



(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 I382027B1

(45) 公告日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 11 日

(21) 申請案號：098118593

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 04 日

(51) Int. Cl. : C07D413/10 (2006.01)

A61K31/4035 (2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

(30) 優先權：2008/06/06

美國

61/059,485

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

瑞典

(72) 發明人：凱西歐拉 喬瑟夫 CACCIOLA, JOSEPH (US)；艾普菲爾德 詹姆士 EMPFIELD, JAMES (US)；佛莫 詹姆士 FOLMER, JAMES (US)；杭特 安吉拉 M HUNTER, ANGELA M (US)；特納 史考特 THRONER, SCOTT (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

WO 2006/020879A1

WO 2007/021309A1

WO 2007/095024A1

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 41 頁

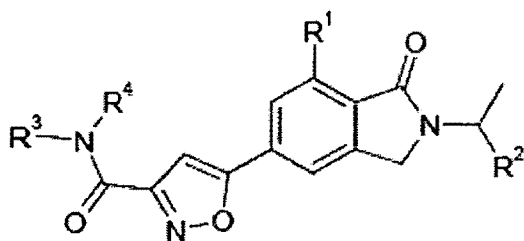
(54) 名稱

代謝型麩胺酸受體異噁唑配位體及其作為增效劑之用途-286

METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR ISOXAZOLE LIGANDS AND THEIR USE AS POTENTIATORS-286

(57) 摘要

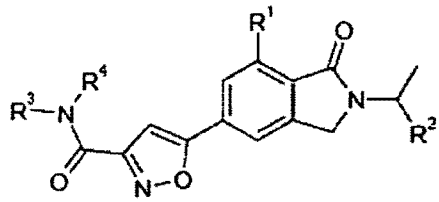
一種通式 I 化合物：



I

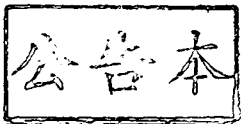
其中 R¹、R²、R³ 及 R⁴ 係如說明書之定義，及醫藥上可接受之鹽，其製造方法，包含其之醫藥組合物及其使用方法。

Compounds in accord with Formula I:



I

wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in the specification, pharmaceutically acceptable salts, methods of making, pharmaceutical compositions containing and methods for using the same.



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： 98118593

※ 申請日： 98.6.4

※IPC 分類：

C07D 413/00 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

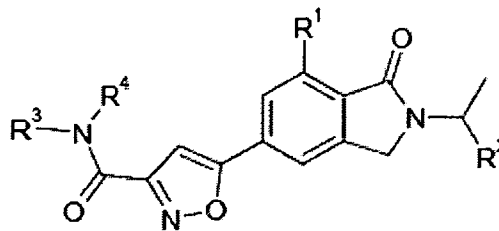
一、發明名稱：(中文/英文)

代謝型麩胺酸受體異噁唑配位體及其作為增效劑之用途-286

METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR ISOXAZOLE LIGANDS
AND THEIR USE AS POTENTIATORS-286

二、中文發明摘要：

一種通式 I 化合物：

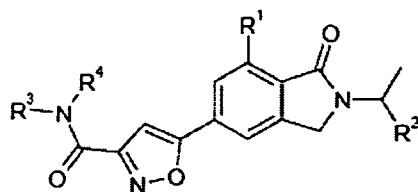


I

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如說明書之定義，及醫藥上可接受之鹽，其製造方法，包含其之醫藥組合物及其使用方法。

三、英文發明摘要：

Compounds in accord with Formula I:



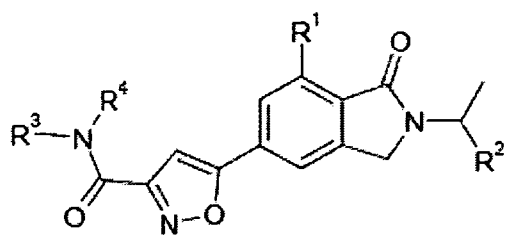
I

wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in the specification, pharmaceutically acceptable salts, methods of making, pharmaceutical compositions containing and methods for using the same.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種具有麩胺酸受體增效劑功能之異噁唑衍生物、彼等之製備方法、包含彼等之醫藥組合物及彼等於治療中之用途。

【先前技術】

代謝型麩胺酸受體(mGluR)組成GTP結合蛋白(G-蛋白)偶聯受體家族，其可被麩胺酸活化，且在中樞神經系統之突觸活性中具有重要作用，包括神經可塑性、神經發展及神經退化。

完整哺乳動物神經元之mGluR活化引發下列反應中之一種或多種：活化磷脂酶C；增加磷酸肌醇(PI)水解；細胞內鈣釋放；活化磷脂酶D；活化或抑制腺苷酸環化酶；增加或減少環腺苷單磷酸(cAMP)形成；活化鳥嘌呤核苷酸環化酶；增加環鳥嘌呤核苷單磷酸(cGMP)形成；活化磷脂酶A₂；增加花生四烯酸釋放；及增加或減少電壓及配位體-開控之離子通道(Schoepp 等人，1993, Trends Pharmacol. Sci., 14:13; Schoepp, 1994, Neurochem. Int., 24:439; Pin 等人，1995, Neuropharmacology 34:1; Bordi & Ugolini, 1999, Prog. Neurobiol. 59:55)。

已定義八種mGluR亞型，其可基於主要序列相似度、信號轉導連接、及藥理學特性分為三個群。群-I包含mGluR1及mGluR5，其活化磷脂酶C及產生細胞內鈣信號。群-II(mGluR2及mGluR3)及群-III(mGluR4、mGluR6、

mGluR7、及 mGluR8)mGluR 介導腺苷酸環化酶活性及環 AMP 濃度之抑制。為參考，參見 Pin 等人，1999, *Eur. J. Pharmacol.*, 375:277-294。

mGluR 家族受體之活性包含於哺乳動物 CNS 之許多正常過程中，及係多種治療神經及精神病症之化合物之重要靶向。需要活化 mGluR 以誘導海馬長期強化及小腦長期抑制 (Bashir 等人，1993, *Nature*, 363:347; Bortolotto 等人，1994, *Nature*, 368:740; Aiba 等人，1994, *Cell*, 79:365; Aiba 等人，1994, *Cell*, 79:377)。亦已證實 mGluR 活化在痛覺感受與止痛中之作用 (Meller 等人，1993, *Neuroreport*, 4: 879; Bordi & Ugolini, 1999, *Brain Res.*, 871:223)。另外，已說明 mGluR 活化在多種其他正常過程中起調節作用，包括突觸傳導、神經元發展、凋亡神經元死亡、突觸可塑性、空間學習、嗅覺記憶、心臟活動中樞控制、覺醒、運動控制及前庭-眼反射控制 (Nakanishi, 1994, *Neuron*, 13:1031; Pin 等人，1995, *Neuropharmacology*, *supra*; Knopfel 等人，1995, *J. Med. Chem.*, 38:1417)。

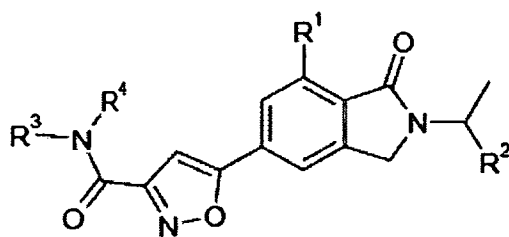
闡述 mGluR 之神經生理學作用的最新進展已證實此等受體在治療急性與慢性神經及精神病症及慢性與急性疼痛病症中作為目標藥物靶向。因 mGluR 之生理學及病理生理學特徵，故需要可調節 mGluR 功能之新穎藥物與化合物。

【發明內容】

吾人已定義一類調節 mGluR 功能之化合物。在一種形式中，本發明提供通式 I 化合物、或其醫藥上可接受的鹽、

水合物、溶劑化物、或其對映異構物。

因此，在一項實施例中，本發明提供一種相關組合物，其包含如通式I之化合物：



I

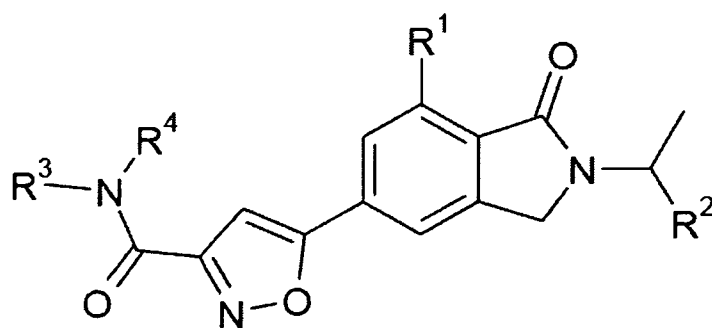
其中：

R^1 係選自 C_{1-3} 烷基或鹵素；

R^2 係選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{3-6} 環烷基；

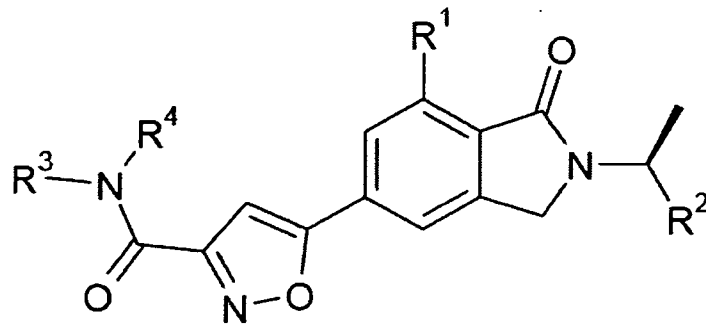
每次出現之 R^3 及 R^4 係獨立地選自氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{3-6} 碳環基、雜環基或雜芳基，或 C_3 及 C_4 與連接的氮形成選自嗎啉基、吡咯啉基或哌啶之環狀部份。

在一特定態樣中，該實施例提供通式I中 R^2 為甲基之化合物：



I

或通式II中 R^2 為三氟甲基或環丙基之化合物，其實質上不
含其他對映異構物：



II

其中：

R^1 係選自甲基或氯；

每次出現之 R^3 及 R^4 係獨立地選自氫、甲基、異丙基、2-羥乙基、環戊基、環己基、哌啶基或吡唑基，或 R^3 及 R^4 及與其連接的氮組合形成選自嗎啉基、吡咯啶基或哌啶之環狀部份。

在另一特定態樣中，該實施例提供如式 I 之化合物，其中：

R^1 及 R^2 為甲基；

R^3 及 R^4 及與其連接的氮組合形成選自嗎啉基或吡咯啶基之環狀部份。

在又另一特定態樣中，該實施例提供如式 II 之化合物(實質上不含其他對映異構物)，其中：

R^1 為氯；

R^2 為三氟甲基或環丙基；

每次出現之 R^3 及 R^4 係獨立地選自氫、甲基或異丙基。

在另一態樣中，該實施例提供如式 II 之化合物(實質上不含其他對映異構物)，其中：

R¹係選自甲基或氯；

R²係選自三氟甲基或環丙基；

R³為氫或甲基，及

R⁴係選自氫、甲基、環戊基或環己基。

特定言之，該實施例提供如下本文實施例中闡述之化合物：

5-(7-氯-2-((S)-1-環丙基乙基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶啉-5-基)-N-甲基異噁唑-3-甲醯胺、

5-(7-氯-2-((S)-1-環丙基乙基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶啉-5-基)-N,N-二甲基異噁唑-3-甲醯胺、

5-[7-氯-2-((S)-1-氯丙基-乙基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶啉-5-基]-異噁唑-3-甲酸醯胺、

5-[2-((S)-1-環丙基-乙基)-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶啉-5-基]-異噁唑-3-甲酸醯胺、

5-(2-異丙基-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶啉-5-基)-異噁唑-3-甲酸二甲基醯胺、

5-[2-((S)-1-環丙基-乙基)-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶啉-5-基]-異噁唑-3-甲酸甲醯胺、

5-[7-氯-2-((S)-1-環丙基-乙基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶啉-5-基]-異噁唑-3-甲酸醯胺、

5-[2-((S)-1-環丙基-乙基)-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶啉-5-基]-異噁唑-3-甲酸二甲基醯胺、

7-氯-2-異丙基-5-[3-(吡咯啉-1-羰基)-異噁唑-5-基]-2,3-二氫-異吡啶啉-1-酮、

5-(7-氯-2-異丙基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基)-異噁唑-3-甲酸(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺、

5-[7-甲基-1-側氧基-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸二甲基醯胺、

5-[2-((S)-1-環丙基-乙基)-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸異丙基-甲基-醯胺、

5-[2-((S)-1-環丙基-乙基)-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺、

5-(7-氯-2-異丙基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基)-異噁唑-3-甲酸環戊基醯胺、

7-氯-2-異丙基-5-[3-(嗎啉-4-羰基)-異噁唑-5-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮、

2-((S)-1-環丙基-乙基)-7-甲基-5-[3-(哌啶-1-羰基)-異噁唑-5-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮、

5-[7-氯-1-側氧基-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸二甲基醯胺、

5-[7-氯-2-((S)-1-環丙基-乙基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸異丙基-甲基-醯胺、

5-[7-氯-2-((S)-1-環丙基-乙基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺、

7-氯-2-((S)-1-環丙基-乙基)-5-[3-(嗎啉-4-羰基)-異噁唑-5-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮、及

7-氯-5-[3-(嗎啉-4-羰基)-異噁唑-5-基]-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氫-異吡啶-1-酮。

本發明亦提供製造式I或式II化合物之方法。

本發明進一步一種提供醫藥組合物，其包括如式I或式II之化合物與醫藥上可接受的載劑或賦形劑。

在另一實施例中，提供一種為需要治療或預防與麩胺酸功能障礙相關之神經及精神病症之動物進行此等處理之方法。該方法包括對動物投與治療上有效量之式I或式II化合物，或包括該有效量之醫藥組合物的步驟。

本發明亦提供以如式I或II之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物於製造用於治療文中所提及之病症之醫藥物的用途。

另外，本發明提供用於治療之式I或式II之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

文中描述之化合物顯示作為代謝型麩胺酸受體調節劑之活性，且更特定言之，顯示作為mGluR2受體增效劑之活性。希望該等化合物在治療中適用於作為醫藥物，特定言之適用於治療與麩胺酸功能障礙相關之神經及精神病症。

【實施方式】

定義

除在本說明中另外描述，本說明中所用的命名通常按照有機化學命名法(Nomenclature of Organic Chemistry)之A、B、C、D、E、F及H部份，Pergamon出版社(Pergamon Press), Oxford, 1979所述之實例及規則，其中之化學結構名稱實例及命名化學結構時之規則係以引用的方式併入文中。可視需要利用化學命名程式(a chemical naming

program) : ACD/ChemSketch, 5.09 版 /2001 年 9 月 ,
Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada 產
生化合物名稱。

文中所用之術語「C₁₋₃烷基」意指具有一至三個碳原子
之直鏈、分支鏈或環羥基，且包含甲基、乙基、丙基、異
丙基、及環丙基。

文中所用之術語「C₁₋₃鹵烷氧基」意指具有一至三個碳
原子及至少一個鹵素取代基之直鏈或分支鏈烷氧基，且包
含氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、三氟丙基氧基、氟
異丙基氧基等。

文中所用之術語「鹵」意指鹵素，且包括放射活性或非
放射活性形式之氟、氯、溴、碘。

當文中使用標誌 Δ 時，意指加熱或施用熱量。

術語「醫藥上可接受的鹽」意指患者可接受用於投藥之
酸性加成鹽或鹼性加成鹽。

「醫藥上可接受的酸性加成鹽」為以式I表示之化合物的
任何非毒性的有機或無機酸性加成鹽。形成適宜鹽的闡
述性無機酸包含鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸，且酸性金屬
鹽為例如：磷酸一氫鈉、硫酸氫鉀。形成適宜鹽的闡述性
有機酸包含一元-、二元-及三元羧酸。該等酸之實例為例
如：乙酸、羥乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊
二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血
酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯基乙
酸、肉桂酸、水楊酸、2-苯氧基苯甲酸、對甲苯磺酸及其

他磺酸(諸如甲磺酸及2-羥乙烷磺酸)。若化學上可行時，可形成一元-或二元酸鹽且該等鹽可呈水合之溶合物型或實質上無水之形式存在。通常，該等化合物之酸性加成鹽更易於溶於水及多種親水性有機溶劑中，且相較於其游離鹼形式，其通常顯示更高熔點。其他鹽(例如草酸鹽)可用於，例如，分離供實驗室用途之通式I化合物，或用於隨後轉化成醫藥上可接受的酸性加成鹽。

「溶劑化物」意指通式I或通式I化合物之醫藥上可接受的鹽，其中適宜溶劑之分子係併入晶格中。其合適溶劑為呈溶劑化物在投藥劑量下為生理上可耐受之溶劑。適宜溶劑之實例為乙醇、水等。當水為溶劑時，該分子被為水合物。

術語「立體異構物」為分子之間僅空間中的原子定向不同之所有異構體的通用術語。其包含鏡像異構體(對映異構體)、幾何(順式/反式)異構物及具有一個以上掌性中心且彼此不為鏡像之化合物的異構體(非對映異構體)。

術語「治療」或「處理」意指暫時或在長久基礎上緩解症狀、消除引起症狀的原因，或預防或減慢所指定病變或病症之症狀出現。

術語「治療上有效量」意指治療所指定病變或病症之有效之化合物用量。

術語「治療上可接受的載劑」意指無毒溶劑、分散劑、賦形劑、輔劑或指可與活性成份混合以形成醫藥組合物(亦即可投與患者之劑型)之其他材料。該載劑之一實例為

通常用於非腸道投與之醫藥上可接受之油。

提到的實施例中之每一種治療上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、或其組合係涵蓋於本發明之範圍。

本發明化合物之光學上活性形式可例如由外消旋物之掌性層析法分離、由光學上活性起始物質合成或藉由不對稱合成而製得。

熟習此項技術者亦應瞭解本發明之某些化合物可呈溶劑化形式(例如水合物)及非溶劑化形式存在。應進一步瞭解本發明包括所有該等通式I或通式II化合物之溶劑化形式。

通式I或通式II化合物之鹽亦在本發明範圍內。本發明化合物之醫藥上可接受的鹽通常係利用相關技術中已知之標準過程獲得。

在本發明之一實施例中，通式I或通式II化合物可被轉化成醫藥上可接受的鹽或其溶劑化物，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽或間甲苯磺酸。

製備化合物之方法

如通式I之化合物通常可藉由文中闡述之合成方法製得。特定結構特徵及/或取代基之選擇可影響所選擇之方法，且可影響執行該方法時之條件。

在該等一般指引中，文中所述的方法可用於製備本發明化合物之實例。除非另外指出，否則在反應圖及方法中所述之代號具有如彼等為文中通式I及II化合物中之相同定義。亦為避免疑問，當提到通式I時，通常應理解為包括

通式II化合物。

一般技術者應瞭解如通式I之其他化合物可經摺用文中所揭示之一種或多種方法，經由變化及增添而製得。

本發明係利用文中之實例作進一步闡述，其描述本發明之一些實施例。為實例1及2提供之合成反應圖及合成方法係舉例提供，且不應理解為限制本發明。熟習此項技術者應清楚，除所闡述者外之其他化合物係可藉由類似所描述之方法製得。

通用方法

起始物質可自商品取得或於文獻中描述。

在Bruker 300、Bruker DPX400或Varian +400分光計上，對¹H NMR分別在300、400及500 MHz下操作，利用TMS或殘留溶劑信號作為參照，除另指出以氘氣仿作為溶劑，記錄¹H及¹³C NMR色譜。所有報告的化學位移在δ-階段，以ppm表示，且信號之裂分峰係如記錄中表示(s：單峰，br s：寬單峰，d：雙峰，t：參峰，q：肆峰，m：多峰)。

在Waters LCMS上記錄分析性線上液體層析分離術及隨後的質譜檢測，其係由Alliance 2795(LC)及ZQ單一四極質譜儀構成。質譜儀裝備依正及/或負離子模式下操作之電噴灑離子源。離子噴灑電壓為±3 kV及質譜儀在0.8 s之掃描時間下從m/z 100-700掃描。在管柱(X-Terra MS，Waters，C8，2.1×50 mm，3.5 mm)中添加含5%至100%之乙腈的10 mM乙酸銨(水溶液)或含5%至100%之乙腈之0.05至0.1%甲酸(水溶液)之線性梯度。

利用ISCO自動化急驟層析系統上之Silicycle SilicaFlash Catridges(cat # FLH-R10030B)，或藉由填充矽石之玻璃管柱進行急驟層析，純化產物。

在Emrys Optimizer單模式微波爐中進行微波加熱，其產生 2450 MHz 之連續輻射 (Uppsala, Sweden 之 Personal Chemistry AB公司)。

LC-MS HPLC條件：

方法 A：管柱：Waters Acquity UPLC BEH-C18，1.7 μm ，2.1 mm ID X 50 mm 流速：1.0 mL/min。梯度：0.9分鐘內，95% A至95% B，保持0.3分鐘，0.1分鐘內驟降至95% A，然後為標準線性梯度。其中，A=2%乙腈之水(含0.1%甲酸)溶液，且B=2%水之乙腈(含0.05%甲酸)溶液。UV-DAD 210-400 nm。

方法 B：管柱：Agilent Zorbax SB-C8，5 μm ，2.1 mm ID×50 mm 流速：1.4 mL/min，梯度：3分鐘內95% A至90% B，保持1分鐘，1分鐘內驟降至95% A，並保持1分鐘，然後為標準線性梯度。其中，A=2%乙腈之水(含0.1%甲酸)溶液，且B=2%水之乙腈(含0.05%甲酸)溶液。UV-DAD 210-400 nm。

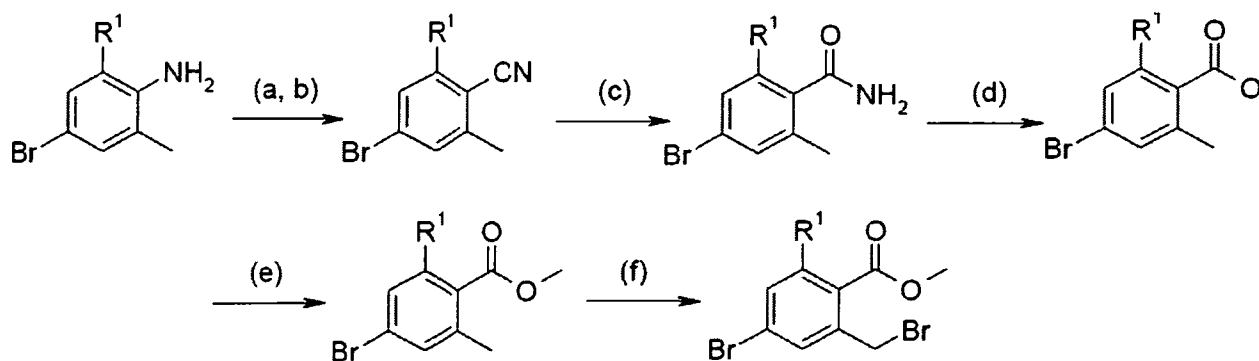
文中所述之儀器、方法及條件係舉例提供，且不應視為限制本發明。熟習此項技術者應瞭解可使用其他儀器與方法執行操作或達成所需之分離。

合成方法：

反應圖1闡述自市售商品取得之前體製備6-經取代的4-

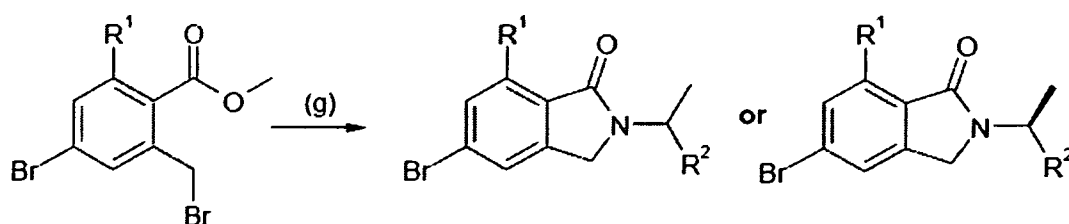
溴-2-溴甲基-苯甲酸甲酯之代表性合成法，其中代表性反應步驟包括如下：(a) NaNO_2 、 HCl 溶液；(b) NaCN 、 CuCN 及 HCl ；(c) NaOH ；(d) 亞硝基硫酸；(e) MeI 及 K_2CO_3 ；及 (f) NBS 及 $(\text{PhCO}_2)_2$ 。簡言之，4-溴苯胺可在桑德邁爾(Sandmeyer)反應條件下重氮化，隨後利用氰化鈉及氰化銅轉化成腈。可藉由鹼性水解，將腈水解成胺化物。隨後可以亞硝基硫酸水解胺化物，提供苯甲酸，在標準條件下其可轉化成甲酯。可利用苯甲醯基過氧化物作為基團引發物，以 N-溴琥珀醯亞胺單溴化苯甲基態之甲基，產生所需之 6-經取代的 4-溴-2-溴甲基-苯甲酸甲酯。

反應圖 1：



可由胺或掌性胺(若需要掌性化合物時)、(g) $\text{CH}_3\text{CHR}_2\text{NH}_2$ 、 K_2CO_3 、 $\text{B}(\text{OH})_3$ 環化 6-經取代的 4-溴-2-溴甲基-苯甲酸甲酯，形成異吲哚酮，其如反應圖 2 所示。

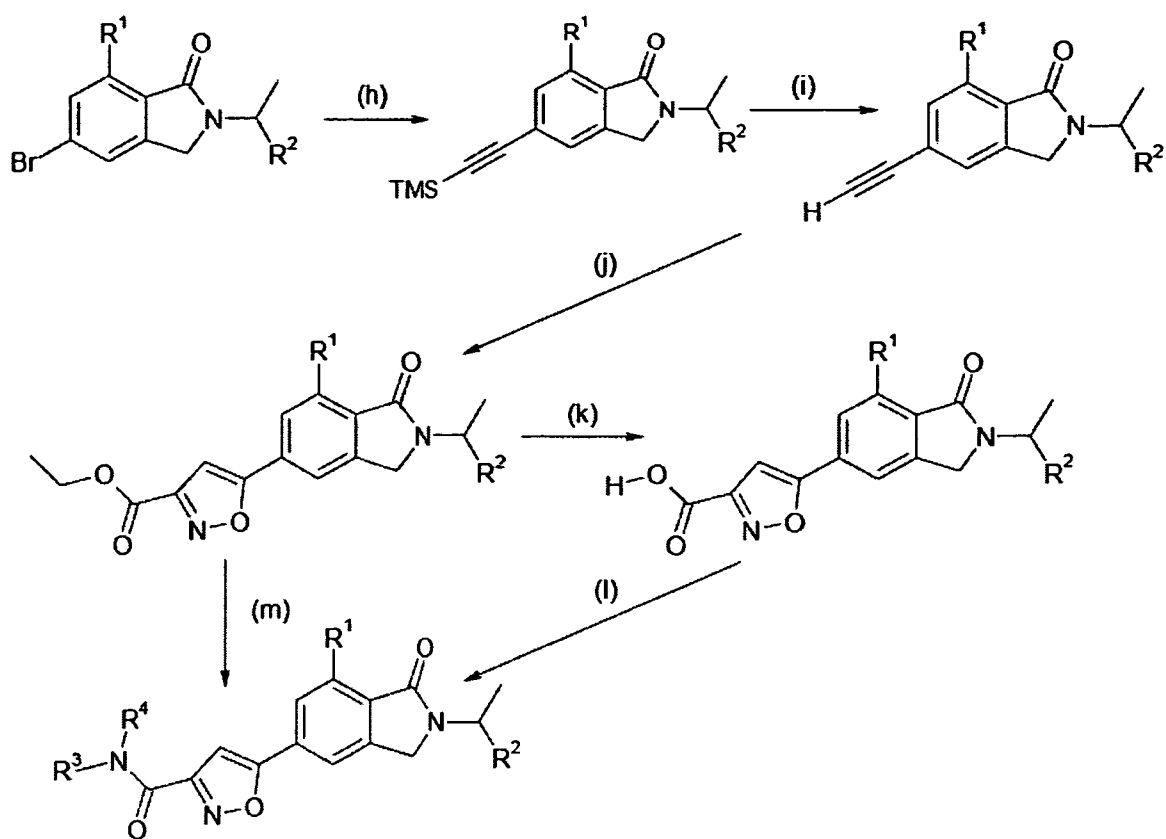
反應圖 2：



通式 I(或通式 II)化合物可藉由如反應圖 3 所示之一系列反應步驟，由異吡啶酮製得，其如下：(h)含 $\text{Pd}(\text{BnCN})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{TMS}-\equiv$ 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 PPh_3 之二異丙基胺，溫和加熱 2 小時；(i) KOH 、 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ，RT 下 1 小時；(j)2-氯-2-(羥亞胺)乙酸乙酯、 KHCO_3 、 $\text{EA}/\text{H}_2\text{O}$ ，RT 下 16 小時及 (k) NaOH 、 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ，RT 下 1 小時，隨後 (l)- 20°C 下， IBCF 、 NMM 、 $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$ ，於 THF 中。

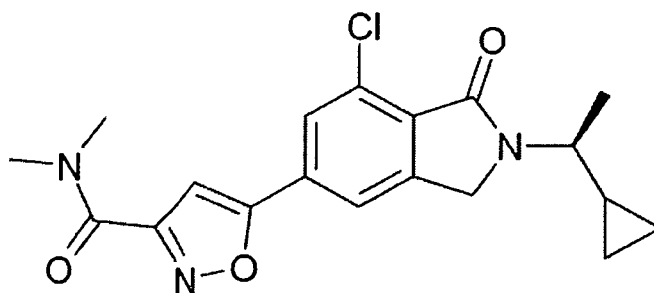
簡言之，取 4-溴-異吡啶酮在 Sonagashira 反應條件下，與被保護的乙炔反應。以鹼脫除乙炔之保護基，隨後與 2-氯-2-(羥基亞胺)乙酸乙酯反應，產生異噁唑酯。最後，水解酯形成酸，並利用氯甲酸異丁基酯、 N -甲基嗎啉及適宜的胺進行醯胺化，產生所需的醯胺。或者，醯胺可由異噁唑酯直接藉由步驟 (m) 與胺、 $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$ ，於乙醇中反應，及加熱。

反應圖 3：



實例：

實例 1：5-(7-氯-2-((S)-1-環丙基乙基)-1-側氧基-2,3-二羥基-1H-異吡啶啉-5-基)-N,N-二甲基異噁唑-3-甲醯胺。



以 33% 之二甲胺之乙醇溶液 (352 mL, 1973.6 mmol) 處理含 5-(7-氯-2-((S)-1-環丙基乙基)-1-側氧基異吡啶啉-5-基) 異噁唑-3-甲酸乙酯 (29.59 g, 78.94 mmol) 之乙醇 (500 mL) 溶液。溫和加熱所得亮綠色溶液約 3 小時，充份加熱保持澄清溶液 (約 50°C)。冷卻該反應物至室溫，並在減壓下移

除揮發物。於矽膠上，以0至50%乙酸乙酯之二氯甲烷梯度溶液溶離進行急驟層析，純化該物質，產生所需化合物。所分離的產物隨後於乙醇中進行結晶步驟，進一步純化。取5-(7-氯-2-((S)-1-環丙基乙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-N,N-二甲基異噁唑-3-甲醯胺(34.88 g, 93.30 mmol)溶於約350 mL乙醇，並加熱至70-80°C，直至所有的產物溶解為止。將該溶液快速通過介質熔結玻璃過濾，重新加熱至70-80°C，並通過濾紙(Whatman #1)過濾。再次加熱濾液至70-80°C，以確保得到澄清溶液，且緩慢冷卻至室溫(最終溶劑體積為450 mL)。靜置過夜後，形成標題產物之細晶體。在冰箱中再冷卻該混合物2小時。藉由過濾分離晶體，以冷乙醇沖洗並在室溫及高度真空下乾燥，產生白色、小針形晶體(27.21 g, 78%)。Mp 143.5°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.21-0.32 (m, 1H) 0.35-0.50 (m, 2H) 0.53-0.67 (m, 1H) 1.16 (dd, 1H) 1.30 (d, 3H) 3.06 (s, 3H) 3.14 (s, 3H) 3.59 (dd, 1H) 4.62 (s, 2H) 7.50 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 8.11 (s, 1H)。MS ESI, m/z=374 (M+H)。HPLC 方法B: 0.70 min。

中間化合物係如下製得：

a) 5-(7-氯-2-((S)-1-環丙基乙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)異噁唑-3-甲酸乙酯。

取7-氯-2-((S)-1-環丙基乙基)-5-乙炔基異吲哚啉-1-酮(28.66 g, 110.35 mmol)及碳酸氫鉀(110.0 g, 1103.45 mmol)溶解於由1200 mL乙酸乙酯及400 mL水構成之溶液

中。添加2-氯-2-(羥亞胺)乙酸乙酯(66.9 g, 441.38 mmol)至此溶液中。藉由速率5 mL/小時之注射泵，在室溫下，添加2-氯-2-(羥亞胺)乙酸乙酯於160 mL乙酸乙酯中形成之溶液。添加2-氯-2-(羥亞胺)乙酸乙酯後，允許反應物在室溫下繼續攪拌另12小時。在分液漏斗中萃取乙酸乙酯層，經過硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。經矽膠急驟層析法，以0至25%乙酸乙酯的己烷梯度溶液溶離，純化該物質，產生呈白色固體之標題化合物(17.05 g, 41.2%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.36-0.53 (m, 3H) 0.63-0.73 (m, 1H) 0.98-1.12 (m, 1H) 1.38 (d, 3H) 1.47 (t, 3H) 3.80 (dq, 1H) 4.43-4.65 (m, 4H) 7.05 (s, 1H) 7.83 (s, 2H)。MS ESI, m/z=375 (M+H)。HPLC方法B: 0.82 min。

b) 7-氯-2-((S)-1-環己基乙基)-5-乙炔基異吲哚啉-1-酮。

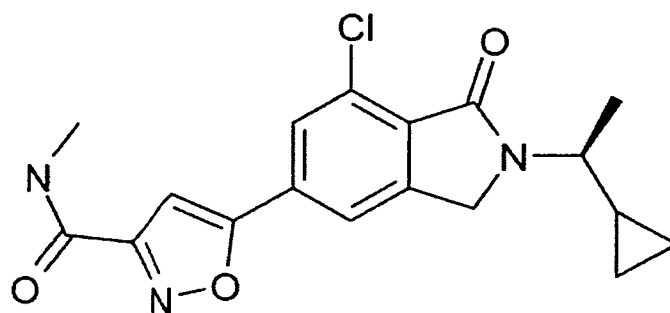
取7-氯-2-((S)-1-環己基乙基)-5-(2-三甲基矽基)乙炔基)異吲哚啉-1-酮 (40.88 g, 123.17 mmol) 溶解於250 mL乙醇中，並在室溫下攪拌。添加含氫氧化鉀(0.10 g, 1.85 mmol)之20 mL水溶液至反應混合物。反應物立即變成黑色，並在室溫下，繼續攪拌90分鐘。在減壓下移除揮發物，並在矽膠急驟層析法上，以0至40%乙酸乙酯的己烷梯度溶液溶離，純化產物。其產生呈亮白色固體之所需產物(20.75 g, 69.7%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.34-0.50 (m, 3H) 0.58-0.69 (m, 1H) 0.93-1.07 (m, 1H) 1.34 (d, 3H) 3.22 (s, 1H) 3.76 (dq, 1H) 4.31-4.54 (m, 2H) 7.45 (s, 1H) 7.51 (s, 1H)。MS ESI m/z=260 (M+H)。HPLC方法

B: 0.80 min。

c) 7-氯-2-((S)-1-環丙基乙基)-5-(2-(三甲基矽烷基)乙炔基)異吲哚啉-1-酮。

取 5-溴-7-氯-2-((S)-1-環丙基乙基)異吲哚啉-1-酮 (5.0 g, 15.89 mmol) 置於已安裝內部熱電偶之 3-頸燒瓶中，並溶解於 150 mL 脫氣二異丙基胺。添加乙酸銅(II) (0.14 g, 0.79 mmol)、三苯基膦 (0.417 g, 1.59 mmol) 及雙(苯甲腈)二氯鈣(II) (0.30 g, 0.79 mmol) 入該溶液中。最後，在 20 分鐘時期內，滴加乙炔基三甲基矽烷 (4.84 mL, 34.96 mmol)。完成添加矽烷後，加熱反應混合物並保持在 65°C，直至起始物質被消耗(藉由 LC/MS 監測)。冷卻反應物至室溫，並在減壓下移除揮發物。隨後該物質通過熔結玻璃過濾，且以乙醚沖洗熔結玻璃中之留存固體。在減壓下，再次移除揮發物，且藉由矽膠急驟層析法，以 0 至 40% 乙酸乙酯的己烷溶液溶離，純化濃縮之殘質。其提供呈白色固體之標題化合物 (4.90 g, 93%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.18-0.22 (m, 9H) 0.29-0.43 (m, 3H) 0.53-0.62 (m, 1H) 0.88-1.01 (m, 1H) 1.27 (d, 3H) 3.69 (dq, 1H) 4.33 (q, 2H) 7.35 (d, 1H) 7.42 (s, 1H)。MS ESI, m/z=332 (M+H)。HPLC 方法 A: 1.05 min。

實例 2: 5-(7-氯-2-((S)-1-環丙基乙基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚啉-5-基)-N-甲基異噁唑-3-甲醯胺。



取 5-(7-氯-2-((S)-1-環丙基乙基)-1-側氧基異吡啶-5-基)異噁唑-3-甲酸乙酯(4.00 g, 10.67 mmol)置入 200 mL 加壓容器中，隨後添加乙醇(20 mL)及 33% 甲基胺之乙醇溶液(57.2 mL, 320.16 mmol)。加熱溶液並保持在 55°C 下 10 分鐘，隨後冷卻至室溫。過濾收集所形成的沉澱，且在 40°C 真空烘箱中乾燥過夜。溶解該等固體於最少量二氯乙烷中後，在減壓下移除揮發物，從分離產物移除殘留之乙醇，產生標題化合物(3.46 g, 90%)，Mp 212.3°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.28-0.46 (m, 3H) 0.54-0.64 (m, 1H) 0.90-1.02 (m, 1H) 1.30 (d, 3H) 2.98 (d, 3H) 3.64-3.80 (m, 1H) 4.35-4.57 (m, 2H) 6.76 (d, 1H) 7.00 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.75 (s, 1H)。MS APCI, m/z=360 (M+H)。HPLC 方法 B: 2.19 min。

表 1 中闡述之實例 3 至 21 化合物係根據文中所述之方法，利用適宜的中間體合成。

實例 3 5-[7-氯-2-((S)-1-環丙基-乙基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸醯胺。

實例 4 5-[2-((S)-1-環丙基-乙基)-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸醯胺。

實例 5 5-(2-異丙基-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-

5-基)-異噁唑-3-甲酸二甲基醯胺。

實例 6 5-[2-((S)-1-環丙基-乙基)-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸甲基醯胺。

實例 7 5-[7-氯-2-((S)-1-環丙基-乙基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸醯胺。

實例 8 5-[2-((S)-1-環丙基-乙基)-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸二甲基醯胺。

實例 9 7-氯-2-異丙基-5-[3-(吡咯啉-1-羰基)-異噁唑-5-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮。

實例 10 5-(7-氯-2-異丙基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基)-異噁唑-3-甲酸(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺。

實例 11 5-[7-甲基-1-側氧基-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸二甲基醯胺。

實例 12 5-[2-((S)-1-環丙基-乙基)-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸異丙基-甲基-醯胺。

實例 13 5-[2-((S)-1-環丙基-乙基)-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基]-異噁唑-3-甲酸(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺。

實例 14 5-(7-氯-2-異丙基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基)-異噁唑-3-甲酸環戊基醯胺。

實例 15 7-氯-2-異丙基-5-[3-(嗎啉-4-羰基)-異噁唑-5-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮。

實例 16 2-((S)-1-環丙基-乙基)-7-甲基-5-[3-(哌啶-1-羰基)-

異噁唑-5-基]-2,3-二氫-異吲哚-1-酮。

實例 17 5-[7-氯-1-側氧基-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-異噁唑-3-甲酸二甲基醯胺。

實例 18 5-[7-氯-2-((S)-1-環丙基-乙基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-異噁唑-3-甲酸異丙基-甲基-醯胺。

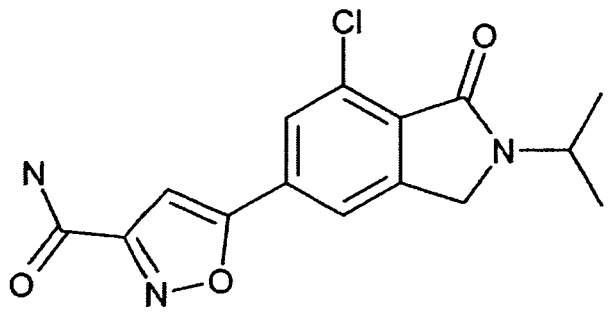
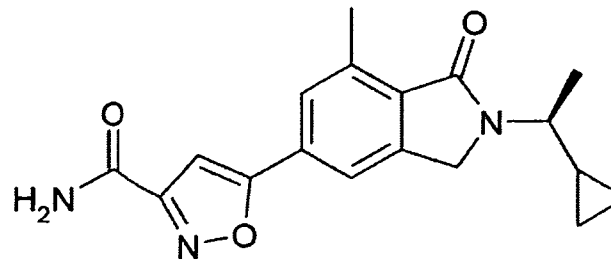
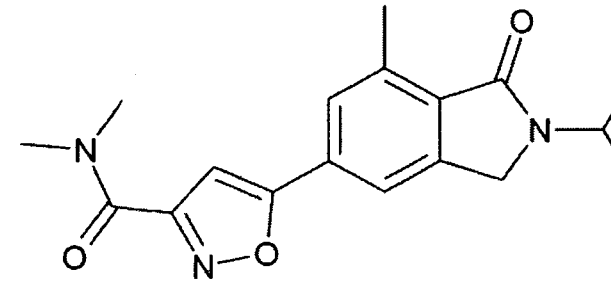
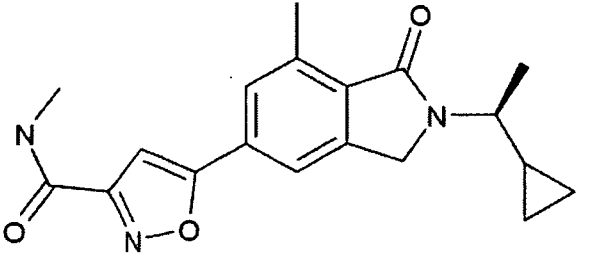
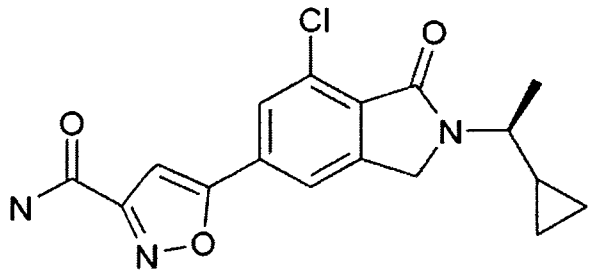
實例 19 5-[7-氯-2-((S)-1-環丙基-乙基)-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-異噁唑-3-甲酸(2-羥基-乙基)-甲基-醯胺。

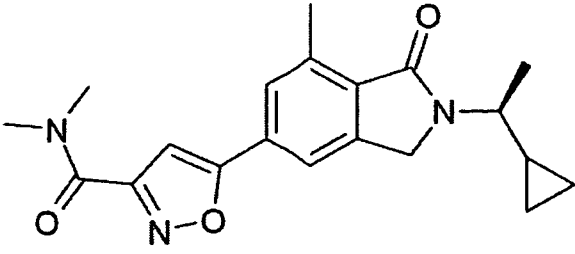
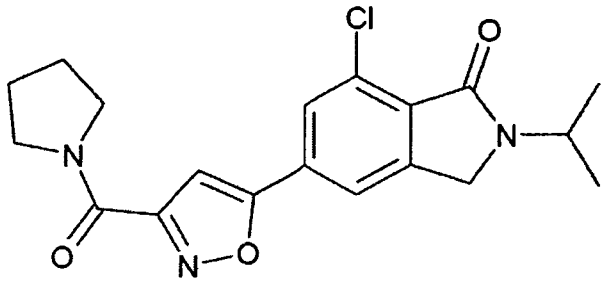
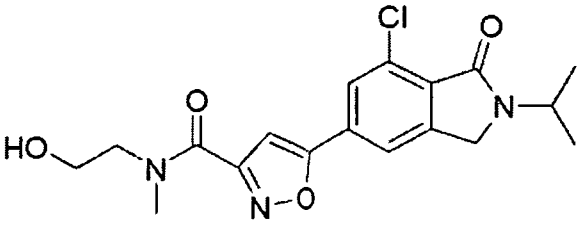
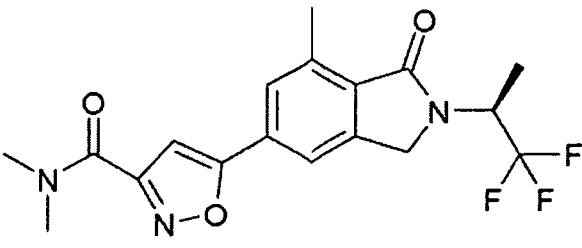
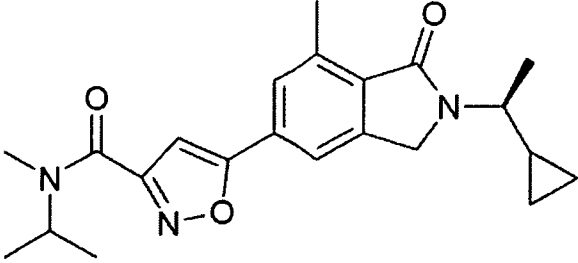
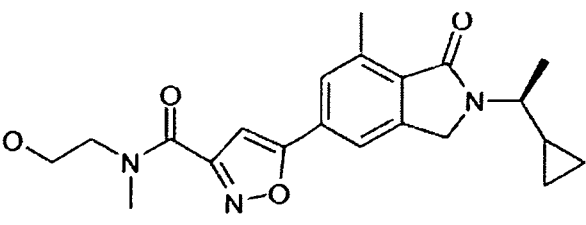
實例 20 7-氯-2-((S)-1-環丙基-乙基)-5-[3-(嗎啉-4-羰基)-異噁唑-5-基]-2,3-二氫-異吲哚-1-酮。

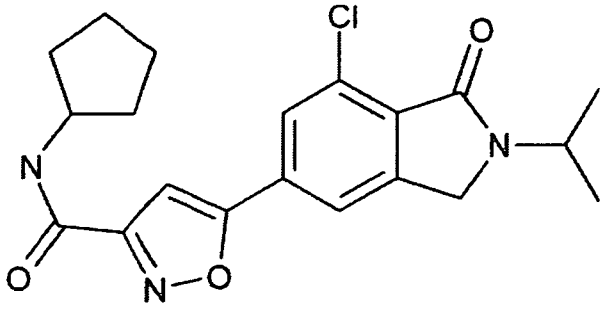
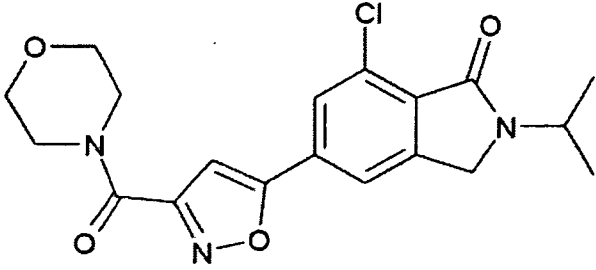
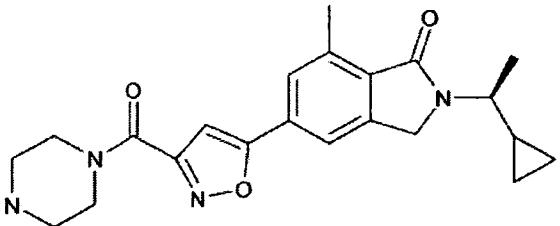
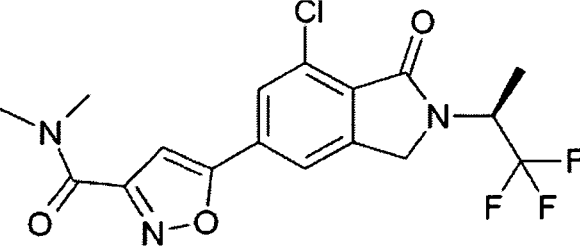
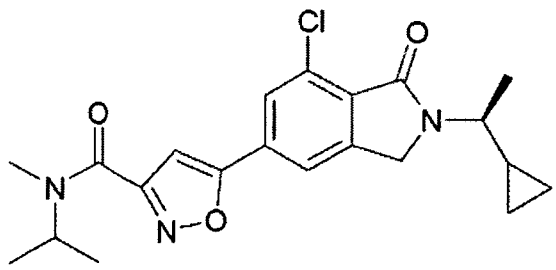
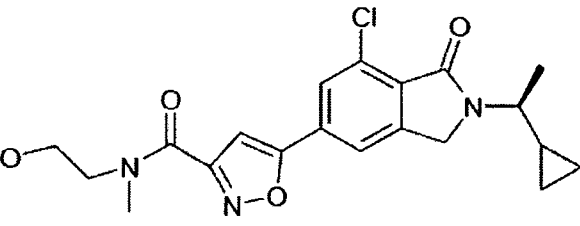
實例 21 7-氯-5-[3-(嗎啉-4-羰基)-異噁唑-5-基]-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-2,3-二氫-異吲哚-1-酮。

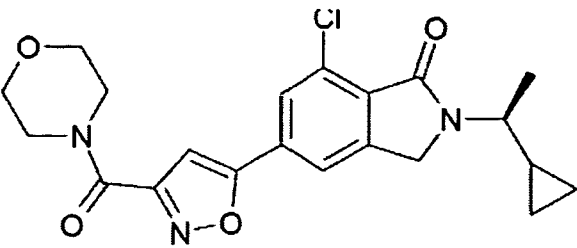
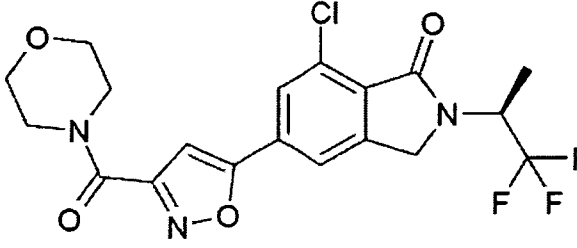
表 1：

實例 序號	結構	MW	M+H	RT (HPLC)
1		373.8	374.2	0.70
2		359.8	360.1	2.19

3		319.7	320.0	1.91
4		325.4	326.1	2.21
5		327.4	328.4	2.19
6		339.4	340.1	2.30
7		345.8	346.0	2.10

8		353.4	354.4	2.29
9		373.8	374.0	2.32
10		377.8	378.0	1.87
11		384.1	382.0	2.40
12		381.5	328.3	2.58
13		383.4	384.2	2.12

14		387.9	388.1	2.50
15		389.8	390.0	2.12
16		394.5	395.2	1.77
17		401.8	402.0	2.36
18		401.9	402.3	2.53
19		403.9	384.2	2.05

20		415.9	416.1	2.31
21		443.8	444.0	2.36

MW係計算的分子重量

M+H係測定之質量

RT係HPLC中之滯留時間(以分鐘表示)。方法A係用於實例1及方法B係用於實例2至21。

醫藥組合物

文中所述之化合物通常可調配成醫藥組合物，其包含通式I化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物，與醫藥上可接受的載劑或賦形劑。醫藥上可接受的載劑可為固態或液態。固態製劑包括但不限於粉末、錠劑、可分散粒劑、膠囊、扁囊劑、及栓劑。

固態載劑可為一種或多種物質，其亦可作為稀釋劑、調味劑、助溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑或錠劑崩解劑。固態載劑亦可為囊封物質。

粉末中，載劑為均勻分散的固體，其係與均勻分散的化合物活性組分形成混合物。錠劑中，活性組分與載劑混合，其在適宜的比例下具有需要的黏合性質且依所需形狀

及尺寸壓縮。

為製備栓劑組合物，首先熔化低熔點蠟(諸如脂肪酸甘油酯及可可脂之混合物)，且藉由例如，攪拌分散活性成分於其中。隨後將熔融的均質混合物倒入合宜尺寸的模具且冷卻及固化。

適宜的載劑包括但不限於碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、乳糖、糖、果膠、葡聚糖、澱粉、黃芪膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂等。

術語組合物亦希望包括活性組分與囊封物質的調配物，囊封物質係作為膠囊之載劑，其中活性組分(含或不含其他載劑)被載劑包圍，因此與其相聯。類似地，包括扁囊劑。

錠劑、粉末、扁囊劑、及膠囊可呈適於經口投與之固態劑型製得。

液態組合物包含溶液、懸浮液、及乳液。例如含活性化合物之無菌水或水性丙烯基乙二醇溶液可為適於非腸道投與之液態製劑。液態組合物亦可在水性聚乙二醇溶液中調配成溶液。

經口投與之水溶液可藉由溶解活性成分於水中，並依需要添加適宜的染色劑、調味劑、安定劑、及增稠劑而製得。經口使用之水性懸浮液可藉由在水中分散均勻分散的活性組分以及黏性物質(諸如天然合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉)與醫藥調配技藝中已知之其他懸浮劑而製得。計畫經口使用之組合物實例可含有一種或多

種著色劑、甜味劑、調味劑及/或防腐劑。

取決於投與模式，醫藥組合物可含有約0.05%w(重量百分比)至約99%w，更特定地含有約0.10%w至約50%w之本發明化合物，所有重量百分比均基於組合物之總重量計。

用於操作本發明之治療有效量可由習此相關技藝之人士利用已知條件確定，其包含個別患者之年齡、體重或反應、及依所治療或預防之疾病範圍決定。

醫藥用途

文中所述之化合物顯示作為代謝型麩胺酸受體調節劑的活性，及更特定地顯示作為mGluR2受體增效劑的活性。應理解，該等化合物適用為醫療之醫藥，特定言之，用於治療動物及尤其人類之與麩胺酸功能障礙有關之神經或精神病症。

更明確地，神經或精神病症包含但不限於諸如因心臟繞道手術與接枝後之大腦缺陷、中風、大腦局部缺血、脊髓創傷、頭部創傷、出生前後血氧過少、心臟停搏、低血糖神經元損傷、癡呆(包含AIDS-誘導癡呆)、阿茲海默症、亨廷頓舞蹈病、肌萎縮性側索硬化、眼損傷、視網膜病變、認知障礙、特發性及藥物誘導帕金森氏症、肌肉痙攣、及與肌肉相關之病症，包含震顫、癲癇、痙攣、延長狀態癲癇所繼發大腦缺陷、偏頭痛(包括偏頭痛)、尿失禁、物質耐受、物質脫癮(包括諸如鴉片製劑、尼古丁、菸草產品、酒精、苯二氮吡類、可卡因、鎮靜劑、安眠藥等物質)、精神病、精神分裂症、焦慮症(包含泛焦慮症、

疼痛異常、社交恐怖症、強迫症、創傷後壓力障礙 (PTSD)、情緒障礙(包括抑鬱、躁狂、躁鬱症)、生理節律障礙(包括時差與倒班)、三叉神經痛、聽力損失、耳鳴、眼部肌肉退化、嘔吐、腦水腫、疼痛(包含急性及慢性疼痛狀態、嚴重疼痛、頑固性疼痛、神經元病變疼痛、炎症疼痛及創傷後疼痛)、遲發性運動障礙、睡眠障礙(包含嗜眠病)、注意力缺陷/過動障礙、及傳導障礙。

本發明因此提供一種以任一種如通式I之化合物、或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物於製造用於治療上述討論的任一病症之醫藥上之用途。

另外，本發明提供一種治療罹患上述任一種病症之患者的方法，其藉由對需要治療之患者投與有效量之如通式I之化合物、或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。本發明亦提供一種以如先前定義之通式I之化合物、或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物於治療上之用途。

在本說明範圍內，除非明確說明，否則術語「治療」亦包含「疾病預防」。應對應理解術語「治療」及「醫療」。本發明範圍內之術語「治療」進一步包括投與有效量之本發明化合物，以緩解先前存在之急性或慢性的疾病狀態、或緩解復發之病症。該定義亦包括用於預防病症復發的預防性治療及用於慢性病變之持續治療。

在治療溫血動物(諸如人類)之用途中，本發明化合物可呈習知之醫藥組合物形式，經任一途徑投與，其包括經口、肌肉內、皮下、局部、鼻內、腹腔內、胸內、靜脈

內、硬膜外、鞘內、大腦腦室內及經關節內注射投與。

劑量將取決於投與路徑、疾病之嚴重程度、患者之年齡與體重及決定特定患者之個別療法及劑量之護理人員常考慮之其他因素。

如上所述，文中所述之化合物可呈適於經口使用之形式提供或遞送，例如呈錠劑、口含片、硬式與軟式膠囊、水溶液、油溶液、乳液及懸浮液。或者，可調配該等化合物供表皮投與，例如呈乳霜、軟膏、凝膠、噴霧、或水溶液、油溶液、乳液或懸浮液。文中所述之化合物亦可呈適於經鼻投與之形式提供，例如，呈鼻噴霧劑、鼻滴液、或乾粉末。該等化合物可呈栓劑形式投與陰道或直腸。文中所述之化合物亦可經非腸道投與，例如，經靜脈內、囊泡內、皮下、或肌肉內注射或點滴。該等化合物可經吹入投與(例如呈細小分散之粉末)。該等化合物亦可經穿皮或舌下投與。

除了彼等於醫療藥物上之用途外，通式I化合物、或其鹽適用為活體外與活體內試驗系統之發展及標準化之藥理學工具，作為研究新穎治療藥劑的一部分，用於在實驗室動物中分析mGluR相關活性抑制劑之效應。該等動物包括例如，貓、狗、兔、猴、大鼠及小鼠。

通式I化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑化物或活體內可水解之酯、或包括通式I化合物之醫藥組合物或調配物可與另一種或多種醫藥活性化合物共同、同時、先後或分開投與，其係選自下列：

(i) 抗抑鬱劑，諸如阿密替林 (amitriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、安非他酮 (bupropion)、西酞普蘭 (citalopram)、氯米帕明 (clomipramine)、地昔帕明 (desipramine)、多塞平度洛西汀 (doxepin duloxetine)、爾雜索南 (elzasonan)、草酸依地普侖 (escitalopram)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、氟西汀 (fluoxetine)、吉呱隆 (gepirone)、丙咪嗪 (imipramine)、伊沙匹隆 (ipsapirone)、馬普替林 (maprotiline)、去甲替林 (nortriptyline)、奈法唑酮 (nefazodone)、帕羅西汀 (paroxetine)、苯乙肼 (phenelzine)、普羅替林 (protriptyline)、瑞波西汀 (reboxetine)、甲帕羅西汀 (robalzotan)、舍曲林 (sertraline)、曲美 (sibutramine)、賽抑希汀 (thionisoxetine)、參利普邁 (tranylcypramine)、三唑酮 (trazodone)、曲米帕明 (trimipramine)、文拉法辛 (venlafaxine)、及其等效物及其醫藥上可接受之活性異構體及其代謝物；

(ii) 非典型抗精神病藥物，包括例如喹硫平 (quetiapine) 及其醫藥上活性異構體及其代謝型；

(iii) 抗精神分裂藥物，包括例如氨磺必利 (amisulpride)、阿立哌唑 (aripiprazole)、阿塞那平 (asenapine)、本索迪 (benzisoxidil)、必吩普諾 (bifeprunox)、卡馬西平 (carbamazepine)、氯氮平 (clozapine)、氯普魯馬嗪 (chlorpromazine)、去苯西泮 (debenzapine)、雙丙戊酸鈉 (divalproex)、度洛西汀 (duloxetine)、右佐匹克

(eszopiclone)、氟哌啶醇 (haloperidol)、伊潘立酮 (iloperidone)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、洛沙平 (loxapine)、美索噻嗪 (mesoridazine)、奧蘭紫平 (olanzapine)、帕潘立酮 (paliperidone)、呱拉平 (perlapine)、過非那嗪 (perphenazine)、吩噻嗪 (phenothiazine)、苯基丁基哌啶 (phenylbutylpiperidine)、匹莫奇特 (pimozide)、奮乃靜 (prochlorperazine)、利培酮 (risperidone)、舍咧啉 (sertindole)、舒必利 (sulpiride)、舒普羅酮 (suproclone)、舒立克隆 (suriclone)、硫利達嗪 (thioridazine)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、曲美托嗪 (trimetozine)、丙戊酯 (valproate)、丙戊酸 (valproic acid)、佐匹克隆 (zopiclone)、佐替平 (zotepine)、齊呱西酮 (ziprasidone)、及其等效物及其醫藥上可接受之活性異構體及其代謝物；

(iv) 抗焦慮藥，包括例如阿奈螺酮 (alnespirone)、丁螺環酮類 (azapirones)、苯二氮平類 (benzodiazepines)、巴比妥類 (barbiturates)，例如阿地唑倫 (adinazolam)、阿普唑倫 (alprazolam)、百樂西洋 (balezepam)、苯他西洋 (bentazepam)、溴西洋 (bromazepam)、溴替唑倫 (brotizolam)、丁螺環酮 (buspirone)、氯安定 (clonazepam)、安定羧酸 (clorazepate)、氯氮卓 (chlordiazepoxide)、環丙西洋 (cyprazepam)、二西洋 (diazepam)、苯海拉明 (diphenhydramine)、艾司唑倫 (estazolam)、非諾班 (fenobam)、氟硝西洋 (flunitrazepam)、氟西洋

(flurazepam) 、 磷 西 泮 (fosazepam) 、 蘿 拉 西 泮 (lorazepam) 、 氯 甲 西 泮 (lormetazepam) 、 甲 丙 氨 酯 (meprobamate) 、 咪 達 唑 倫 (midazolam) 、 硝 西 泮 (nitrazepam) 、 氧 雜 西 泮 (oxazepam) 、 普 拉 西 泮 (prazepam) 、 誇 西 泮 (quazepam) 、 瑞 氯 西 泮 (reclazepam) 、 曲 卡 唑 酯 (tracazolate) 、 曲 匹 泮 (trepipam) 、 替 馬 西 泮 (temazepam) 、 三 唑 倫 (triazolam) 、 烏 達 西 泮 (uldazepam) 、 唑 拉 西 泮 (zolazepam) 、 及 其 等 效 物 及 其 醫 藥 上 可 接 受 之 活 性 異 構 體 及 其 代 謝 物 ；

(v) 抗 痙 攣 藥 ， 包 括 例 如 卡 馬 西 平 (carbamazepine) 、 丙 戊 酸 (valproate) 、 樂 麻 特 金 (lamotrogine) 、 加 巴 噴 丁 (gabapentin) 、 及 其 等 效 物 及 其 醫 藥 上 可 接 受 之 活 性 異 構 體 及 其 代 謝 物 ；

(vi) 阿 茲 海 默 症 治 療 劑 ， 包 括 例 如 多 奈 呱 齊 (donepezil) 、 美 金 剛 胺 (memantine) 、 四 氫 氮 基 吡 啶 (tacrine) 、 及 其 等 效 物 及 其 醫 藥 上 可 接 受 之 活 性 異 構 體 及 其 代 謝 物 ；

(vii) 帕 金 森 氏 症 治 療 劑 ， 包 括 例 如 ； 司 立 吉 林 (deprenyl) 、 左 旋 多 巴 (L-dopa) 、 鹽 酸 羅 匹 尼 祿 (Requip) 、 普 拉 克 索 (Mirapex) 、 MAOB 抑 製 劑 (諸 如 司 來 吉 蘭 及 雷 沙 吉 蘭 (rasagiline) 、 comP 抑 製 劑 (諸 如 托 卡 朋 (Tasmar)) 、 A-2 抑 製 劑 、 多 巴 胺 再 吸 收 抑 制 劑 、 NMDA 拮 抗 劑 、 尼 古 丁 促 效 劑 、 多 巴 胺 促 效 劑 及 神 經 元 氮 氧 化 物 合 成 酶 之 抑 制 劑 、 及 其 等 效 物 及 其 醫 藥 上 可 接 受 之 活 性 異 構 體 及 其 代 謝 物 ；

(viii) 偏 頭 痛 治 療 劑 ， 包 含 例 如 阿 莫 曲 坦 (almotriptan) 、 金

剛烷胺(amantadine)、溴隱亭(bromocriptine)、異丁烯丙巴比妥(butalbital)、卡麥角林(cabergoline)、氯醛比林(dichloralphenazone)、5-羥色胺激動劑(eletriptan)、弗羅曲坦(frovatriptan)、麥角乙(lisuride)、那拉曲坦(naratriptan)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、利紫曲普坦(rizatriptan)、羅匹尼祿(ropinirole)、舒馬曲普坦(sumatriptan)、佐爾米曲普坦(zolmitriptan)、佐米曲普坦(zomitriptan)、及其等效物及其醫藥上可接受之活性異構體及其代謝物；

(ix) 中風治療劑，包含例如阿昔單抗(abciximab)、活化酶、NXY-059、胞磷膽鹼鈉(citicoline, crobenetine)、去氨普酶(desmoteplase)、利平丹(repinotan)、塔索普迪(traxoprodil)、及其等效物及其醫藥上可接受之活性異構體及其代謝物；

(x) 尿失禁治療劑，包括例如氫溴酸達非那新(darafenacin)、黃酮呱酯(falvoxate)、奧昔布寧凝膠(oxybutynin)、丙呱維林(propiverine)、甲帕羅西汀(robalzotan)、索非那新(solifenacin)、托特羅定(tolterodine)、及其等效物及其醫藥上可接受之活性異構體及其代謝物；

(xi) 神經病變疼痛治療劑，包括例如加巴噴丁(gabapentin)、利多卡因(lidoderm)、普瑞巴林(pregablin)、及其等效物及其醫藥上可接受之活性異構體及其代謝物；

(xii)疼痛感受治療劑，諸如塞來昔布(celecoxib)、依託昔布(etoricoxib)、羅美昔布(lumiracoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、代他考昔(valdecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、撲熱息痛(paracetamol)、及其等效物及其醫藥上可接受之活性異構體及其代謝物；

(xiii)失眠治療劑，包括例如阿洛巴比妥(allobarbital)、阿洛米酮(alonimid)、異戊巴比妥(amobarbital)、苯佐他明(benzoctamine)、仲丁巴比妥(butabarbital)、卡普脲(capuride)、三氯乙醛(chloral)、氯呱酮(cloperidone)、氯乙雙酯(clorethate)、環癩吡喹醇(dexclamol)、乙氯維諾(ethchlorvynol)、依託咪酯(etomidate)、格魯米特(glutethimide)、哈拉安定(halazepam)、羥嗪(hydroxyzine)、甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑激素(melatonin)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、甲喹酮(methaqualone)、咪達氟(midaflur)、尼索氨酯(nisobamate)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、丙泊酚(propofol)、咯來米特(roletamide)、三氯福司(triclofos)、司可巴比妥(secobarbital)、紫萊普隆(zaleplon)、唑吡坦(zolpidem)、及其等效物及其醫藥上可接受之活性異構體及其代謝物；或

(xiv)情緒安定劑，包括例如卡馬西平(carbamazepine)、丙戊酸(divalproex)、加巴噴丁(gabapentin)、拉莫三嗪(lamotrigine)、鋰、奧氮平(olanzapine)、喹硫平

(quetiapine)、丙戊酯(valproate)、丙戊酸(valproic acid)、維拉帕米(verapamil)、及其等效物及其醫藥上可接受之活性異構體及其代謝物。

該等組合產物使用文中所述劑量範圍內的本發明化合物，及在公開參考文獻中所述之核准劑量範圍及/或劑量內的其他一種或多種醫藥活性化合物。

生物學檢測

可利用針對功能活性之標準檢測法分析本發明化合物之藥理學特性。麩胺酸受體檢測法之實例係相關技術中熟知，其描述於，例如，Aramori等人，1992, Neuron, 8:757; Tanabe等人，1992, Neuron, 8:169; Miller等人，1995, J. Neuroscience, 15:6103; Balazs等人，1997, J. Neurochemistry, 1997, 69:151中。描述於該等公開案中方法係以引用的方式併入文中。便利地，可藉由測量表現mGluR2之細胞中的細胞內鈣($[Ca^{2+}]_i$)之轉移的檢測方法來研究本發明化合物。

hERG活性係藉由Bridgland-Taylor, M.H., 等人，J. Pharm. Tox. Methods 54 (2006) 189-199所述之方法檢測。

溶解度係在25°C下，平衡24 h後，在pH 7.4磷酸鹽緩衝液中測定，並使用HPLC-UV及LC-MSMS定量。

使用 $[^{35}S]$ -GTP γ S結合檢測法對mGluR2受體活性進行功能性檢測。人類mGluR2受體中之化合物的變構活化劑活性係利用 $[^{35}S]$ -GTP γ S結合檢測法，使用由穩定表現人類mGluR2之CHO細胞所製備之細胞膜測定。該檢測係基於

與G蛋白偶聯受體結合之促效劑可刺激G蛋白中GDP-GTP交換之原則。因為 $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ 為不可水解之GTP類似物，所以可用其提供GDP-GTP交換指數，且因此活化受體。GTP γS 結合檢測法因此可以定量受體之活化作用。

細胞膜係由經人類mGluR2穩定轉染之CHO細胞製造。在室溫下，以測試化合物(3 nM至300 μM)培養細胞膜(30 μg 蛋白質)15分鐘，隨後添加1 μM 麩胺酸，且在30 $^{\circ}\text{C}$ 下，在含有30 μM GDP及0.1 nM $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ (1250 Ci/mmol)之500 μl 檢測緩衝液(20 mM HEPES、100 mM NaCl、10 mM MgCl_2)中培養30分鐘。取出反應物，於2 ml聚丙烯96孔平板上進行三重覆。利用Packard 96孔收集器及Unifilter-96、GF/B過濾微平板進行真空過濾終止反應。以冰冷之4 x 1.5 ml沖洗緩衝液(10 mM 磷酸鈉緩衝液，pH 7.4)沖洗該等過濾平板。乾燥該等過濾平板，並添加35 μl 閃爍液(Microscint 20)至每一孔。藉由Packard TopCount上之計數平板測定結合之放射活性量。利用GraphPad Prism及 EC_{50} 分析數據，且利用非線性回歸計算 E_{max} 值(相對最大麩胺酸效應)。

如下表2所述，文中所述之化合物通常具有良好溶解度、對hERG離子通道能力具有低活化能力且在如文中所述之對mGluR2調節劑活性之檢測中，係高度活性，其具有如下所示之 EC_{50} 值。

表 2 :

實例 序號	Hu GTPgS EC50(nM)	Hu GTPgS 中間 最大效應(%)	溶解度 (μ M)	hERG平均 IC50 (M)
1	64	127	33.4	>3.30E-05
2	600	114	6.82	2.10E-05
3	214	117	21.4	>3.30E-05
4	150	130	9.53	>3.30E-05
5	425	67	19.2	>3.30E-05
6	510	110	17.5	2.30E-05
7	230	139	16.6	>3.30E-05
8	115	123	31.1	>3.30E-05
9	37	101	3.57	>3.30E-05
10	618	103	54.1	>3.30E-05
11	66	114	4.35	>3.30E-05
12	36	100	11.2	>3.30E-05
13	479	78	153	>3.30E-05
14	60	97	3.53	1.90E-05
15	530	100	66.3	>3.30E-05
16	664	79	435	>3.30E-05
17	84	139	15.5	>3.30E-05
18	56	109	4.65	>3.30E-05
19	443	141	273	>3.30E-05
20	85	122	5.74	>3.30E-05
21	514	106	9.32	>3.30E-05

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其為 7-氯-2-((S)-1-環丙基-乙基)-5-[3-(嗎啉-4-羰基)-異噁唑-5-基]-2,3-二氫-異吲哚-1-酮或其醫藥上可接受之鹽。
2. 一種醫藥組合物，其包括如請求項 1 之化合物或其醫藥上可接受之鹽與至少一種醫藥上可接受的載劑或賦形劑。
3. 如請求項 2 之醫藥組合物，其係用於減輕精神分裂症或焦慮症之症狀或減緩精神分裂症或焦慮症之症狀出現。
4. 一種如請求項 1 之化合物或其醫藥上可接受之鹽於製造醫藥上之用途，該醫藥係用於減輕精神分裂症或焦慮症之症狀或減緩精神分裂症或焦慮症之症狀出現。