶液除氣，且其中加入 Pd(PPh₃)₄ (0.204 毫克，0.177 毫莫耳)。接著將反應在一密封管中於 150 °C 下微波 10 分鐘，將經冷卻之所得反應混合物通過矽藻土墊過濾且在真空下濃縮。接著藉由管柱層析(矽膠；DCM 至 DCM/MeOH，至多 3%，作為洗提液)純化粗反應混合物。收集所欲部分且在真空下蒸發，得到化合物 4 (0.45 公克，68%)。

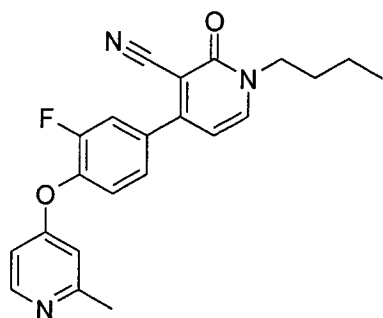
熔點：127.1 °C。

化合物 13、17、19 及 20 (參見表 1)可根據對於化合物 4 所述之程序製備。

15

實例 B.5

1-丁基-4-[3-氟-4-(2-甲基-吡啶-4-基氧基)-苯基]-2-酮基
-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(化合物 5)



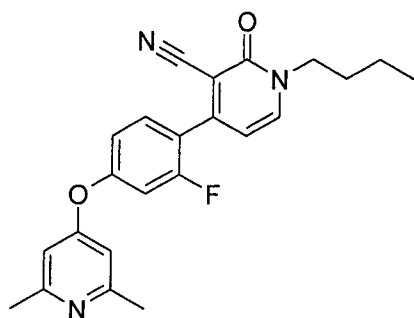
- 將中間物 6 (0.451 公克，1.77 毫莫耳)加入中間物 16 (1.77 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(6 毫升)之溶液及 NaHCO₃ 飽和溶液(6 毫升)中。使用氮氣流將所得溶液除氣，且其中加入 Pd(PPh₃)₄ (0.204 毫克，0.177 毫莫耳)。接著將反應在一密封管中於 150 °C 下微波 10 分鐘，將經冷卻之所得反應混合物通過矽藻土墊過濾且在真空下濃縮。接著藉由管柱層析(矽膠；DCM 至 DCM/MeOH，至多 3%，作為洗提液)純化粗反應混合物。收集所欲部分且在真空下蒸發，
- 5 得到化合物 5 (0.45 公克，68%)。

熔點：125.4 °C。

化合物 15 (參見表 1)可根據對於化合物 5 所述之程序製備。

15 實例 B.6

1-丁基-4-[4-(2,6-二甲基-吡啶-4-基氧基)-2-氟-苯基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(化合物 6)

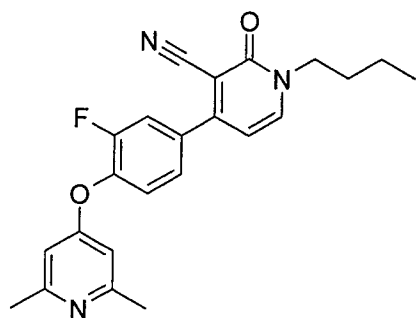


將中間物 6 (0.25 公克，0.979 毫莫耳)加入中間物 18 (1.078 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(6 毫升)之溶液及 NaHCO_3 飽和溶液(5 毫升)中。使用氮氣流將所得溶液除氣，且其中
 5 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.113 毫克，0.098 毫莫耳)。接著將反應在一密封管中於 150°C 下微波 10 分鐘，將經冷卻之所得反應混合物通過矽藻土墊過濾，且以 EtOAc 洗滌該矽藻土墊。以水洗滌合併之濾液，且使有機層分開、乾燥
 10 (Na_2SO_4)並在真空下濃縮。接著藉由管柱層析(矽膠;DCM 至 DCM/MeOH，至多 2%，作為洗提液)純化粗反應混合物。收集所欲部分且在真空下蒸發，得到由二乙醚中沉澱之化合物 6 (0.220 公克，57%)。

熔點： 169.9°C 。

15 實例 B.7

1-丁基-4-[4-(2,6-二甲基-吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(化合物 7)

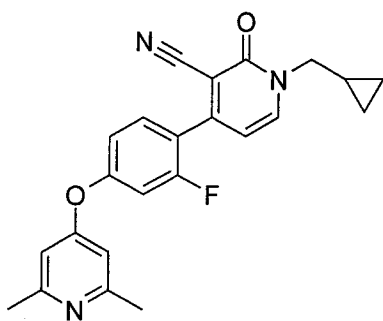


將中間物 6 (0.25 公克，0.979 毫莫耳)加入中間物 20 (1.078 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(6 毫升)之溶液及 NaHCO_3 飽和溶液(5 毫升)中。使用氮氣流將所得溶液除氣，且其中
 5 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.113 毫克，0.098 毫莫耳)。接著將反應在一密封管中於 150°C 下微波 10 分鐘，將經冷卻之所得反應混合物通過矽藻土墊過濾，且以 EtOAc 洗滌該矽藻土墊。以水洗滌合併之濾液，且使有機層分開、乾燥 (Na_2SO_4)並在真空下濃縮。接著藉由管柱層析(矽膠;DCM
 10 至 DCM/MeOH，至多 2%，作為洗提液)純化粗反應混合物。收集所欲部分且在真空下蒸發，得到由二乙醚中沉澱之化合物 7 (0.225 公克，59%)。

熔點： 205.4°C 。

15 實例 B.8

1-環丙基甲基-4-[4-(2,6-二甲基-吡啶-4-基氧基)-2-氟-苯基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(化合物 8)

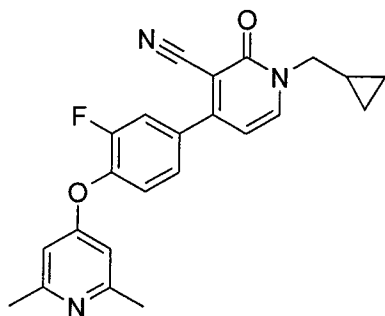


將中間物 5 (0.22 公克，0.892 毫莫耳)加入中間物 18 (1.05 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(4.5 毫升)之溶液及 NaHCO₃ 飽和溶液(4.5 毫升)中。使用氮氣流將所得溶液除氣，且其中加入 Pd(PPh₃)₄ (0.13 毫克，0.114 毫莫耳)。接著將反應在一密封管中於 150 °C 下微波 10 分鐘，將經冷卻之所得反應混合物通過矽藻土墊過濾。以 EtOAc 稀釋濾液、並接著以水洗滌、於 Na₂SO₄ 上乾燥且在真空下濃縮。接著藉由管柱層析(矽膠；DCM 至 DCM/MeOH，至多 5%，作為洗提液)純化粗反應混合物。收集所欲部分且在真空下蒸發，得到一殘留物，其進一步由管柱層析(矽膠；DCM 至 DCM/EtOAc，至多 10%，作為洗提液)純化。收集所欲部分且在真空下蒸發，得到由二異丙基醚中沉澱之化合物 8 (0.176 公克，51%)。

15 熔點：分解。

實例 B.9

1-環丙基甲基-4-[4-(2,6-二甲基-吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(化合物 9)

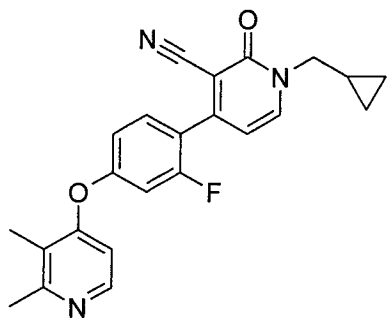


將中間物 5 (0.23 公克, 0.906 毫莫耳)加入中間物 20 (1.066 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(4.5 毫升)之溶液及 NaHCO_3 飽和溶液(4.5 毫升)中。使用氮氣流將所得溶液除氣，且
 5 其中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.12 毫克, 0.106 毫莫耳)。接著將反應在一密封管中於 150°C 下微波 10 分鐘，將經冷卻之所得反應混合物通過矽藻土墊過濾。以 EtOAc 稀釋濾液、並接著以水洗滌、使其乾燥(Na_2SO_4)且在真空下濃縮。接著藉由管柱層析(矽膠; DCM 至 DCM/EtOAc, 至多 50%,
 10 作為洗提液)純化粗反應混合物。收集所欲部分且在真空下蒸發，得到由二乙醚中沉澱之化合物 9 (0.144 公克, 42%)。

熔點： 201.2°C 。

15 實例 B.10

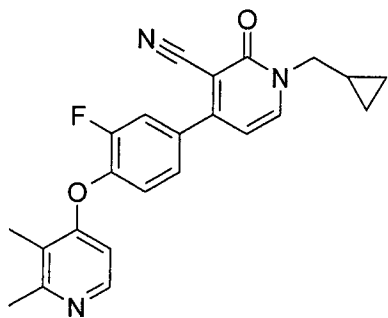
1-環丙基甲基-4-[4-(2,3-二甲基-吡啶-4-基氧基)-2-氟-苯基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(化合物 10)



將中間物 5 (0.28 公克，1.123 毫莫耳)加入中間物 22 (0.34 公克，1.321 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(5.5 毫升)之溶液及 NaHCO₃ 飽和溶液(5.5 毫升)中。使用氮氣流將所得溶液除氣，且其中加入 Pd(PPh₃)₄ (0.15 毫克，0.132 毫莫耳)。接著將反應在一密封管中於 150 °C 下微波 10 分鐘，將經冷卻之所得反應混合物通過矽藻土墊過濾。以 EtOAc 稀釋濾液、並接著以水洗滌、使其乾燥(Na₂SO₄)且在真空下濃縮。接著藉由管柱層析(矽膠；DCM 至 DCM/EtOAc 1 : 1，作為洗提液)純化粗反應混合物。收集所欲部分且在真空下蒸發，得到一殘留物，其經 Et₂O 輾磨獲得化合物 10 (0.068 公克，16%)。

實例 B.11

15 1-環丙基甲基-4-[4-(2,3-二甲基-吡啶-4-基氧基)-3-氟-苯基]-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈(化合物 11)

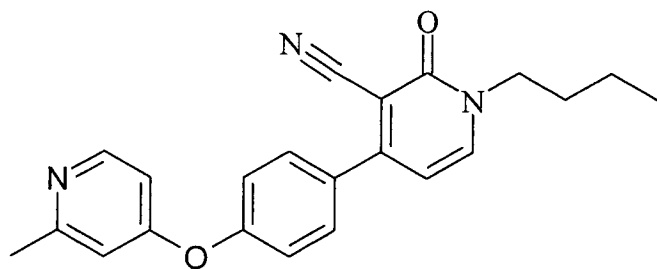


將中間物 5 (0.38 公克, 1.504 毫莫耳) 加入中間物 24 (1.769 毫莫耳) 於 1,4-二噁烷(7 毫升)之溶液及 NaHCO₃ 飽和溶液(7 毫升)中。使用氮氣流將所得溶液除氣, 且其中加入 Pd(PPh₃)₄ (0.2 毫克, 0.176 毫莫耳)。接著將反應在
 5 一密封管中於 150 °C 下微波 10 分鐘, 將經冷卻之所得反應混合物通過矽藻土墊過濾。以 EtOAc 稀釋濾液、並接著以水洗滌、使其乾燥(Na₂SO₄)且在真空下濃縮。接著藉由管柱層析(矽膠; DCM 至 DCM/MeOH, 至多 5%, 作為洗提液)純化粗反應混合物。收集所欲部分且在真空下蒸
 10 發, 得到由二異丙基醚中沉澱之化合物 11 (0.190 公克, 32%)。

熔點: 分解。

實例 B12.

15 **3-氰基-1-丁基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基氧基)-苯基]-吡啶-2(1H)-酮(化合物 18)**

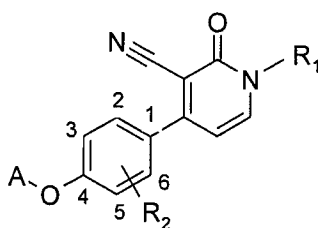


將中間物 6 (0.48 公克, 1.89 毫莫耳) 及中間物 26 (0.59 公克, 1.89 毫莫耳) 混合於 1,4-二噁烷(4 毫升)及 NaHCO₃ 飽和溶液(4 毫升)中。使用氮氣流將所得溶液除氣, 且其中
 20 加入 Pd(PPh₃)₄ (0.22 毫克, 0.19 毫莫耳)。接著將反應

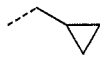
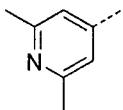
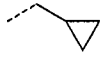
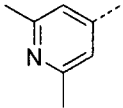
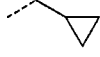
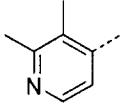
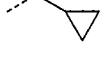
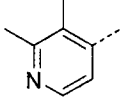
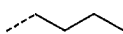
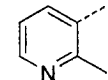
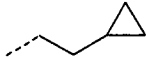
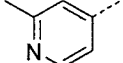
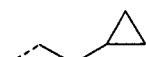
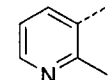
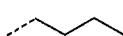
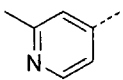

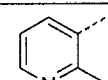
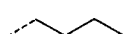
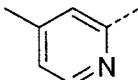
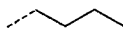
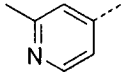
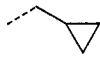
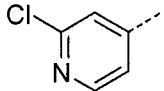
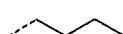
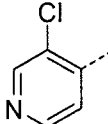
在一密封管中於 150 °C 下微波 10 分鐘，將經冷卻之所得反應混合物通過矽藻土墊過濾且以 AcOEt 洗滌。以鹽水洗滌濾液，使合併之有機層於 MgSO₄ 上乾燥且在真空下濃縮。藉由急驟層析(DCM/MeOH 混合物)純化因此得到之殘留物，得到化合物 **18** (0.16 公克，25%)。

表 1 係列出根據上述實例(實例號碼)所製備之式(I)化合物。

表 1



化合物號碼	實例號碼	--R ₁	R ²	--A
1	B1		2-F	
2	B2		3-F	
3	B3		3-F	
4	B4		2-F	
5	B5		3-F	
6	B6		2-F	
7	B7		3-F	

化合物 號碼	實例 號碼	--R ₁	R ²	--A
8	B8		2-F	
9	B9		3-F	
10	B10		2-F	
11	B11		3-F	
12	B2		3-F	
13	B4		2-F	
14	B2		3-F	
15	B5		3,5-二 F	
16	B2		H	
17	B4		H	
18	B12		H	
19	B4		H	
20	B4		H	

C. 分析部分

對於本發明化合物之 LCMS-定特性，下列方法係被使用。

LCMS—一般程序

- 5 HPLC 測量係使用得自 Agilent Technologies 之包含配有除氣器之泵(四元或二元)、自動取樣器、管柱恆溫器、二極管陣列檢測器(DAD)及下述各別方法中詳述的管柱之 HP 1100 進行。管柱之流液被分流至 MS 檢測器，MS 檢測器係安裝有電噴灑電離源。氮氣被用作為霧化氣體，
- 10 來源溫度係維持在 140°C。數據之獲得係以 MassLynx-Openlynx 軟體進行。

方法 1：

- 除了一般程序以外：逆相 HPLC 係以流速 1 毫升/分鐘於溫度 60°C 下在得自 Agilent 之 XDB-C18 匣(1.8 微米，
- 15 2.1 x 30 毫米)上進行。使用之梯度條件為：6.5 分鐘內由 90 % A (0.5 公克/公升乙酸銨溶液)、5 % B (乙腈)、5 % C (甲醇)至 50 % B 與 50 % C，7 分鐘時至 100 % B，7.5 分鐘時平衡至初始條件至 9.0 分鐘止。注入體積為 2 微升。高解析質譜光譜(飛行時間，TOF)僅在正電離模式中藉由
- 20 於 0.5 秒內自 100 掃描至 750、使用停留時間為 0.1 秒而獲得。毛細管針電壓為 2.5 kV 且錐電壓為 20 V。亮胺酸-腦啡肽(Leucine- Enkephaline)係為用於封鎖質量(lock mass)校正之標準物質。

方法 2：

除了一般程序以外：逆相 HPLC 係以流速 1.0 毫升/分鐘於溫度 60°C 下在得自 Agilent 之 XDB-C18 匣(1.8 微米，2.1 x 30 毫米)上進行。使用之梯度條件為：6.5 分鐘內由 90 % A (0.5 公克/公升乙酸銨溶液)、10 % B (乙腈/甲醇之 1/1 混合物)至 100 % B，保持直到 7 分鐘為止，且在 7.5 分鐘時平衡至初始條件至 9.0 分鐘止。注入體積為 2 微升。低解析質譜光譜(ZQ 檢測器，四極)僅在正電離模式中藉由於 1.0 秒內自 100 掃瞄至 1000、停留時間為 0.3 秒獲得。毛細管針電壓為 3 kV，錐電壓為 20 V，且正電離模式為 50 V 及負電離模式為 20 V。

方法 3：

除了一般程序B外：逆相HPLC係以流速1.5毫升/分鐘於溫度40°C下於得自Advanced Chromatography Technologies之ACE-C18管柱(3.0微米，4.6 x 30毫米)上進行。使用之梯度條件為：6.5分鐘內由80 % A (0.5公克/公升乙酸銨溶液)、10 % B (乙腈)、10 % C (甲醇)至50 % B 與50 % C，7分鐘時至100 % B，7.5分鐘時平衡至初始條件至9.0分鐘止。注入體積為5微升。高解析質譜光譜(飛行時間，TOF)僅在正電離模式中藉由於0.5秒內自100掃瞄至750、停留時間為0.1秒獲得。正電離模式之毛細管針電壓為2.5 kV且錐電壓為20 V。亮胺酸-腦啡肽係為用於封鎖質量(lock mass)校正之標準物質。

熔點測定

熔點測定係在 Mettler FP62 裝置上進行。

表 2：分析數據(R_t 表示以分鐘為單位之滯留時間； $(MH)^+$

5 表示化合物(游離鹼)之質子質量)。

化合物號碼	熔點(°C)	$(MH)^+$	R_t	LCMS 方法
1	137	390	4.40	1
2	156.4	n.d.	n.d.	1
3	152.7	n.d.	n.d.	1
4	127.1	378	4.02	1
5	125.2	378	3.94	1
6	169.9	392	4.26	1
7	114	392	4.23	1
8	分解	390	3.99	1
9	201.2	390	3.97	1
10	分解	390	4.04	1
11	分解	390	4.06	1
12	104.8	378	4.00	1
13	110.7	390	3.99	1
14	145.8	390	3.89	2
15	172.2	396	4.10	1
16	136.7	360	3.96	1

化合物號碼	熔點(°C)	(MH) ⁺	R _t	LCMS 方法
17	n.d.	360	4.22	1
18	121	360	3.97	1
19	n.d.	378	4.00	3
20	n.d.	380	4.10	1

n.d. : 未測定

D. 藥理實例

本發明提供之化合物為 mGluR2 之正別構調節劑。這些化合物似乎藉由結合至別構部位而非穀胺酸結合部位而增強穀胺酸回應。當式(I)化合物存在時，mGluR2 對穀胺酸濃度之回應增加。式(I)化合物被預期由於其增進受體功能之能力而對 mGluR2 具有實質上之效應。使用下文敘述之 [³⁵S]GTPγS 結合分析方法測試對 mGluR2 之正別構調節劑之表現，且其合適用於鑑定這類化合物、更特別是根據式(I)之化合物，係示於表 3 中。

[³⁵S]GTPγS 結合分析

[³⁵S]GTPγS 結合係為用於研究 G 蛋白偶聯受體(GPCR)功能之功能性膜為主的分析，藉以測定非水解形式的 GTP、[³⁵S]GTPγS (以γ-放射 ³⁵S 標記之鳥嘌呤核苷 5'-三磷酸鹽)之併入。G 蛋白γ次單元係催化鳥嘌呤核苷 5'-二磷酸鹽(GDP)被鳥嘌呤核苷 5'-三磷酸鹽(GTP)之交換，且

於 GPCR 受到激動劑活化時， $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 即被併入且不能被裂解以持續交換循環(Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.)。由放射性 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 之併入量係 G 蛋白活性之直接測量，因而可測定該激動劑之活性。mGluR2 受體已顯示會優先偶合至 G_{yi} 蛋白，其為此方法之優先偶合作用，因此於重組細胞系及組織兩者中被廣泛用於研究 mGluR2 受體之受體活化作用(Schaffhauser et al 2003, Pinkerton et al, 2004, Mutel et al (1998) Journal of Neurochemistry. 71:2558-64 ; Schaffhauser et al (1998) Molecular Pharmacology 53:228-33)。此處係敘述使用得自經人類 mGluR2 受體轉染的細胞之膜及由 Schaffhauser et al ((2003) Molecular Pharmacology 4:798-810)改良之 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合分析以用於檢測本發明化合物之正別構調節(PAM)性質。

15 膜製劑

CHO 細胞係被培育至達匯集前(pre-confluence)，且以 5 mM 丁酸鹽刺激 24 小時，然後以 PBS 洗滌，並接著於均質化緩衝液(50 mM Tri-HCl 緩衝液，pH 7.4，4°C)中藉由以刮勺收集。使用高剪切(ultra-turrax)均質機使細胞溶胞液簡單地均質化(15s)。使均質液於 23 500 x g 下離心 10 分鐘，丟棄上清液。使片狀物(pellet)再懸浮於 5 mM Tri-HCl (pH 7.4)中且再次離心(30 000 x g，20 分鐘，4°C)。使最終片狀物再懸浮於 50 mM HEPES (pH 7.4)中，且在

使用之前以適當分量貯存於 -80°C 。藉由 Bradford 方法 (Bio-Rad, USA) 以牛血清蛋白為標準物來測定蛋白質濃度。

[^{35}S]GTP γ S 結合分析

- 5 於含有人類 mGluR2 的膜中測試化合物 mGluR2 正別構調節活性之測量係使用被解凍且簡單地均質化之冷凍膜，然後在具有增加濃度之正別構調節劑(從 0.3 nM 至 50 μM)及最小預定濃度之穀胺酸(PAM 試驗)、或未添加穀胺酸之分析緩衝液(50 mM HEPES pH 7.4, 100 mM NaCl、3
- 10 mM MgCl_2 、50 μM GDP、10 微克/毫升皂角苷)之 96 槽微量培養盤中進行預培育(15 微克/分析槽, 30 分鐘, 30°C)。對於 PAM 分析, 膜係以 EC_{25} 濃度之穀胺酸(亦即得到 25% 最大回應穀胺酸之濃度)預培育且係根據已發表數據(Pin et al. (1999) Eur. J. Pharmacol. 375:277-294)。在添加
- 15 [^{35}S]GTP γ S (0.1 nM, f.c.)至達到 200 微升總反應體積後, 簡單地振盪微量盤且進一步培育, 以使其活化時併入 [^{35}S]GTP γ S (30 分鐘, 30°C)。使用 96 槽微量盤細胞收集器(Filtermate, Perkin-Elmer, USA), 藉由於玻璃纖維濾板(Unifilter 96-well GF/B filter plates, Perkin-Elmer,
- 20 Downers Grove, USA)上快速真空過濾以終止反應, 且接著以 300 微升冰冷洗滌緩衝液($\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10 mM、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10 mM, pH = 7.4)洗滌。然後風乾濾板, 添加 40 微升液態閃爍混合物(cocktail)(Microscint-O)至各

槽，且於 96 槽閃爍盤計讀器(Top-Count, Perkin-Elmer, USA)測定與膜結合之 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 量。在冷的 $10\ \mu\text{M}$ GTP 存在下，測定非專一性 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合。各曲線進行至少一次，其於每一數據點及 11 個濃度下使用二重複樣本。

5 數據分析

使用 Prism GraphPad 軟體(Graph Pad Inc, San Diego, USA)以產生添加 EC_{25} 之 mGluR2 激動劑之存在下本發明代表性化合物之濃度-回應曲線。該等曲線係符合允許測定 EC_{50} 值之四參數邏輯方程式 ($Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Hill Slope}))}$)。 EC_{50} 值係為造成穀胺酸回應增強最大值一半之化合物濃度，其藉由將在完全飽和濃度之正別構調節劑存在下之最大穀胺酸回應扣除在正別構調節劑不存在下之穀胺酸回應計算而得，因此產生最大效應一半之濃度係計算為 EC_{50} 值。

15 表 3 根據本發明化合物之藥理數據

所有化合物係在 mGluR2 激動劑、預定的 EC_{25} 濃度之穀胺酸存在下測試，以測定正別構調節作用 ($\text{GTP}\gamma\text{S}$ -PAM)。所示數值為得自至少一個實驗之 11 個濃度回應曲線二重複數值之平均值。所有測試之化合物係顯示大於 5.0 之 pEC_{50} ($-\log\text{EC}_{50}$) 值。單一實驗之 pEC_{50} 值的測定誤差係估計為約 0.3 log-單位。

化合物號 碼	GTPγS - hR2 PAM pEC ₅₀
1	6.09
2	6.86
3	6.34
4	6.41
5	6.36
6	6.36
7	6.46
8	6.10
9	6.15
10	6.43
11	6.17
12	6.27
13	6.38
14	6.42
15	6.15
16	6.36
17	6.0
18	6.4
19	6.8

化合物號 碼	GTPgS - hR2 PAM pEC ₅₀
20	6.2

E. 組成物實例

這些實例中使用之“活性成分”係關於最終之式(I)化合物、其醫藥上可接受之鹽、其溶劑化物及立體化學異構形式。

用於本發明的調配物之配方的典型實例如下：

1. 錠劑

活性成分	5 至 50 毫克
磷酸二鈣	20 毫克
乳糖	30 毫克
滑石	10 毫克
硬脂酸鎂	5 毫克
馬鈴薯澱粉	至 200 毫克

在此實例中，活性成分可以相同量之根據本發明的任何化合物替換，特別是相同量之任何例示化合物。

10 2. 懸浮液

水性懸浮液係被製備供口服投藥，以使 1 毫升中含有 1 至 5 毫克之活性化合物之一者、50 毫克之羧甲基纖維素

鈉、1 毫克之苯甲酸鈉、500 毫克之山梨糖醇，且加水至 1 毫升。

3. 可注射劑

非經腸胃之組成物係藉由將 1.5 重量%之本發明活性成分於 10 容積%丙二醇與水中攪拌而製備。

4. 軟膏

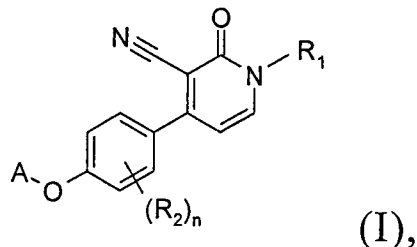
活性成分	5 至 1000 毫克
硬脂醇	3 公克
羊毛脂	5 公克
白礦脂	15 公克
水	至 100 公克

在此實例中，活性成分可以相同量之根據本發明之任何化合物替換，特別是相同量之任何例示化合物。

合理之變化不被視為偏離本發明之範圍。將明顯的是，熟習此項技術者可以許多方式改變經如此敘述之發明。

五、中文發明摘要：

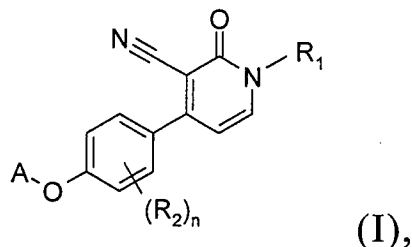
本發明係關於新穎之化合物，特別是根據式的吡啶酮衍生物，



包括其任何立體化學異構形式、或其醫藥上可接受之鹽或其溶劑化物，其中所有基團係於本案說明書及申請專利範圍中定義。根據本發明之化合物係為代謝型穀胺酸受體-亞型 2 (“mGluR2”) 之正別構調節劑，其可用於治療或預防與穀胺酸功能不良相關之神經或精神病症以及其中涉及 mGluR2 亞型的代謝型受體之疾病。特別地，這類疾病為中樞神經系統病症，其選自包括焦慮症、精神分裂症、偏頭痛、憂鬱症及癲癇。本發明也關於醫藥組成物及製備這類化合物及這類組成物之方法，以及關於這類化合物用於預防及治療其中涉及 mGluR2 之這類疾病之用途。

六、英文發明摘要：

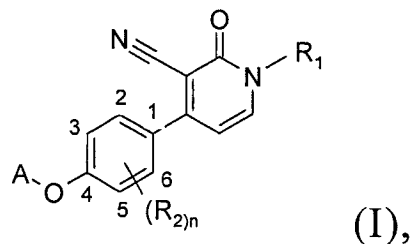
The present invention relates to novel compounds, in particular novel pyridinone derivatives according to formula (I)



including any stereochemically isomeric form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof, wherein all radicals are defined in the application and claims. The compounds according to the invention are positive allosteric modulators of metabotropic glutamate receptors – subtype 2 (“mGluR2”) which are useful for the treatment or prevention of neurological and psychiatric disorders associated with glutamate dysfunction and diseases in which the mGluR2 subtype of metabotropic receptors is involved. In particular, such diseases are central nervous system disorders selected from the group of anxiety, schizophrenia, migraine, depression, and epilepsy. The invention is also directed to pharmaceutical compositions and processes to prepare such compounds and such compositions, as well as to the use of such compounds for the prevention and treatment of such diseases in which mGluR2 is involved.

十、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物，



包括其任何立體化學異構形式，其中

5 R_1 為 C_{4-6} 烷基、或經 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-3} 烷基；

R_2 為氫或鹵基；

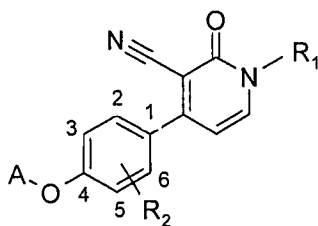
A 為經一或二個取代基取代之吡啶基，各取代基係獨立地選自鹵基或 C_{1-4} 烷基；

n 為 1 或 2 之整數；


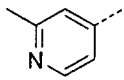
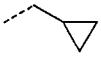
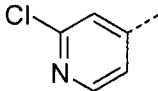

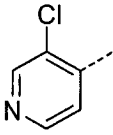
10 或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物；

其限制條件為若 R_2 為 2-氟，則 A 不是經一或二個取代基取代之 3-吡啶基，各取代基係獨立地選自鹵基或 C_{1-4} 烷基。

15 2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其限制條件為該化合物不是：



-- R_1	R^2	--A
	H	

--R ₁	R ²	--A
	H	
	H	
	H	

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 A 為經一個取代基取代之吡啶基，該取代基係選自鹵基或 C₁₋₄ 烷基。

4. 根據申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中

5 R₁ 為 C₄₋₆ 烷基。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R₁ 為 1-丁基或 3-甲基-1-丁基。

6. 根據申請專利範圍第 1、2 或 3 項之化合物，其中 R₁ 為經 C₃₋₇ 環烷基取代之 C₁₋₃ 烷基。

10 7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R₁ 為環丙基甲基或 2-(環丙基)-1-乙基。

8. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R₂ 為氫或氟。

15 9. 根據申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其中 R₂ 為鹵基。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R₂ 為氟。

11. 根據申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，

其中 n 為 1 且 R_2 為氫。

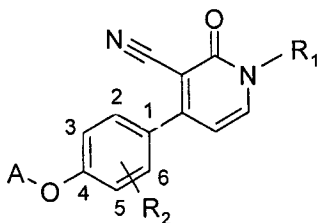
12. 根據申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其中 n 為 2 且 R_2 為鹵基。

13. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 A 所代表之吡啶基環係經一個選自氯或甲基之取代基取代。

14. 根據申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物，其中 A 所代表之吡啶基環係經二個取代基取代，各取代基係獨立地選自氯或甲基。


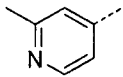

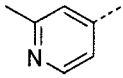

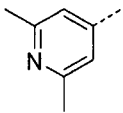

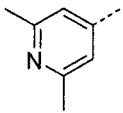
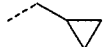
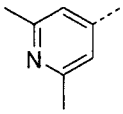
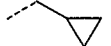
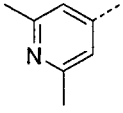
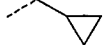
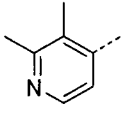
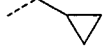
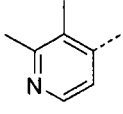
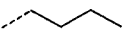

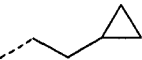
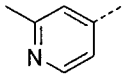
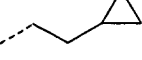


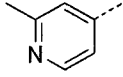
15. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 為 1-丁基、3-甲基-1-丁基、環丙基甲基或 2-(環丙基)-1-乙基； R_2 為氫或氯； n 為 1 或 2；A 為經一或二個取代基取代之吡啶基，各取代基係獨立地選自甲基或氯。

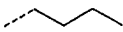
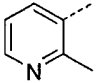
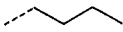
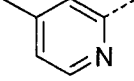

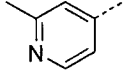

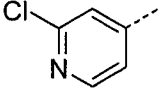

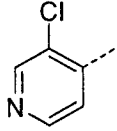
16. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係選自：



15

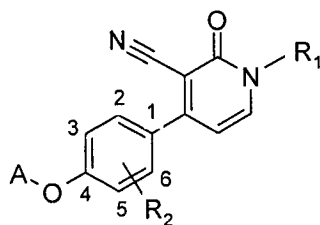
$--R_1$	R^2	$--A$
	2-F	
	3-F	
	3-F	


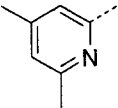
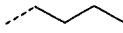
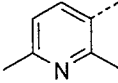

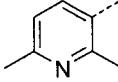
$--R_1$	R^2	$--A$
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3,5-di F	

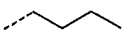
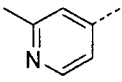

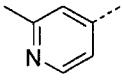

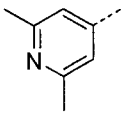
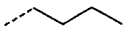
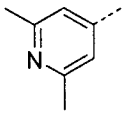

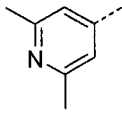

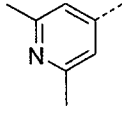

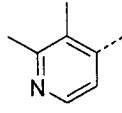

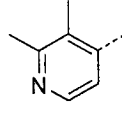
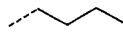

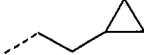
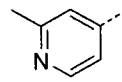
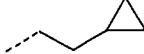

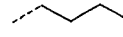
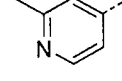
--R ₁	R ²	--A
	H	
	H	
	H	
	H	
	H	

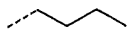

或其醫藥上可接受之鹽或其溶劑化物。

17. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係選自：



--R ₁	R ²	--A
	2-F	
	3-F	
	3-F	

$--R_1$	R^2	$--A$
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3-F	
	2-F	
	3-F	
	3,5-二 F	

--R ₁	R ²	--A
	H	

或其醫藥上可接受之鹽或其溶劑化物。

18. 根據申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物，其係作為醫藥品。

19. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量之根據申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

20. 根據申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其係用於治療或預防哺乳動物(包括人類)的病況，該治療或預防係受到 mGluR2 正別構調節劑之神經調節作用所影響或促進。

21. 一種根據申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物之用途，其係用於製造供治療或預防哺乳動物(包括人類)的病況之藥劑，該治療或預防係受到 mGluR2 正別構調節劑之神經調節作用所影響或促進。

22. 一種根據申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物之用途，其係用於製造供治療或預防選自包括下列組群之中樞神經系統病症的藥劑：焦慮病症、精神病症、人格障礙症、物質相關病症、飲食失調症、情緒失調症、偏頭痛、癲癇或抽搐性病症、兒童期病症、認知障礙症、神經退化、神

經毒害及缺血。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之焦慮症：廣場恐懼症、廣泛性焦慮症(GAD)、強迫症(OCD)、恐慌症、創傷後壓力病症(PTSD)、社交恐懼症及其他恐懼症。

24. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之精神病症：精神分裂症、妄想症、情感性分裂症、類精神分裂性病症及物質誘發之精神病症。

25. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之人格障礙症：強迫型人格障礙症及類分裂性、分裂型疾病。

26. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之物質相關病症：酒精濫用、酒精依賴性、酒精戒斷症、酒精戒斷性譫妄、酒精誘發之精神病症、安非他命依賴性、安非他命戒斷症、古柯鹼依賴性、古柯鹼戒斷症、尼古丁依賴性、尼古丁鹼戒斷症、鴉片類依賴性及鴉片類戒斷症。

27. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之飲食失調症：心因性厭食症及心因性暴食症。

28. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之情緒失調症：躁鬱症(I & II)、循環性精神病、憂鬱症、輕鬱症、重鬱症及物質

誘發之情緒失調症。

29. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該中樞神經系統病症係為偏頭痛。

30. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之癲癇或抽搐性病
5 症：全身性無抽搐癲癇、全身性抽搐癲癇、輕癲性癲癇重積症、重癲性癲癇重積症、伴隨或不伴隨意識障礙之局部癲癇、嬰兒痙攣、局部持續性癲癇、及其他形式的癲癇。

31. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該中樞神經系統病症係為兒童期病症。
10

32. 根據申請專利範圍第 31 項之用途，其中該兒童期病症係為注意力不足/過動症。

33. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該中樞神經系統病症係為選自包括下列組群之認知障礙症：譫妄、
15 物質誘發之持續性譫妄、癡呆症、HIV 疾病所致之癡呆症、亨丁頓氏症所致之癡呆症、帕金森氏症所致之癡呆症、阿滋海默氏型癡呆症、物質誘發之持續性癡呆症及輕度認知障礙。

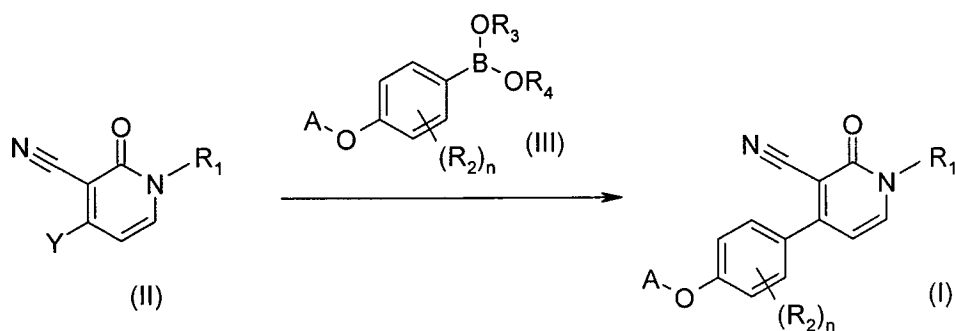
34. 根據申請專利範圍第 22 項之用途，其中該中樞神經系統病症係選自包括焦慮症、精神分裂症、偏頭痛、憂
20 鬱症、及癲癇。

35. 一種根據申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物與 mGluR2 別構激動劑組合用於製造供治療或預防哺乳動物(包括人類)中根據申請專利範圍第 21 至 34 項中

任一項之病況的藥劑之用途。

36. 一種根據申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物用於製造供治療根據申請專利範圍第 21 至 34 項中任一項之病況或病症之用途。

- 5 37. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其特徵在於在合適之反應-惰性溶劑中、於合適的鹼及合適的催化劑存在下、在加熱條件下使式(II)中間物(其中 Y 代表適合用於 Pd 媒介之與硼酸或硼酸酯偶合的基團)與式(III)中間物(其中 R₃ 及 R₄ 代表氫或 C₁₋₄ 烷基，或其中 R₃ 及 R₄ 可一起形成例如式 -CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂- 或 -C(CH₃)₂C(CH₃)₂- 之二價基團)反應，



其中 R₁、R₂、A 及 n 係如申請專利範圍第 1 項所定義者；

- 15 或，若需要時，根據此技藝已知之轉化方法進一步使式(I)化合物互相轉化；或進一步地，若需要時，藉由以酸處理，使式(I)化合物轉化為具治療活性之無毒酸加成鹽，或相反地，藉由以鹼處理，使該酸加成鹽型轉化為游離鹼；或，若需要時，製備其立體化學異構形式。

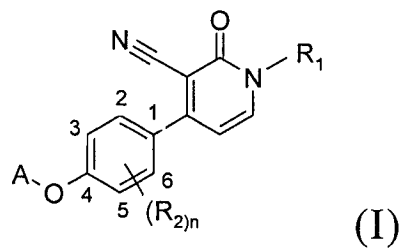
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)