

發明專利說明書

102年12月12日修正替換頁

中文說明書替換頁(102年12月)

(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：097135273

A61K 31/4545 (2006.01)

※ 申請日期：97.09.12

※IPC 分類：

A61K 31/438 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 493/10 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

1',3'-二取代-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2H,1'H-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物

1',3'-DISUBSTITUTED-4-PHENYL-3,4,5,6-TETRAHYDRO-2H,1'H-[1,4'] BIPYRIDINYL-2'-ONES

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 美商詹森藥物公司
JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC.
2. 瑞士商雅岱斯藥品公司
ADDEX PHARMA S.A.

代表人：(中文/英文)

1. 路克 夸希博
QUAGHEBEUR, LUC
2. V 穆特
MUTEL, V
T 代爾
DYER, T

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 美國紐澤西州提多鎮川登-哈伯頓路1125號
1125 TRENTON-HARBOURTON ROAD, TITUSVILLE, NEW JERSEY 08560, U.S.A.
2. 瑞士日內瓦市布蘭奧蒂絲區奇蒙地奧麗路12號
12, CHEMIN DES AULX, CH-1228 PLAN-LÈS-OUATES (GENEVA), SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 荷西 瑪利亞 席-諾內姿
CID-NUNEZ, JOSE MARIA
2. 安德烈 雅華利諾 卓班克-蘇瑞茲
TRABANCO-SUAREZ, ANDRES AVELINO
3. 格雷果 詹姆士 麥克當納
MACDONALD, GREGOR JAMES
4. 居禮安 亞伯特 傑克絲 朵維
DUVEY, GUILLAUME ALBERT JACQUES
5. 蘿蓓 喬韓妮絲 路傑斯
LUTJENS, ROBERT JOHANNES
6. 泰瑞 派翠克 芬
FINN, TERRY PATRICK

國 籍：(中文/英文)

1. 西班牙 SPAIN
2. 西班牙 SPAIN
3. 英國 U.K.
4. 法國 FRANCE
5. 德國 GERMANY
6. 英國 U.K.

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. 歐洲專利機構；2007年09月14日；07116390.1

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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】

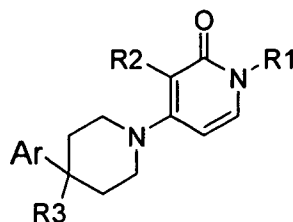
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 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。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種新穎化合物，尤其新穎的式(I)之吡啶酮衍生物：

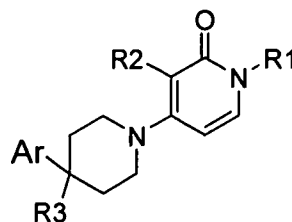


(I)

其中所有基團係如本申請案及申請專利範圍中所定義。本發明化合物為代謝型受體-亞型2("mGluR2")之正向異位調節劑，其適用於治療或預防與麩胺酸鹽功能障礙有關之神經及精神病症及涉及代謝型受體之mGluR2亞型之疾病。詳言之，該等疾病為選自焦慮、精神分裂症、偏頭痛、抑鬱及癲癇症之群的中樞神經系統病症。本發明亦係關於醫藥組合物及製備該等化合物及組合物之方法，以及該等化合物用於預防及治療該等涉及mGluR2之疾病的用途。

六、英文發明摘要：

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

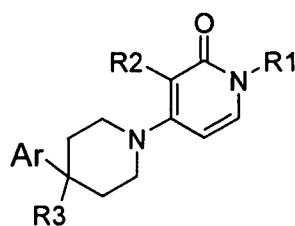


(I)

wherein all radicals are as defined in the application and claims. The compounds according to the invention are positive allosteric modulators of metabotropic 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 compositions, as well as to the use of such compounds for the prevention and treatment of such diseases in which mGluR2 is involved.

七、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：

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)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎吡啶酮衍生物，其為代謝型麩胺酸鹽受體亞型2("mGluR2")之正向異位調節劑且其適用於治療或預防與麩胺酸鹽功能障礙有關之神經病症及精神病症及涉及代謝型受體mGluR2亞型之疾病。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物，製備該等化合物及組合物之方法，及該等化合物用於預防或治療神經病症及精神病症及涉及mGluR2之疾病的用途。

【先前技術】

麩胺酸鹽為哺乳動物中樞神經系統中之主要胺基酸神經傳遞質。麩胺酸鹽在眾多生理功能中起主要作用，諸如學習及記憶，以及感觀感覺，突觸可塑性之產生、運動控制、呼吸及心血管功能之調節。此外，麩胺酸鹽處於若干不同神經及精神疾病之中心，其中麩胺酸神經傳遞中存在不平衡。

麩胺酸鹽藉由離子移變麩胺酸鹽受體通道(iGluR)之活化及造成快速興奮性傳遞之NMDA、AMPA及紅藻胺酸(kainate)受體介導突觸神經傳遞。

此外，麩胺酸鹽活化代謝型麩胺酸鹽受體(mGluR)，其具有造成突觸功效微調之更多調節性作用。

麩胺酸鹽藉由與在本文中稱為鄰位(orthosteric)結合位點之受體的大胞外胺基末端結構域的結合來活化mGluR。此結合誘發受體中之構形改變，從而導致G蛋白及胞內信

號轉導路徑之活化。

mGluR2亞型經由Gai蛋白之活化與腺苷酸環化酶負性偶合，且其活化導致抑制突觸中之麩胺酸鹽釋放。在中樞神經系統(CNS)中，mGluR2受體主要富含於整個皮質、丘腦區、副嗅球、海馬組織、扁桃體、尾殼核及伏隔核中。

臨床試驗中展示活化mGluR2有效治療焦慮症。此外，展示在各種動物模型中活化mGluR2為有效的，因此表示治療精神分裂症、癲癇症、成癮/藥物依賴、帕金森氏症(Parkinson's disease)、疼痛、睡眠失調及亨廷頓氏症(Huntington's disease)之潛在新穎治療方法。

迄今為止，多數可獲得之靶向mGluR之藥理學工具為活化若干家族成員之鄰位配位體，因為其為麩胺酸鹽之結構類似物。

研發作用於mGluR之選擇性化合物的新途徑為識別經由別位機制起作用之化合物，其藉由與不同於高度保守之鄰位結合位點之位點結合來調節受體。

最近已出現mGluR之正向異位調節劑，其為提供此誘人替代之新穎藥理學實體。已描述作為mGluR2正向異位調節劑之各種實例。WO 2004/092135(NPS及Astra Zeneca)、WO 2004/018386、WO 2006/014918及WO 2006/015158(Merck)、WO 2001/56990(Eli Lilly)及WO 2006/030032(Addex及Janssen Pharmaceutica)分別描述作為mGluR2正向異位調節劑之苯基磺醯胺、苯乙酮、茛酮、吡啶基甲基、磺醯胺及吡啶酮衍生物。其中特定揭示之化合物均不與本

發明化合物結構上相關。

證明該等化合物自身不使受體活化。然而，其使受體能對麩胺酸鹽濃度產生最大反應，而自身誘發最小反應。突變分析已明確證明 mGluR2 正向異位調節劑之結合不在鄰位位點發生，而在位於受體之 7 個跨膜區內之別位位點發生。

動物資料表明 mGluR2 之正向異位調節劑在焦慮症及精神病模型中起類似於彼等以鄰位激動劑獲得之作用。據展示 mGluR2 之別位調節劑在恐懼強化型驚跳及在焦慮之應激性體溫升高模型中具有活性。此外，該等化合物經展示在氯胺酮或安非他命(amphetamine)誘發之移動加快的逆轉中有活性，及在精神分裂症之聽覺驚跳(acoustic startle)效應模型中安非他命誘發之前脈衝抑制之中斷的逆轉中有活性。(J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006, 318, 173-185 ; Psychopharmacology 2005, 179, 271-283)。

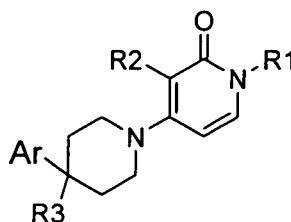
最近，動物研究進一步揭示代謝型麩胺酸鹽受體亞型 2 之選擇性正向異位調節劑聯苯-茛酮(BINA)阻斷精神病之迷幻藥物模型，其支持靶向 mGluR2 受體用於治療精神分裂症中麩胺酸鹽功能障礙的策略。(Mol. Pharmacol. 2007, 72, 477-484)。

正向異位調節劑能夠增強麩胺酸鹽反應，但其亦展示增強對鄰位 mGluR2 激動劑(諸如，LY379268 或 DCG-IV)之反應。此等資料提供治療上述涉及 mGluR2 之神經及精神疾病之另一新穎治療方法的證據，其將使用 mGluR2 之正向

異位調節劑與 mGluR2 之鄰位激動劑的組合。

【發明內容】

本發明係關於具有代謝型麩胺酸鹽受體 2 調節劑活性之化合物，該等化合物具有式 (I)：



(I)

及其立體化學異構形式，其中

R^1 為 C_{1-6} 烷基、或經下列取代基取代之 C_{1-3} 烷基： C_{3-7} 環烷基、苯基或經鹵基、三氟甲基或三氟甲氧基取代之苯基；

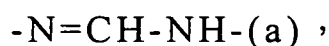
R^2 為鹵基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基或環丙基；

R^3 為氫、氟基、羥基、羥基 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷氧基、氟 C_{1-3} 烷基、氟 C_{1-3} 烷氧基或氰基；且

Ar 為未經取代之苯基、或經 n 個基團 R^4 取代之苯基，其中 n 為 1、2 或 3；

R^4 係選自由氫、鹵基、 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷基、多鹵基 C_{1-3} 烷基、氰基、羥基、胺基、羧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、多鹵基 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基羰基、單及二(C_{1-3} 烷基)胺基及嗎啉基組成之群；或

兩個鄰近 R^4 基團一起形成下式之二價基團：



-O-CH₂-CH₂-NH-(c)；或

鄰位之 R³ 及 R⁴ 基團一起形成下式之二價基團：

-CH₂-O-(d)，或

-O-CH₂-(e)；

及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

在一實施例中，本發明係關於式(I)之化合物或其立體化學異構形式，其中

R¹ 為 C₁₋₆ 烷基、或經下列取代基取代之 C₁₋₃ 烷基：C₃₋₇ 環烷基、苯基或經鹵基、三氟甲基或三氟甲氧基取代之苯基；

R² 為鹵基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基或環丙基；

R³ 為氫、氟基、羥基、羥基 C₁₋₃ 烷基、羥基 C₁₋₃ 烷氧基、氟 C₁₋₃ 烷基、氟 C₁₋₃ 烷氧基或氰基；且

Ar 為未經取代之苯基，或經 n 個基團 R⁴ 取代之苯基，其中 n 為 1、2 或 3；

R⁴ 係選自由氫、鹵基、C₁₋₃ 烷基、羥基 C₁₋₃ 烷基、多鹵基 C₁₋₃ 烷基、氰基、羥基、胺基、羧基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、多鹵基 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基羰基、單及二(C₁₋₃ 烷基)胺基及嗎啉基組成之群；或

兩個鄰近 R⁴ 基團一起形成下式之二價基團：

-N=CH-NH-(a)，

-CH=CH-NH-(b)，或

-O-CH₂-CH₂-NH-(c)；及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

在一實施例中，本發明係關於式(I)之化合物或其立體化

學異構形式，其中

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

R^2 為 氯、溴、環丙基或三氟甲基；

R^3 為 氫、氟或氰基；且

Ar 為 未經取代之苯基、或經鹵基、三氟甲基、嗎啉基或羥基 C_{1-3} 烷基取代之苯基；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在一實施例中，本發明係關於式(I)之化合物或其立體化學異構形式，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 氯；

R^3 為 氫或氟；且

Ar 為 未經取代之苯基、或經羥基 C_{1-3} 烷基取代之苯基；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在一實施例中，本發明係關於以下化合物：

3'-氯-1'-環丙基甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2H,1'H-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E1)或

1'-丁基-3'-氯-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2H,1'H-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E2)。

作為基團或基團之一部分的標記法 C_{1-3} 烷基定義具有 1 至 3 個碳原子之飽和直鏈或支鏈烴基，諸如甲基、乙基、1-丙基及 1-甲基乙基，例如，羥基 C_{1-3} 烷基(例如)定義羥基甲

基、2-羥基乙基、3-羥基丙基及1-羥基-1-甲基乙基。

作為基團或基團之一部分的標記法C₁₋₆烷基定義具有1至6個碳原子之飽和直鏈或支鏈烴基，諸如甲基、乙基、1-丙基、1-甲基乙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、3-甲基-1-丁基、1-戊基、1-己基及其類似物。

標記法C₃₋₇環烷基定義具有3至7個碳原子之飽和環狀烴基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

作為基團或基團之一部分的標記法鹵基或鹵素為氟、氯、溴、碘之總稱。

對於治療用途而言，式(I)化合物之鹽為彼等其中平衡離子為醫藥學上可接受者。然而，非醫藥學上可接受之酸及鹼之鹽亦可(例如)用於製備或純化醫藥學上可接受之化合物。不管是否為醫藥學上可接受的，所有鹽均包括於本發明之範圍內。

醫藥學上可接受之鹽經定義為包含式(I)化合物能夠形成之治療活性無毒酸加成鹽形式。該等鹽可藉由以適當酸(例如，無機酸，例如尤其鹽酸、氫溴酸之氫鹵酸；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、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環拉酸、水楊酸、對氨基水楊酸及雙羥酸)處理式(I)化合物之鹼形式來獲得。

相反地，該等鹽形式可藉由以適當鹼處理而轉化為游離鹼形式。

含有酸性部分之式(I)化合物亦可藉由以適當有機鹼及無機鹼處理而轉化為其治療活性無毒鹼鹽形式。適當鹼鹽形式包含(例如)銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽，尤其鋰、鈉、鉀、鎂及鈣鹽；有機鹼之鹽，例如苺星青黴素(benzathine)、*N*-甲基-D-還原葡糖胺、羥胺鹽及胺基酸之鹽，例如精胺酸及離胺酸之鹽。

相反地，該等鹽形式可藉由以適當酸處理而轉化為游離酸形式。

術語溶劑合物包含式(I)化合物能夠形成之溶劑加成形式以及其鹽形式。該溶劑加成形式之實例為(例如)水合物、醇化物及其類似物。

上文所用之術語"立體化學異構形式"定義式(I)化合物可具有之所有可能異構形式。除非另外提及或說明，化合物之化學命名表示所有可能的立體化學異構形式之混合物，該等混合物含有基本分子結構之所有非對映異構體及對映異構體。本發明亦涵蓋式(I)化合物及其鹽及溶劑合物之個別異構形式之每一者，其大體上游離，亦即與其他異構體之結合低於10%，較佳低於5%，尤其低於2%且最佳低於1%。因此，當式(I)化合物指定為(例如)(R)，此意謂化合物大體上不含(S)異構體。立體中心可具有R-或S-構型；二價環狀(部分)飽和基團上之取代可具有順式或反式構型。

根據CAS命名慣例，當化合物中存在兩個已知絕對構型之立體中心時，向最低編號之對掌中心、參照中心指定R或S描述符(基於Cahn-Ingold-Prelog順序規則)。第二立體

中心之構型使用相對描述符 $[R^*, R^*]$ 或 $[R^*, S^*]$ 表示，其中 R^* 總是指定為參照中心且 $[R^*, R^*]$ 表示具有相同對掌性之中心，且 $[R^*, S^*]$ 表示不同對掌性之中心。舉例而言，若化合物中最低編號之對掌中心具有 S 構型，且第二中心為 R ，則立體描述符將指定為 $S-[R^*, S^*]$ 。若使用" α "及" β "，則具有最低環編號之環系統中不對稱碳原子上最優先取代基之位置總是任意地在環系統所決定之平面的" α "位置。環系統中其他不對稱碳原子上之最優先取代基的位置(式(I)化合物中之氫原子)相對於參照原子上最優先取代基之位置，若在由環系統決定之平面同側則命名為" α "，或若在由環系統決定之平面的另一側則命名為" β "。

在本申請案之構架中，尤其當相對於式(I)化合物提及之元素包含此元素之所有同位素及同位素混合物，該等同位素或同位素混合物為天然存在的或合成製造的，為天然富含的或為同位素富集形式。放射性標記之式(I)化合物可包含選自 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及 ^{82}Br 之群的放射性同位素。較佳地，放射性同位素係選自 ^3H 、 ^{11}C 及 ^{18}F 之群。

製備

本發明化合物一般可藉由各自為熟習此項技術者已知之一連串步驟製備。詳言之，化合物可根據以下合成方法製備。

式(I)化合物可以對映異構體之外消旋混合物形式合成，其可根據此項技術中已知之拆分程序彼此分離。式(I)之外

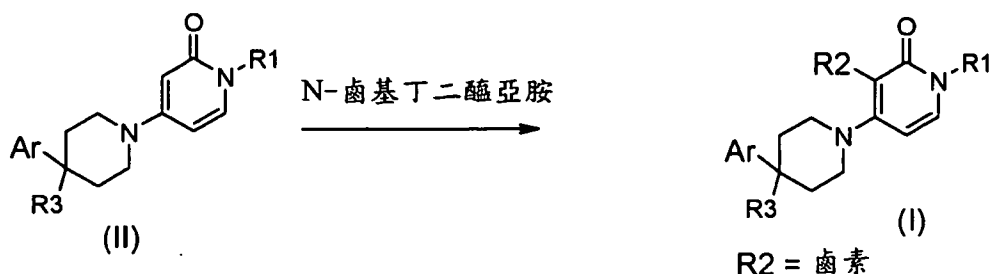
消旋化合物可藉由與合適對掌性酸反應轉化為相應非對映異構鹽形式。該等非對映異構鹽形式隨後藉由(例如)選擇性或分步結晶來分離且對映異構體藉由鹼自其釋放。分離式(I)化合物之對映異構形式的替代方式涉及使用對掌性固定相之液相層析法。該純立體化學異構形式亦可由適當起始材料之相應純立體化學異構形式產生，其限制條件為反應立體特異性發生。

A.最終化合物之製備

實驗程序 1

在 R^2 為鹵素之狀況下，式(I)化合物可藉由根據反應流程(1)使式(II)中間物與 N -鹵基丁二醯亞胺試劑(諸如 N -氯丁二醯亞胺、 N -溴丁二醯亞胺或 N -碘丁二醯亞胺)反應來製備。此反應係在合適反應惰性及非質子性溶劑(諸如，二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)中進行，將反應混合物在合適溫度(通常室溫)下攪拌歷時所要時間(一般1小時)以完成反應。在反應流程(1)中， R^2 為鹵素且所有其他變數如式(I)中所定義。

反應流程 1

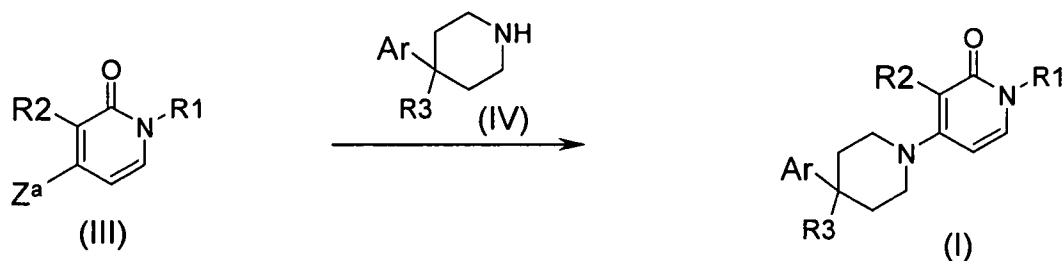


實驗程序 2

或者，式(I)化合物可藉由使式(III)中間物與式(IV)中間

物(其可為市售的或可藉由任何熟習此項技術者熟知的程序合成)根據反應流程(2)反應來製備。此反應係在合適反應惰性溶劑(諸如，甲苯)中，在合適鹼(諸如，第三丁醇鈉)、基於金屬之催化劑(特定言之，鈀催化劑，諸如乙酸鈀(II))及合適配位體(諸如，[1,1'-聯萘]-2,2'-二基雙[二苯膦](BINAP)存在下，在密封試管中加熱歷時使反應完成之合適時間(例如，在100°C下歷時16小時)進行。在反應流程(2)中，Z^a為適於與胺進行Pd介導之偶合的基團，例如鹵素或三氟甲磺酸鹽。所有其他變數如式(I)中所定義。

反應流程 2



該等式 (II) 及式 (III) 之中間物可根據反應流程 (3) 至 (11)(見下文)製備。最終化合物中存在之不同官能基向式 (I) 之其他官能基之轉換可藉由熟習此項技術者熟知的合成方法進行。

此外，式 (I) 化合物可由熟練技術人員使用此項技術已知之程序藉由進一步修飾式 (I) 化合物來製備：

- 在加熱條件下，使用合適鹼(諸如氫化鈉)，在合適反應惰性溶劑(諸如，1,2-二甲氧基乙烷或或二甲基甲醯胺)中以合適烷基化劑(諸如甲苯磺酸 2-氟乙酯)使式 (I) 化合物烷基化，該等化合物在其結構中含有一或多個羥基取

代基。

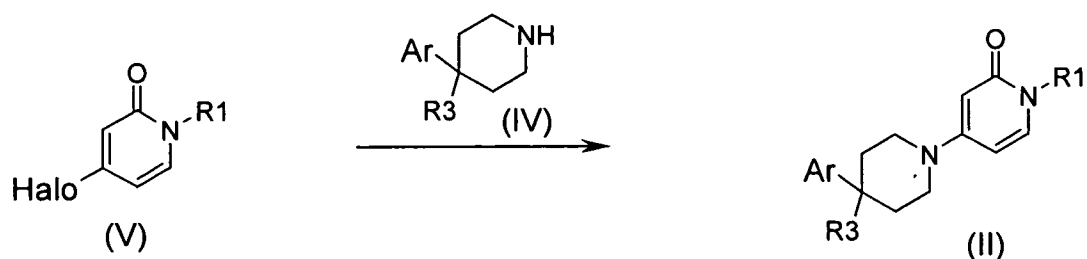
- 以合適氟化劑(諸如(二乙基胺基)三氟化硫)使式(I)化合物氟化，該等化合物在其結構中含有一或多個羥基取代基。此反應可在合適反應惰性溶劑(諸如，二氯甲烷)中，在適度低溫(諸如，在 -78°C 至 30°C 範圍內之溫度)下進行(例如)0.5至12小時之時間。
- 使式(I)化合物(在其結構中含有一或多個羥基取代基)與醇衍生物藉由使用合適偶合系統(諸如，偶氮二甲酸二第三丁酯/三苯膦)在加熱條件下反應。

B. 中間物之製備

實驗程序 3

式(II)中間物可藉由使式(V)中間物與式(IV)中間物根據反應流程(3)反應來製備。此反應係在合適反應惰性溶劑(諸如，甲苯)中，在合適鹼(諸如，第三丁醇鈉)、基於金屬之催化劑(特定言之，鈀催化劑，諸如乙酸鈀(II))及合適配位體(諸如，[1,1'-聯萘]-2,2'-二基雙[二苯膦](BINAP)存在下，在密封試管中加熱歷時使反應完成之合適時間(例如，在 100°C 下歷時16小時)進行。在反應流程(3)中，所有變數如式(I)中所定義。

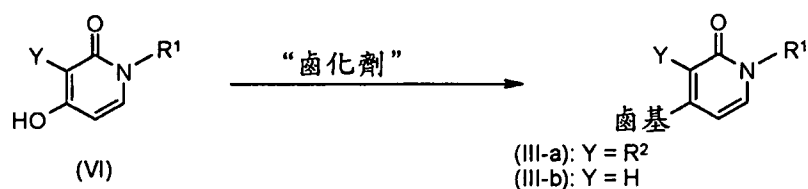
反應流程 3



實驗程序 4

式(III-a)與(III-b)中間物可藉由使式(VI)中間物(其中Y為H或 R^2 (如式I中所定義))與合適鹵化劑(諸如, 氧溴化磷)反應來製備。此反應可在合適反應惰性溶劑(諸如, DMF)中, 在適度高溫(諸如, 110°C)下歷時可完成反應之合適時期(例如, 1小時)進行。在反應流程(4)中, 變數 R^1 如式(I)中所定義。

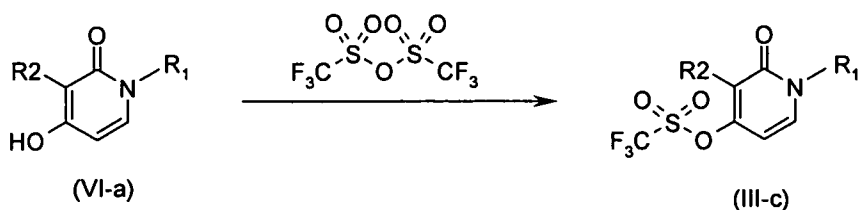
反應流程 4



實驗程序 5

式(III-c)之中間物可藉由使式(VI-a)中間物與三氟甲磺酸酐(亦稱為, 三氟甲烷磺酸酐)反應來製備。反應可在合適反應惰性溶劑(諸如, 二氯甲烷)中, 在鹼(諸如, 吡啶)存在下, 在低溫(諸如, -78°C)下進行。在反應流程(5)中, 所有變數如式(I)中所定義。

反應流程 5

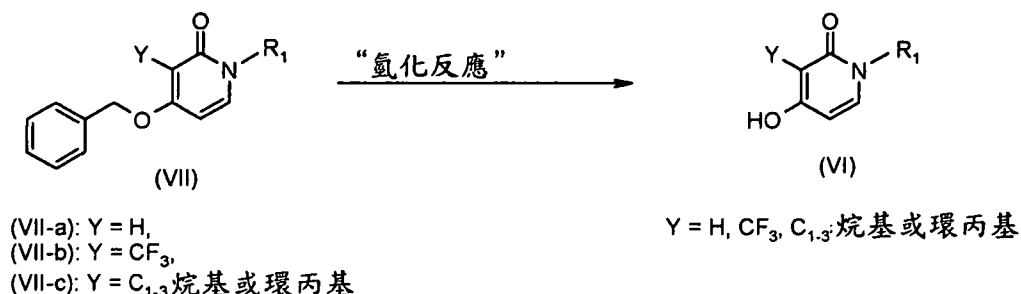


實驗程序 6

式(VI)中間物可藉由使式(VII-a、VII-b或VII-c)中間物在合適反應惰性溶劑(諸如, 乙醇)中在催化劑(諸如, 活性

炭上10%鈀)存在下氫解歷時確保完成反應之時期(通常在室溫及1個氫氣大氣壓下歷時2小時)來製備。在反應流程(6)中，變數 R^1 如式(I)中所定義。

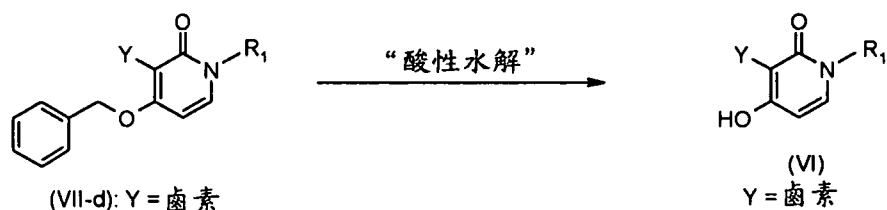
反應流程 6



實驗程序 7

或者，式(VI)中間物(其中 $Y = \text{鹵素}$)可藉由使式(VII-d)中間物在乙酸與氫溴酸之混合物中反應，且將混合物在一定溫度下加熱歷時使反應完成所需之時間(通常在微波照射下在 $130^\circ C$ 下歷時30分鐘)來製備。在反應流程(7)中，變數 R^1 如式(I)中所定義。

反應流程 7

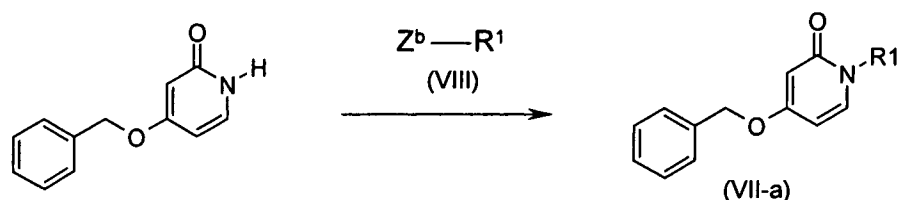


實驗程序 8

式(VII-a)中間物可藉由此項技術已知程序，藉由使用鹼(諸如， K_2CO_3)及視情況之碘鹽(諸如， KI)在惰性溶劑(諸如，乙腈或DMF)中在適度高溫(諸如， $80-120^\circ C$)下使市售4-苯甲氧基-1H-吡啶-2-酮化物與市售之式(VIII)烷基化劑

(其中 Z^b 為合適離去基)反應歷時允許完成反應之時期(例如, 16小時)來製備。在反應流程(8)中, 變數 R^1 如式(I)中定義且 Z^b 為合適離去基(諸如, 鹵素)。

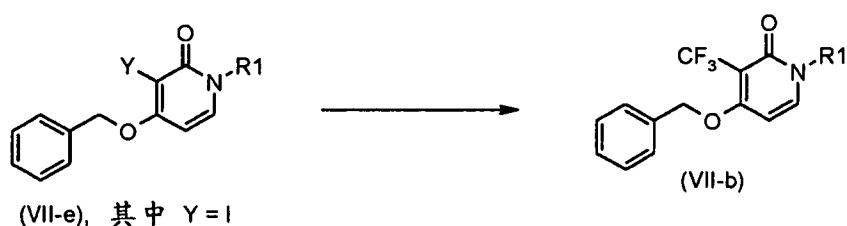
反應流程 8



實驗程序 9

式(VII-b)中間物可藉由使式(VII-e)中間物(其中 Y 為碘)與市售 2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯在合適反應惰性溶劑(諸如, DMF)中在合適銅鹽(諸如, 碘化亞銅(I))存在下加熱歷時使反應完成之合適時期(例如, 在 100°C 下歷時 5 小時)進行反應來製備。在反應流程(9)中, 變數 R^1 如式(I)中所定義。

反應流程 9

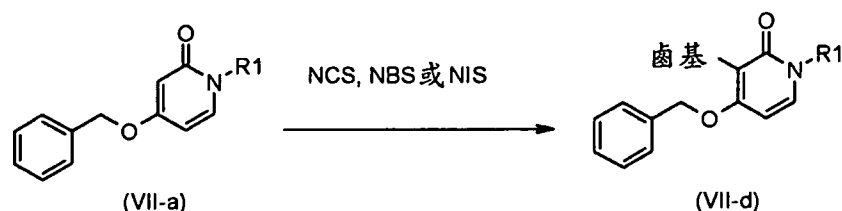


實驗程序 10

式(VII-d)中間物可藉由使式(VII-a)中間物與市售 *N*-鹵基丁二醯亞胺(諸如, *N*-氯-(NCS)、*N*-溴-(NBS)或 *N*-碘丁二醯亞胺(NIS))在合適反應惰性溶劑(諸如, DMF、二氯甲烷或乙酸)中通常在室溫下反應 1 至 24 小時來製備。在反應流

程(10)中，變數 R^1 如式(I)中所定義。

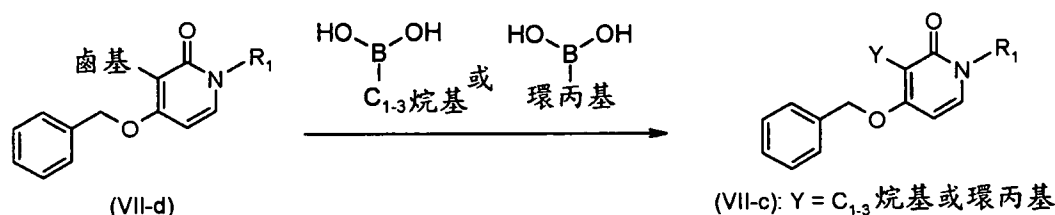
反應流程 10



實驗程序 11

式(VII-c)中間物可藉由使式(VII-d)中間物與 C_{1-3} 烷基-或環丙基-硼酸衍生物(諸如，環丙基-硼酸或甲基-硼酸)在合適反應惰性溶劑(諸如，1,4-二噁烷)中，在合適鈀催化劑-錯合物(諸如，[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]-二氯鈀(II)-DCM錯合物存在下且在合適鹼(諸如，碳酸氫鈉)存在下在微波照射下加熱歷時使反應完成之合適時期(例如在175°C下歷時20分鐘)進行反應來製備。在反應流程(11)中，變數 R^1 如式(I)中所定義。

反應流程 11

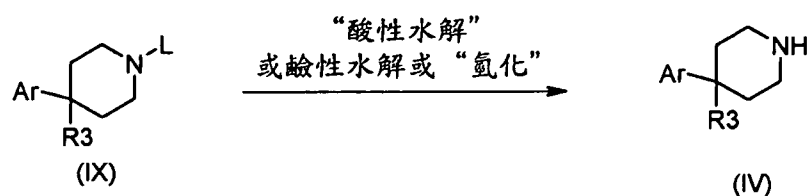


實驗程序 12

式(IV)中間物可藉由應用此項技術中已知之程序，根據反應流程(12)將式(IX)中間物(其中，L為吡啶衍生物之氮原子的合適保護基，諸如，第三丁氧羰基、乙氧羰基、苯甲氧羰基、苯甲基及甲基)中之吡啶氮去保護來製備。在

反應流程(12)中，所有變數如式(I)中所定義。

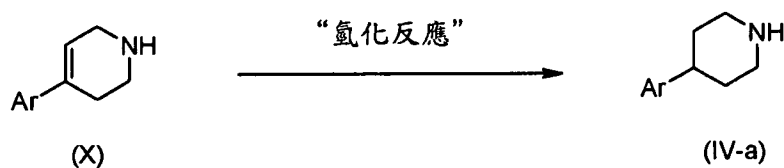
反應流程(12)



實驗程序 13

式(IV-a)中間物可藉由應用此項技術中已知程序，根據反應流程(13)使式(X)中間物氫化反應來製備。在反應流程(13)中，Ar如式(I)中所定義。

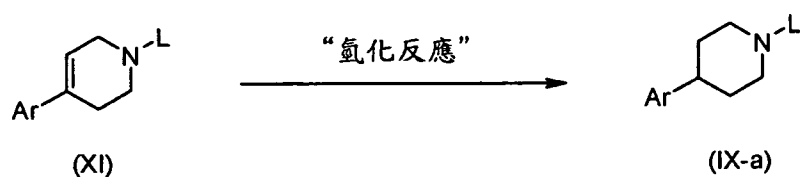
反應流程(13)



實驗程序 14

式(IX-a)中間物可藉由應用此項技術中已知之程序，根據反應流程(14)使式(XI)中間物(其中，L為四氫吡啶衍生物之氮原子的合適保護基，諸如，第三丁氧羰基、乙氧羰基、苯甲氧羰基、苯甲基及甲基)氫化反應來製備。在反應流程(14)中，Ar如式(I)中所定義。

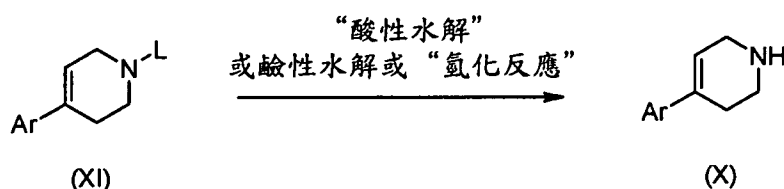
反應流程(14)



實驗程序 15

式(X)中間物可藉由應用此項技術中已知之程序，根據反應流程(15)將式(XI)中間物(其中，L為四氫吡啶衍生物之氮原子的合適保護基，諸如，第三丁氧羰基、乙氧羰基、苯甲氧羰基、苯甲基及甲基)中之四氫吡啶氮去保護來製備。在反應流程(15)中，Ar如式(I)中所定義。

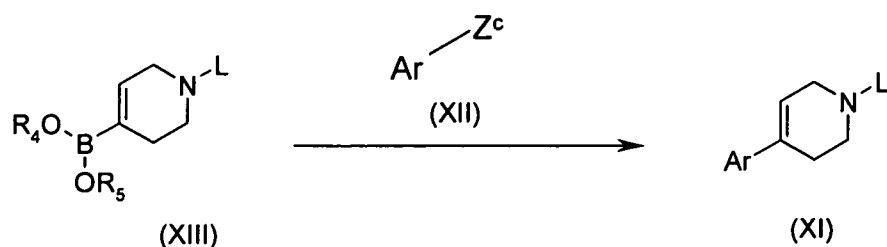
反應流程(15)



實驗程序 16

式(XI)中間物可藉由使式(XII)中間物與式(XIII)中間物根據反應流程(16)反應來製備。反應可在合適反應惰性溶劑(諸如，1,4-二噁烷)或惰性溶劑混合物(諸如，1,4-二噁烷/DMF)中，在合適鹼(諸如， NaHCO_3 或 Na_2CO_3 水溶液)、合適催化劑(諸如，Pd-錯合物催化劑，諸如， $\text{Pd(PPh}_3)_4$)存在下在加熱條件(諸如，在微波照射下在 150°C 下加熱反應混合物)下進行(例如)10分鐘。在反應流程(16)中，所有變數如式(I)中所定義； Z° 為適於與酮酸或酮酸酯之Pd介導之耦合的基團，諸如鹵基或三氟甲磺酸酯基；L為四氫吡啶衍生物之氮原子的合適保護基，諸如第三丁氧羰基、乙氧羰基、苯甲氧羰基、苯甲基及甲基，且 R_4 及 R_5 為氫或 C_{1-4} 烷基，或可一起形成(例如)式 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 之二價基團。

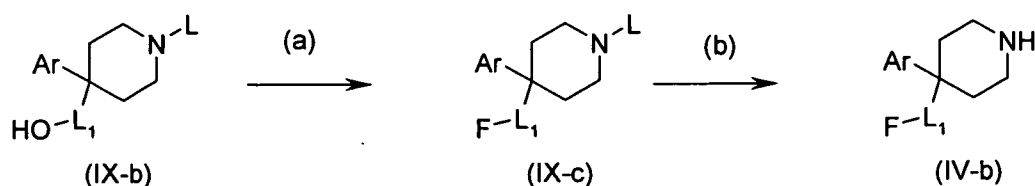
反應流程(16)



實驗程序 17

式(IV)中間物(其中，R₃表示氟或經氟取代之C₁₋₃烷基，該R₃由-L₁-F表示，其中L₁表示C₁₋₃烷基或共價鍵，且該等中間物係由式(IV-b)表示)可藉由此項技術之已知程序，根據反應流程(17)步驟(a)藉由使式(IX-b)中間物(其中，L為哌啶部分之氮原子的合適保護基，諸如第三丁氧羰基、乙氧羰基、苯甲氧羰基、苯甲基及甲基)與合適氟化劑(諸如，(二乙基胺基)三氟化硫)反應，產生式(IX-c)中間物來製備。反應可在合適反應惰性溶劑(諸如，二氯甲烷)中進行。反應可在適度低溫(諸如，在-78℃至30℃範圍內之溫度)下進行(例如)0.5至12小時。式(IX-c)之所得中間物可隨後根據反應流程(17)步驟(b)，藉由應用此項技術之已知程序(諸如，上文實驗程序15中所述之彼等)將哌啶氮去保護來轉換為式(IV-b)中間物。在反應流程(17)中，Ar如式(I)中所定義。

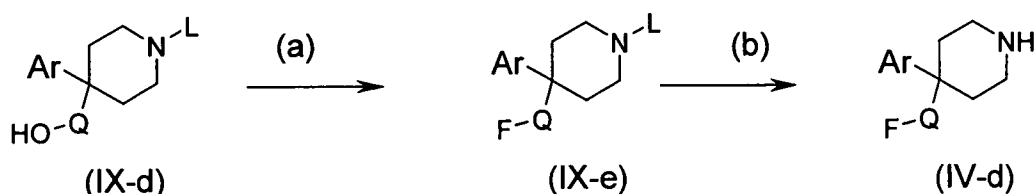
反應流程 (17)



實驗程序 18

式(IV)中間物(其中 R_3 表示經氟取代之 C_{1-3} 烷氧基，該 C_{1-3} 烷氧基由Q表示，該 R_3 由-Q-F表示，且該等中間物由式(IV-d)表示)可藉由此項技術之已知程序，根據反應流程(18)步驟(a)藉由使經羥基取代之式(IX-d)中間物(其中L為哌啶部分之氮原子的合適保護基，諸如第三丁氧羰基、乙氧羰基、苯甲氧羰基、苯甲基及甲基)與合適氟化劑(諸如，(二乙基胺基)三氟化硫)反應，產生式(IX-e)中間物來製備。反應可在合適反應惰性溶劑(諸如，二氯甲烷)中在適度低溫(諸如，在 -78°C 至 30°C 範圍內之溫度)下進行(例如)0.5至12小時之時間。式(IX-e)之中間物可隨後根據反應流程(18)步驟(b)，藉由應用此項技術之已知程序(諸如，上文實驗程序17中所述之彼等)將哌啶氮去保護來轉換為式(IV-d)中間物。在反應流程(18)中，Ar如式(I)中所定義。

反應流程(18)

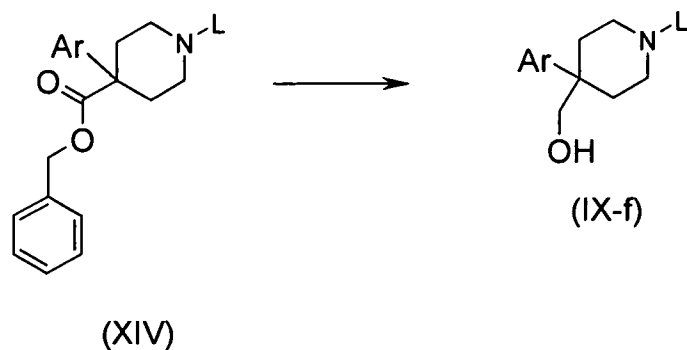


實驗程序 19

式(IX-b)中間物(其中L1表示 CH_2 該等中間物由式(IX-f)表示)可藉由使式(XIV)中間物(其中L為哌啶部分之氮原子的合適保護基，諸如第三丁氧羰基、乙氧羰基、苯甲氧羰基、苯甲基及甲基)與合適還原劑(諸如，氫化鋰鋁)根據反應流程(19)反應來製備。反應可在合適溶劑(諸如，四氫呋

喃)中在適度低溫(諸如，自 -20°C)下進行。在反應流程(19)中，Ar如式(I)中所定義。

反應流程(19)



式(VIII)、(IX-b)、(IX-d)、(XII)、(XIII)及XIV之起始材料為市售的或可根據彼等熟習此項技術者一般已知的習知反應程序來製備。

藥理學

本發明所提供之化合物為代謝型麩胺酸鹽受體之正向異位調節劑，詳言之，其為mGluR2之正向異位調節劑。本發明化合物看似不與麩胺酸鹽識別位點、鄰位配位體位點結合，而與受體之7個跨膜區內的別位位點結合。在麩胺酸鹽或mGluR2激動劑存在下，本發明化合物增加mGluR2反應。預期本發明所提供之化合物藉助於其增加該等受體對麩胺酸鹽或mGluR2激動劑之反應及增強受體反應之能力而對mGluR2具有效應。因此，本發明係關於用作藥品之本發明化合物，以及本發明化合物或本發明醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療或預防，尤其治療哺乳動物(包括人類)之病況的藥物，其治療或預防受到mGluR2之別位調節劑，尤其其正向異位調節劑之神經調節作用的影

響或促進。本發明亦係關於本發明化合物或本發明醫藥組合物，其係用於製造用以治療或預防，尤其治療哺乳動物(包括人類)之病況的藥物，其治療或預防受到mGluR2之別位調節劑，尤其其正向異位調節劑之神經調節作用的影響或促進。本發明亦係關於本發明化合物或本發明醫藥組合物，其係用於治療或預防，尤其治療哺乳動物(包括人類)之病況，其治療或預防受到mGluR2之別位調節劑，尤其其正向異位調節劑之神經調節作用的影響或促進。

本發明亦係關於本發明化合物或本發明醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療、預防、改善、控制或減輕哺乳動物(包括人類)之與麩胺酸鹽功能障礙有關的各種神經及精神病症風險的藥物，其治療或預防受到mGluR2正向異位調節劑之神經調節作用的影響或促進。

當據稱本發明係關於本發明化合物或組合物用於製造用以(例如)治療哺乳動物之藥物的用途時，應理解該用途在某些權限內欲解釋為(例如)治療哺乳動物之方法，包含向需要(例如)該治療之哺乳動物投與有效量之本發明化合物或組合物。

詳言之，與麩胺酸鹽功能障礙有關之神經及精神病症包括以下病況或疾病中之一或多者：急性神經及精神病症，諸如心臟旁路手術及移植後之大腦缺陷、中風、大腦缺血、脊髓損傷、頭部外傷、圍產期缺氧、心跳驟停、低血糖神經元損傷、癡呆(包括AIDS誘發之癡呆)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's

Chorea)、肌肉萎縮性側索硬化、眼部損傷、視網膜病、認知障礙、特發性及藥物誘發之帕金森氏症(Parkinson's disease)、肌肉痙攣及與肌肉強直有關之病症(包括震顫、癲癇症、抽搐)、偏頭痛(包括，偏頭痛性頭痛)、尿失禁、物質耐受、物質戒斷(包括諸如鴉片劑、菸鹼、煙草產品、酒精、苯并二氮呋、古柯鹼、鎮靜劑、安眠藥等之物質)、精神病、精神分裂症、焦慮(包括一般焦慮症、恐慌症及強迫症)、情緒障礙(包括抑鬱、躁症、雙極症)、三叉神經痛、聽力損失、耳鳴、眼睛黃斑變性、嘔吐、腦水腫、疼痛(包括急性及慢性狀態、劇痛、難治癒性疼痛、神經痛及外傷後疼痛)、遲發性運動障礙、睡眠失調(包括睡眠發作)、注意力缺陷/過動症及行為障礙。

詳言之，該病況或疾病為選自焦慮症、精神病症、人格障礙、物質關聯性病症、飲食障礙、情緒障礙、偏頭痛、癲癇症或抽搐症、兒童期病症、認知障礙、神經退化、神經毒性及局部缺血之群的中樞神經系統病症。

較佳地，中樞神經系統病症為選自空曠恐懼症、泛焦慮症(GAD)、強迫症(OCD)、恐慌症、創傷後症候群(PTSD)、社交恐懼症及其他恐懼症之群的焦慮症。

較佳地，中樞神經系統病症為選自精神分裂症、妄想症、分裂情感性精神障礙、類精神分裂症精神障礙及物質誘發之精神病症之群的精神病症。

較佳地，中樞神經系統病症為選自強迫性人格障礙及精神分裂症、分裂型障礙之群的人格障礙。

較佳地，中樞神經系統病症為選自酒精濫用、酒精依賴、酒精戒斷、酒精戒斷性譫妄、酒精誘發之精神病症、安非他命依賴、安非他命戒斷、古柯鹼依賴、古柯鹼戒斷、菸鹼依賴、菸鹼戒斷、類鴉片依賴及類鴉片戒斷之群的物質關聯性病症。

較佳地，中樞神經系統病症為選自神經性厭食症及神經性貪食症之群的飲食障礙。

較佳地，中樞神經系統病症為選自雙極症(I及II)、循環情感性精神障礙、抑鬱、低落性情感疾患重性抑鬱症及物質誘發之情緒障礙之群的情緒障礙。

較佳地，中樞神經系統病症為偏頭痛。

較佳地，中樞神經系統病症為選自全身性非驚厥性癲癇、全身性驚厥性癲癇、失神性癲癇持續狀態、大癲癇持續狀態、伴隨或不伴隨意識缺損之部分性癲癇、嬰兒痙攣症、部分性癲癇持續狀態及其他形式之癲癇之群的癲癇症或抽搐症。

較佳地，中樞神經系統病症為注意力缺陷/過動症。

較佳地，中樞神經系統病症為選自譫妄、物質誘發之持續譫妄、癡呆、HIV疾病引起之癡呆、亨廷頓氏症引發之癡呆、帕金森氏症引發之癡呆、阿茲海默氏型癡呆、物質誘發之持續性癡呆及輕度認知缺損之群的認知障礙。

在上文提及之病症中，焦慮、精神分裂症、偏頭痛、抑鬱及癲癇症之治療尤其重要。

目前，Diagnostic & Statistical Manual of Mental

Disorders (DSM-IV) of the American Psychiatric Association之第4版提供用於識別本文所述之病症的診斷工具。熟習此項技術者將認識存在本文所述之神經及精神病症的替代命名、疾病分類及分類系統，且此等系統隨著醫學及科學之進程而進展。

因為該等 mGluR2 之正向異位調節劑(包括式(I)化合物)增強 mGluR2 對麩胺酸鹽之反應，所以本發明方法利用內源性麩胺酸鹽為有利的。

因為 mGluR2 之正向異位調節劑(包括式(I)化合物)增強 mGluR2 對激動劑之反應，所以應瞭解本發明擴展至治療與麩胺酸鹽功能障礙有關之神經及精神病症，其係藉由投與有效量之 mGluR2 的正向異位調節劑(包括式(I)化合物)以及 mGluR2 激動劑進行。

本發明化合物可與一或多種其他藥物組合用於治療、預防、控制、改善或減輕式(I)化合物或其他藥物可具有效用之疾病或病況的風險，其中藥物在一起之組合比任何單獨藥物安全或有效。

醫藥組合物

本發明亦係關於醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑及作為活性成份的治療有效量之本發明化合物，尤其式(I)化合物，其醫藥學上可接受之鹽、其溶劑合物或其立體化學異構形式。

本發明化合物(尤其式(I)化合物)、其醫藥學上可接受之鹽、其溶劑合物及立體化學異構形式，或其任何子群或組

合可經調配為各種用於投與目的之醫藥形式。可引用一般用於全身投與藥物之所有組合物作為適當組合物。

為製備本發明之醫藥組合物，作為活性成份的視情況為鹽形式之有效量之特定化合物與醫藥學上可接受載劑或稀釋劑密切摻雜組合，該載劑或稀釋劑可視投與所需之製劑形式採取多種形式。適於(尤其)口服、經直腸、經皮、非經腸注射或藉由吸入投與之單一劑型的此等醫藥組合物為合需要的。舉例而言，在製備口服劑型之組合物時，可採用任何之一般醫藥媒劑，例如就口服液體製劑(諸如，懸浮液、糖漿、酏劑、乳劑及溶液)而言，可採用諸如水、乙二醇、油類、醇類及其類似物；或就散劑、丸劑、膠囊及錠劑而言，可採用固體載劑，諸如澱粉、糖、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及其類似物。因為易於投與，所以口服投與為較佳的，且錠劑及膠囊呈現最有利之口服單位劑型，在此狀況下明顯採用固體醫藥載劑。對於非經腸道的組合物而言，儘管為幫助溶解可包括其他成份，但載劑一般將包含至少大部分的無菌水。舉例而言，可製備可注射溶液，其中載劑包含生理食鹽水溶液，葡萄糖溶液或生理食鹽水與葡萄糖溶液的混合物。亦可製備可注射懸浮液，在該狀況下可採用適當液體載劑、懸浮劑及其類似物。亦包括固體形式製劑，意欲將其在即將使用前轉化為液體形式製劑。在適於經皮投與之組合物中，載劑視情況包含滲透增強劑及/或合適的濕潤劑，其視情況與微量比例的任何種類之合適添加劑組合，該等添加劑不對

皮膚誘發顯著不利影響。該等添加劑可有助於對皮膚之投藥且/或可幫助製備所要組合物。此等組合物可以多種方式投與，例如作為經皮貼片、點劑(spot-on)、軟膏。

將前述醫藥組合物調配為單位劑型以便於投與及劑量均一性尤其有利。如本文所用之單位劑型係指適用作單一劑量之實體上分離之單位，各單位含有與所要醫藥載劑締合之經計算以產生所要治療作用的預定量之活性成份。該等單位劑型之實例為錠劑(包括截痕錠劑或包衣錠劑)、膠囊、丸劑、散劑封包、糯米紙囊劑、栓劑、可注射溶液或懸浮液及其類似物，及其隔離多倍型。

如彼等熟習此項技術者所熟知，投與之確切劑量及頻率視所用特定式(I)化合物、所治療之特定病況、所治療病況之嚴重性、特定患者之年齡、體重、性別、病症程度及一般身體狀況以及個體可服用之其他藥物而定。此外，該有效每日量顯然可視所治療個體之反應及/或視開出本發明化合物之醫師的評估而減少或增加。

視投藥模式而定，醫藥組合物將包含0.05至99重量%，較佳0.1至70重量%，更佳0.1至50重量%活性成份，及1至99.95重量%，較佳30至99.9重量%，更佳50至99.9重量%醫藥學上可接受之載劑，所有百分比係以組合物之總重量計。

如已提及，本發明亦係關於包含本發明之化合物及一或多種其他藥物的醫藥組合物，其係用於治療、預防、控制、改善或減輕式(I)化合物或其他藥物可具有效用之疾病

或病況的風險，且係關於該組合物用於製造藥物的用途。本發明亦係關於本發明化合物與 mGluR2 鄰位激動劑之組合。本發明亦係關於用作藥品之該組合。本發明亦係關於包含 (a) 本發明之化合物，其醫藥學上可接受之鹽或其溶劑合物，及 (b) mGluR2 鄰位激動劑之產品，其係以組合製劑形式同時、單獨或相繼用於治療或預防哺乳動物(包括人類)之病況，其治療或預防受到 mGluR2 別位調節劑，尤其正向 mGluR2 別位調節劑之神經調節作用的影響或促進。該組合或產品之不同藥物可在單一製劑中與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑組合，或其各自可與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑一起以分開製劑形式存在。

【實施方式】

以下實例意欲說明(但不限制)本發明之範疇。

化學

以下實例中說明用於製備本發明化合物之若干方法。除非另外註明，否則所有起始材料係購自供應商且無需進一步純化即使用。

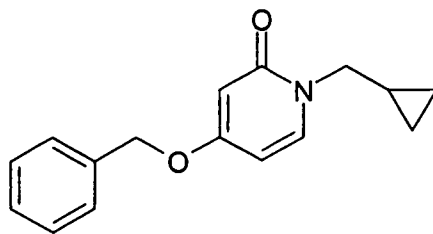
下文中，"THF" 意謂四氫呋喃；"DMF" 意謂 *N,N*-二甲基甲醯胺；"EtOAc" 意謂乙酸乙酯；"DCM" 意謂二氯甲烷；"DME" 意謂 1,2-二甲氧基乙烷；"DCE" 意謂 1,2-二氯乙烷；"DIPE" 意謂二異丙醚；"DMSO" 意謂二甲亞砜；"BINAP" 意謂 [1,1'-聯萘]-2,2'-二基雙[二苯膦]；"DBU" 意謂 1,8-二氮-7-雙環[5.4.0]十一烯；Xantphos 意謂 (9,9-二甲基-9*H*-二苯并呌喃-4,5-二基)雙[二苯膦]；MeOH 意謂甲醇；"q.s." 意

謂足量；"M.P."意謂熔點。

在單模式反應器：Initiator™ Sixty EXP微波反應器 (Biotage AB)，或多模式反應器：MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.)中進行微波輔助反應。

描述 1

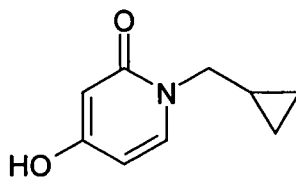
4-苯甲氧基-1-環丙基甲基-1*H*-吡啶-2-酮化物 (D1)



向4-苯甲氧基-1*H*-吡啶-2-酮化物 (5.0 g, 24.84 mmol)於乙腈 (200 ml)中之溶液中添加溴甲基-環丙烷 (3.68 g, 27.33 mmol)及碳酸鉀 (10.3 g, 74.52 mmol)，且將混合物在回流下加熱16小時。將反應混合物經矽藻土過濾且真空濃縮。接著將粗殘餘物以乙醚濕磨得到呈白色固體之純 **D1** (6.32 g, 98%)。

描述 2

1-環丙基甲基-4-羥基-1*H*-吡啶-2-酮化物 (D2)

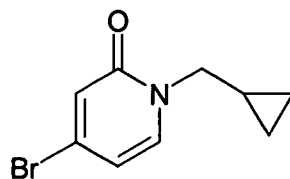


在氫氣氣氛下將中間物 **D1** (2.0 g, 7.83 mmol)與催化量之10%鈀/活性炭在乙醇 (300 ml)中之混合物攪拌2小時。將混合物經由矽藻土過濾且將溶劑真空蒸發以產生中間物

D2(1.3 g, 100%), 其未經進一步純化即使用。

描述 3

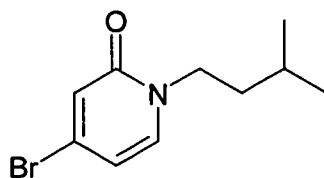
4-溴-1-環丙基甲基-1*H*-吡啶-2-酮化物 (**D3**)



向中間物 **D2**(1.42 g, 8.6 mmol)於 DMF(140 ml)中之溶液中添加氧溴化磷(5.4 g, 18.9 mmol)且將混合物在 110°C 下加熱 1 小時。在冰浴中冷卻後，使溶液在水與 EtOAc 之間分溶。以 EtOAc 萃取 3 次後，將經合併之有機溶離份乾燥 (Na₂SO₄)且將溶劑真空蒸發。將粗產物藉由管柱層析法(矽膠；DCM 作為溶離劑)純化。收集所要溶離份且真空蒸發產生中間物 **D3**(1.82 g, 93%)。

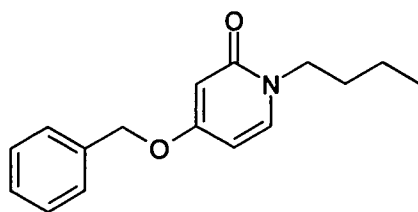
描述 7

4-溴-1-(3-甲基丁基)-1*H*-吡啶-2-酮化物 (**D7**)



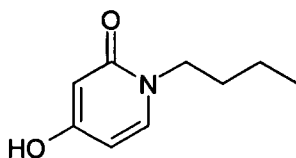
根據針對 **D3**之合成所實施之相同程序使用 4-羥基-1-(3-甲基丁基)-1*H*-吡啶-2-酮化物作為起始材料製備中間物 **D7**，4-羥基-1-(3-甲基丁基)-1*H*-吡啶-2-酮化物係藉由針對中間物 **D2**之合成所用之相同方法藉由使 4-苯甲氧基-1*H*-吡啶-2-酮化物與 1-溴-3-甲基丁烷反應來製備。

描述 4

4-苯甲氧基-1-丁基-1*H*-吡啶-2-酮化物(D4)

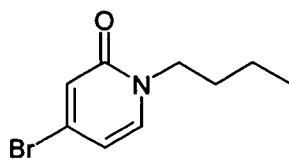
向4-苯甲氧基-1*H*-吡啶-2-酮化物(5.0 g, 24.84 mmol)於乙腈(200 ml)中之溶液中添加1-溴丁烷(3.75 g, 27.33 mmol)及碳酸鉀(10.3 g, 74.52 mmol), 且將混合物在回流下加熱16小時。將反應混合物經矽藻土過濾且真空濃縮。接著將粗殘餘物用乙醚濕磨以產生呈白色固體之純D4(6.26 g, 98%)。

描述5

1-丁基-4-羥基-1*H*-吡啶-2-酮化物(D5)

在氫氣氣氛下將中間物D4(2.01 g, 7.83 mmol)與催化量之10%鈀/活性炭在乙醇(300 ml)中之混合物攪拌2小時。將混合物經矽藻土過濾且將溶劑真空蒸發以產生中間物D5(1.3 g, 100%), 其未經進一步純化即使用。

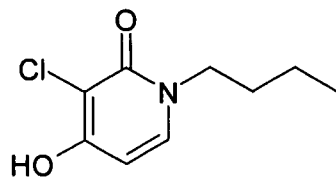
描述6

4-溴-1-丁基-1*H*-吡啶-2-酮化物(D6)

向中間物 **D5** (1.44 g, 8.6 mmol) 於 DMF (140 ml) 中之溶液中添加氧溴化磷 (5.4 g, 18.9 mmol) 且將混合物在 110°C 下加熱 1 小時。在冰浴中冷卻後，使溶液在水與 EtOAc 之間分溶。以 EtOAc 萃取 3 次後，將經合併之有機溶離份乾燥 (Na_2SO_4) 且將溶劑真空蒸發。將粗產物藉由管柱層析法 (矽膠；DCM 作為溶離劑) 純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生中間物 **D6** (1.82 g, 93%)。

描述 8

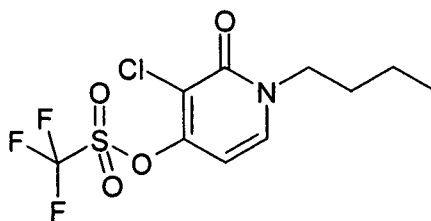
1-丁基-3-氯-4-羥基-1*H*-吡啶-2-酮化物 (**D8**)



向中間物 **D5** (2.0 g, 11.96 mmol) 於 DMF (30 ml) 中之溶液中添加 *N*-氯丁二醯亞胺 (1.6 g, 11.96 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜且接著將其真空濃縮。將粗產物藉由管柱層析法 (矽膠；0-5% 甲醇 / DCM 作為溶離劑) 純化以產生中間物 **D8** (2.0 g, 83 %)。

描述 9

三氟-甲烷磺酸 1-丁基-3-氯-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基酯 (**D9**)

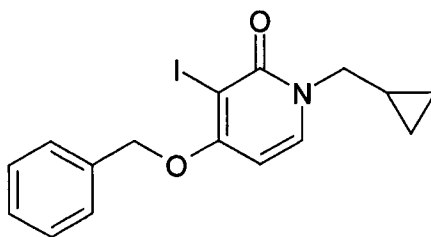


向中間物 **D8** (2.0 g, 9.92 mmol) 於 DCM (80 ml) 中之冷

(-78°C)溶液中添加吡啶(1.60 ml, 19.8 mmol)。將所得溶液攪拌10分鐘，隨後添加三氟甲烷磺酸酐(1.90 ml, 10.9 mmol)，且將所得溶液在-78°C下攪拌3小時。接著將混合物溫至室溫且藉由添加飽和氯化銨水溶液中止反應。將混合物以水稀釋，以DCM萃取，乾燥(Na_2SO_4)且真空蒸發溶劑，產生作為粗產物之中間物D9(3.31 g, 100 %)，其未經進一步純化即使用。

描述 10

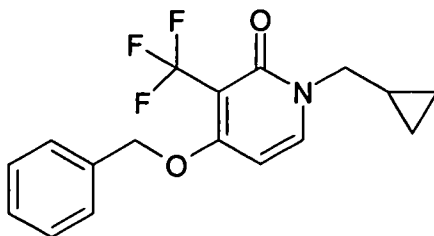
4-苯甲氧基-1-環丙基甲基-3-碘-1*H*-吡啶-2-酮化物(D10)



向中間物D1(3.0 g, 11.74 mmol)於乙酸(40 ml)中之溶液中添加*N*-碘丁二醯亞胺(2.64 g, 11.74 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，隨後將其真空濃縮，藉由急驟層析法(矽膠；0-3%甲醇/DCM作為溶離劑)純化且最終自乙醚再結晶以產生呈固體之中間物D10(4.12 g, 92 %)。

描述 11

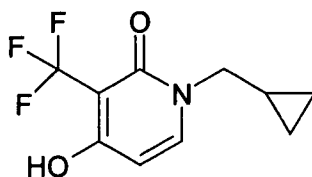
4-苯甲氧基-1-環丙基甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡啶-2-酮化物(D11)



將 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯 (0.67 ml, 5.24 mmol) 及中間物 **D10** (1.0 g, 2.63 mmol) 添加至碘化亞銅(I) (0.99 g, 5.24 mmol) 於 DMF (30 ml) 中之溶液中。接著將混合物在 100°C 下加熱 5 小時，隨後將其經矽藻土過濾且將濾液真空濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠；DCM 作為溶離劑) 純化以產生中間物 **D11** (0.76 g, 89 %)。

描述 12

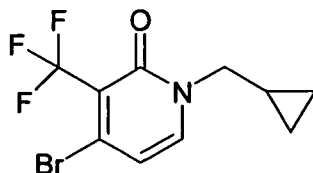
1-環丙基甲基-4-羥基-3-三氟甲基-1H-吡啶-2-酮化物 (**D12**)



在氬氣氣氛下將中間物 **D11** (2.0 g, 6.19 mmol)、催化量之 10% 鈀/活性炭及乙醇 (60 ml) 之混合物攪拌 2 小時。將混合物經由矽藻土過濾且將溶劑真空蒸發以產生粗中間物 **D12** (1.45 g, 100%)，其未經進一步純化即使用。

描述 13

4-溴-1-環丙基甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶-2-酮化物 (**D13**)

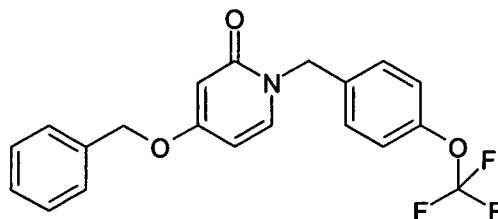


向中間物 **D12** (2.60 g, 11.1 mmol) 於 DMF (50 ml) 中之溶

液中添加氧溴化磷(7.03 g, 24.5 mmol)且將混合物在110℃下加熱1小時。在冰浴中冷卻後，使溶液在水與EtOAc之間分溶。以EtOAc萃取3次後，將經合併之有機溶離份乾燥(Na_2SO_4)且將溶劑真空蒸發。將粗產物藉由管柱層析法(矽膠；DCM作為溶離劑)純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生中間物**D13**(1.38 g, 42%)。

描述 14

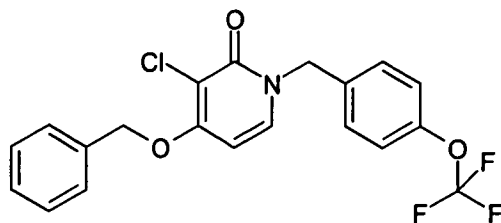
4-苯甲氧基-1-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-1*H*-吡啶-2-酮化物 (**D14**)



將1-溴甲基-4-三氟甲氧基苯(3.32 g, 13.04 mmol)及碳酸鉀(3.51 g, 25.46 mmol)添加至4-苯甲氧基-1*H*-吡啶-2-酮化物(2.5 g, 12.42 mmol)於乙腈(10 ml)中之混合物中。將反應混合物在回流溫度下加熱24小時。冷卻至室溫後，將其經由矽藻土過濾，將固體殘餘物以甲醇洗滌且將經合併之有機萃取物真空蒸發。將因此獲得之粗殘餘物用DIPE沈澱以產生呈白色固體之中間物**D14**(4.5 g, 96%)。

描述 15

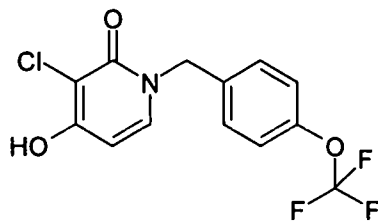
4-苯甲氧基-3-氯-1-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-1*H*-吡啶-2-酮化物 (**D15**)



將 *N*-氯丁二醯亞胺 (1.68 g, 12.61 mmol) 添加至中間物 **D14** (4.31 g, 11.47 mmol) 於 DMF (30 ml) 中之溶液中且將混合物在室溫下攪拌 24 小時。將溶劑蒸發且將固體殘餘物以水洗滌 (4×25 ml)。將粗固體以 DIPE 洗滌以產生呈白色固體之中間物 **D15** (4.5 g, 95%)。

描述 16

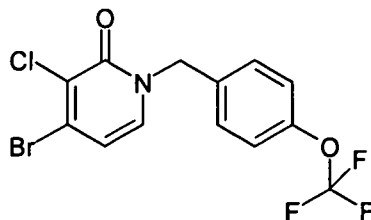
3-氯-4-羥基-1-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-1*H*-吡啶-2-酮化物 (**D16**)



將氫溴酸 (0.1 ml) 添加至中間物 **D15** (4.5 g, 10.98 mmol) 於乙酸 (20 ml) 中之混合物中。在 130°C 下在微波照射下將溶液加熱 30 分鐘。冷卻至室溫後，將溶劑真空蒸發且將殘餘物以 NaHCO₃ 飽和水溶液處理直至溶液達到約 8 之 pH 值。將所沈澱之白色固體藉由過濾收集且以冷 DIPE 洗滌以產生中間物 **D16** (1.1 g, 31 %)。

描述 17

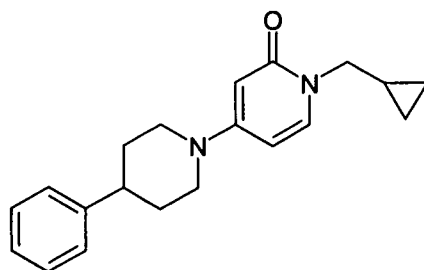
4-溴-3-氯-1-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-1*H*-吡啶-2-酮化物 (**D17**)



向中間物 **D16** (1.0 g, 3.13 mmol) 於 DMF (5 ml) 中之溶液中添加氧溴化磷 (1.05 g, 3.75 mmol) 且將混合物在 115°C 下加熱 4 小時。將溶劑真空蒸發且將粗殘餘物以 NaHCO₃ 飽和水溶液處理。將混合物以 DCM (3×5 ml) 萃取，將有機溶離份乾燥 (Na₂SO₄) 且將溶劑真空蒸發。將粗產物藉由管柱層析法 (矽膠；乙醚作為溶離劑) 純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生呈黃色油狀之中間物 **D17** (0.21 g, 18%)。

描述 18

1'-環丙基甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物 (**D18**)

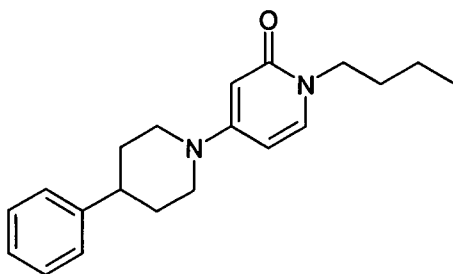


將 4-苯基哌啶 (0.45 g, 2.78 mmol)、乙酸鈹 (II) (0.016 g, 0.069 mmol)、第三丁醇鈉 (0.34 g, 3.5 mmol) 及 BINAP (0.065 g, 0.104 mmol) 添加至中間物 **D3** (0.32 g, 1.39 mmol) 於甲苯 (5 ml) 中之溶液中。在密封試管中在 100°C 下將反應混合物加熱 16 小時，隨後將其冷卻至室溫，以水 (5 ml) 稀釋且接著以 EtOAc (3×5 ml) 萃取。將經合併之有機溶離份乾燥 (Na₂SO₄) 且將溶劑真空蒸發。將粗產

物藉由管柱層析法(矽膠；0-4%甲醇/DCM作為溶離劑)純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生中間物 **D18**(0.33 g，78%)。

描述 19

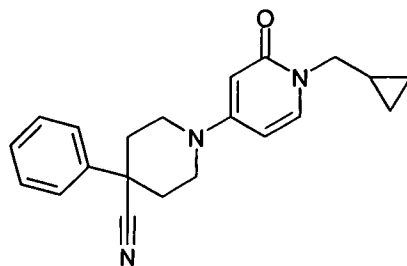
1'-丁基-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物 (**D19**)



將 4-苯基吡啶 (0.45 g，2.78 mmol)、乙酸鈹 (II) (0.016 g，0.069 mmol)、第三丁醇鈉 (0.34 g，3.5 mmol) 及 BINAP (0.065 g，0.104 mmol) 添加至中間物 **D6** (0.32 g，1.39 mmol) 於甲苯 (5 ml) 中之溶液中。在密封試管中在 100°C 下將反應混合物加熱 16 小時，隨後將其冷卻至室溫，且接著以水 (5 ml) 稀釋且以 EtOAc (3×5 ml) 萃取。將經合併之有機溶離份乾燥 (Na₂SO₄) 且將溶劑真空蒸發。將粗產物藉由管柱層析法(矽膠；0-4%甲醇/DCM作為溶離劑)純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生中間物 **D19** (0.38 g，89%)。

描述 20

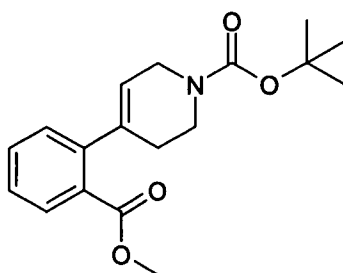
1'-環丙基甲基-2'-側氧基-4-苯基-3,4,5,6,1',2'-六氫-2*H*-[1,4']聯吡啶基-4-腈 (**D20**) JNJ-38818468



將 4-氰基-4-苯基哌啶鹽酸鹽 (0.314 g, 1.41 mmol)、乙酸鈮(II) (0.013 g, 0.059 mmol)、第三丁醇鈉 (0.347 g, 3.54 mmol) 及 BINAP (0.051 g, 0.08 mmol) 添加至中間物 **D3** (0.27 g, 1.18 mmol) 於甲苯 (5 ml) 中之經攪拌溶液中。在密封試管中在 100°C 下將反應混合物加熱 16 小時。冷卻至室溫後，將混合物以水稀釋且以 EtOAc 萃取。將經合併之有機相乾燥 (Na_2SO_4) 且將溶劑真空蒸發。將粗產物藉由管柱層析法 (矽膠；10% 甲醇中之氯 (7M)/DCM 作為溶離劑) 純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生呈淺黃色油狀之 **D20** (0.35 g, 87%)。

描述 21

4-羥基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (**D21**)

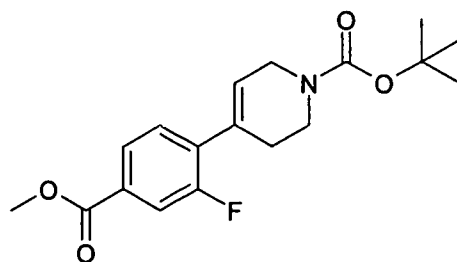


將 2-溴苯甲酸甲酯 (1.816 ml, 12.936 mmol) [CAS 610-94-6] 添加至 1,2,3,6-四氫-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-吡啶 (4 g, 12.936 mmol) [CAS 375853-82-0] (如 WO 2004072025 A2 20040826 中所述合成) 於 1,4-二噁烷 (28

ml)及NaHCO₃飽和水溶液(24 ml)中之溶液中。將所得溶液使用氮氣流脫氣且向此溶液中添加Pd(PPh₃)₄(0.747 g, 0.647 mmol)。接著在密封試管中在140℃下將反應物微波處理5分鐘。接著，將所得冷反應混合物以EtOAc稀釋且經矽藻土墊過濾。將濾液收集，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。接著將粗反應混合物藉由管柱層析法(矽膠；DCM至DCM/至多6%EtOAc作為溶離劑)純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生D21(4.04 g, 98%)。

描述 22

4-(2-氟-4-甲氧羰基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(D22)

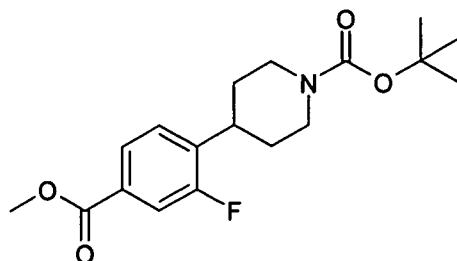


將4-溴-3-氟苯甲酸甲酯(2.261 g, 9.702 mmol)[CAS 849758-12-9]添加至1,2,3,6-四氫-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-吡啶(3 g, 9.702 mmol)[CAS 375853-82-0](如WO 2004072025 A2 20040826中所述合成)於1,4-二噁烷(21 ml)及NaHCO₃飽和水溶液(18 ml)中之溶液中。將所得溶液使用氮氣流脫氣且向此溶液中添加Pd(PPh₃)₄(0.561 g, 0.485 mmol)。接著在密封試管中在150℃下將反應物微波處理5分鐘。接著，將所得冷卻反應混合物以EtOAc稀釋且經矽藻土墊過濾。將濾液收集，經Na₂SO₄乾燥且真空濃

縮。接著將粗反應混合物藉由管柱層析法(矽膠；DCM至DCM/至多6%EtOAc作為溶離劑)純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生D22(2.107 g, 65%)。

描述 23

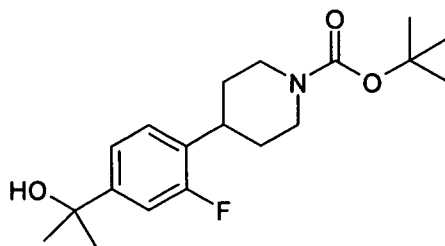
4-(2-氟-4-甲氧羰基-苯基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(D23)



將中間物D22(2.81 g, 8.379 mmol)於甲醇(120 ml)中之溶液在室溫下在鈀10%/活性炭(0.588 g)存在下氫化直至反應完成。將固體濾除且將濾液真空蒸發以產生D23(2.73 g, 97%)。

描述 24

4-[2-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯(D24)

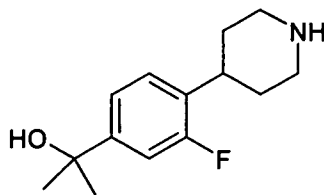


在氮氣氣氛下，將甲基溴化鎂於甲苯/THF(17.339 ml, 24.274 mmol)中之1.4 M溶液逐滴添加至中間物D23(2.73 g, 8.091 mmol)於乙醚(150 ml)中之冷卻(0°C)溶液中。接著將所得反應混合物在50°C下攪拌2小時。在冰浴中冷卻

後，將混合物以氯化銨飽和水溶液小心地驟冷，且接著以 EtOAc 萃取。將經合併之有機相乾燥 (Na_2SO_4) 且將溶劑真空蒸發以產生 **D24** (3.16 g, 100 %)。

描述 25

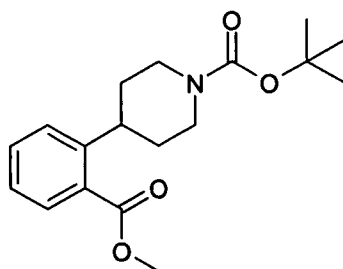
2-(3-氟-4-哌啶-4-基-苯基)-丙-2-醇 (**D25**)



在密封試管中在 180°C 下，將中間物 **D24** (3.067 g, 7.852 mmol) 及 KOH (2.54 g, 45.268 mmol) 於異丙醇 (13.5 ml) 及水 (27 ml) 中之混合物微波處理 60 分鐘。接著將所得冷卻反應混合物以水及鹽水稀釋且以二氯甲烷萃取。將經合併之有機萃取物乾燥 (Na_2SO_4) 且將溶劑真空蒸發。將殘餘物用二氯甲烷處理以產生固體，將其濾除產生 1.03 g 中間物 **D25**。將濾液真空蒸發且接著將因此獲得之殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠；DCM/(NH_3 於 MeOH 中之 7N 溶液)，梯度至多 10% 作為溶離劑) 純化。將所要溶離份收集且真空蒸發以產生第二批 0.5 g **D25** (總量 = 1.53 g, 82 %)。M.P. 151°C 。

描述 26

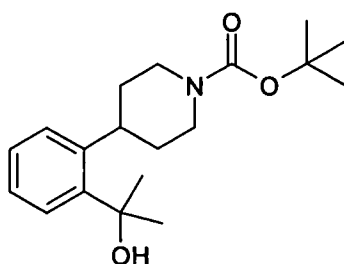
4-(2-甲氧羰基-苯基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (**D26**)



將中間物 **D21** (4.04 g, 12.729 mmol) 於甲醇 (120 ml) 中之溶液在室溫下在鈀 10%/活性炭 (0.846 g) 存在下氫化直至反應完成。將固體濾除且將濾液真空蒸發以產生呈白色固體之 **D26** (3.67 g, 90 %)。

描述 27

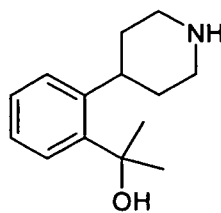
4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (**D27**)



在氮氣氣氛下，將甲基溴化鎂於甲苯/THF (17.443 ml, 24.421 mmol) 中之 1.4 M 溶液逐滴添加至中間物 **D26** (2.6 g, 8.14 mmol) 於乙醚 (150 ml) 中之冷卻 (0°C) 溶液中。接著將所得反應混合物在 45°C 下攪拌 2 小時。在冰浴中冷卻後，將混合物以氯化銨飽和水溶液小心地驟冷，且接著以 EtOAc 萃取。將經合併之有機相乾燥 (Na₂SO₄) 且將溶劑真空蒸發以產生 **D27** (2.77 g, 69%)。

描述 28

2-(2-哌啶-4-基-苯基)-丙-2-醇 (**D28**)

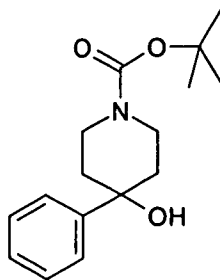


在密封試管中在 180°C 下，將中間物 **D27** (2.77 g, 5.636

mmol)及KOH(2.43 g, 43.357 mmol)於異丙醇(13.5 ml)及水(27 ml)中之混合物微波處理60分鐘。接著將所得冷卻反應混合物以水及鹽水稀釋且以二氯甲烷萃取。將殘餘物以二氯甲烷處理產生固體，將固體濾除。產量：中間物 **D28**，0.737 g。將濾液真空蒸發且接著將殘餘物藉由管柱層析法(矽膠；DCM/(NH₃於MeOH中之7 N溶液)，梯度至多10%作為溶離劑)純化。將所要溶離份收集且真空蒸發以產生第二批 0.306 g 中間物 **D28**(總量 = 1.04 g, 84%)。M.P. 219.5°C。

描述 29

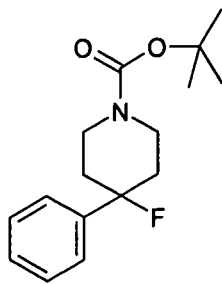
4-羥基-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(D29)



將二碳酸二第三丁酯(2.95 g, 13.53 mmol)添加至4-羥基-4-苯基哌啶(2 g, 11.28 mmol)於DCM(50 ml)中之溶液中。將反應物在室溫下攪拌5小時。將溶劑真空移除，產生作為粗產物之所要中間物 **D29**(3.12 g, 100%)，其未經進一步純化即使用。

描述 30

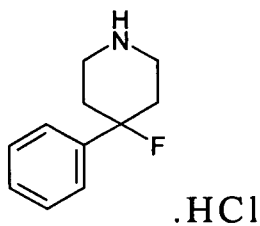
4-氟-4-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(D30)



在 N_2 氣氛下，將(二乙基胺基)三氟化硫(0.74 ml, 5.67 mmol)於無水 DCM(q.s.)中之溶液添加至 **D29**(1.5 g, 5.4 mmol)於無水 DCM(30 ml)中之冷卻(-78°C)溶液中。添加完成後，將反應混合物在 -78°C 下攪拌 1 小時，且接著使其達到室溫，且再攪拌 30 分鐘。添加 NaHCO_3 飽和水溶液(90 ml)且將混合物攪拌 15 分鐘，接著分離有機層。此後，添加 3-氯過氧基苯甲酸(0.2 g, 1.18 mmol)且將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘。將反應混合物以 NaHCO_3 飽和水溶液、 H_2O 及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮以產生作為粗產物之所要中間物 **D30**(1.48 g, 98%)，其未經進一步純化即使用。

描述 31

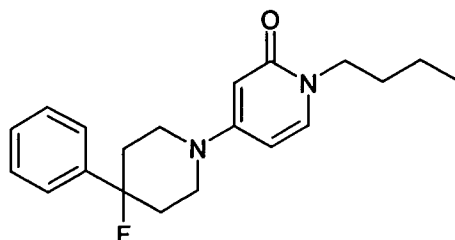
4-氟-4-苯基哌啶鹽酸鹽(**D31**)



將 **D30**(1.48 g, 5.29 mmol)溶解於二噁烷中之 4 N HCl 中。將反應物在室溫下攪拌 2 小時。將溶劑移除。將粗產物以乙醚濕磨且真空乾燥以產生作為氯水合物之所要中間物 **D31**(1.10 g, 97%)，其未經進一步純化即使用。

描述 32

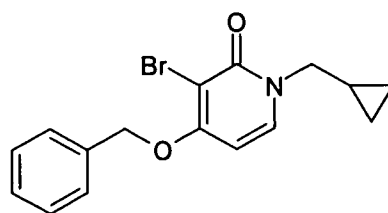
1'-丁基-4-氟-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2-酮化物 (D32)



將 **D31** (0.2 g, 0.94 mmol)、乙酸鈹 (II) (0.009 g, 0.04 mmol)、第三丁醇鈉 (0.25 g, 2.58 mmol) 及 BINAP (0.037 g, 0.06 mmol) 添加至中間物 **D6** (0.20 g, 0.86 mmol) 於甲苯 (5 ml) 中之經攪拌溶液中。在密封試管中在 100°C 下將反應混合物加熱 16 小時。冷卻至室溫後，將混合物以水稀釋且以 EtOAc 萃取。將經合併之有機相乾燥 (Na₂SO₄) 且將溶劑真空蒸發。將粗產物藉由管柱層析法 (矽膠；10% 甲醇中之氨 (7 N)/DCM 作為溶離劑) 純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生呈淺黃色油狀之 **D32** (0.21 g, 87%)。

描述 33

4-苯甲氧基-3-溴-1-環丙基甲基-1*H*-吡啶-2-酮化物 (D33)

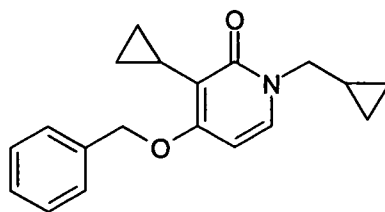


將中間物 **D1** (3.0 g, 11.7 mmol) 及 *N*-溴丁二醯亞胺 (2.09 g, 11.7 mmol) 於 DCM (100 ml) 中之溶液在室溫下攪拌 1 小時。將溶劑真空蒸發且將粗殘餘物藉由管柱層析法 (矽

膠；DCM作為溶離劑)純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生 **D33**(3.56 g，91%)。

描述 34

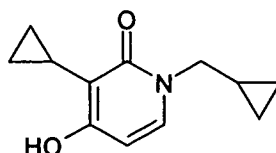
4-苯甲氧基-3-環丙基-1-環丙基甲基-1*H*-吡啶-2-酮化物 (**D34**)



將 NaHCO_3 (1.0 g，過量)、環丙基酮酸(0.74 g，8.93 mmol)、碳酸鉀(1.23 g，8.93 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵]二氯鈹(II) - DCM錯合物(0.36 g，0.45 mmol)添加至中間物 **D10**(1.0 g，2.98 mmol)於1,4-二噁烷(10 ml)中之溶液中。將所得混合物在175°C下在微波照射下加熱20分鐘，隨後將其經矽藻土過濾且將溶劑真空蒸發。將粗殘餘物藉由管柱層析法(矽膠；0-3%甲醇/DCM作為溶離劑)純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生 **D34**(0.6 g，69%)。

描述 35

3-環丙基-1-環丙基甲基-4-羥基-1*H*-吡啶-2-酮化物 (**D35**)

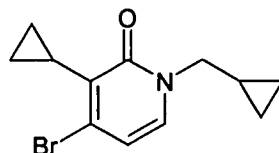


在氬氣氣氛下將中間物 **D34**(1.0 g，3.38 mmol)與催化量之10%鈹/活性炭在乙醇(150 ml)中之混合物攪拌2小時。將

混合物經矽藻土過濾且將溶劑真空蒸發以產生中間物 **D35**(0.69 g, 100%), 其未經進一步純化即使用。

描述 36

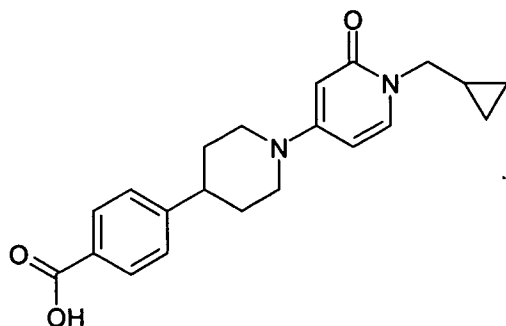
4-溴-3-環丙基-1-環丙基甲基-1*H*-吡啶-2-酮化物(**D36**)



向中間物 **D35**(0.85 g, 4.14 mmol)於DMF(60 ml)中之溶液中添加氧溴化磷(2.4 g, 8.28 mmol)且將混合物在110°C下加熱1小時。在冰浴中冷卻後,使溶液在水與EtOAc之間分溶。將混合物以EtOAc(3×200 ml)萃取,將經合併之有機溶離份乾燥(Na_2SO_4)且將溶劑真空蒸發。將粗產物藉由管柱層析法(矽膠; DCM作為溶離劑)純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生中間物 **D36**(0.99 g, 89%)。

描述 37

4-(1'-環丙基甲基-2'-側氧基-3,4,5,6,1',2'-六氫-2*H*-[1,4']聯吡啶基-4-基)-苯甲酸(**D37**)

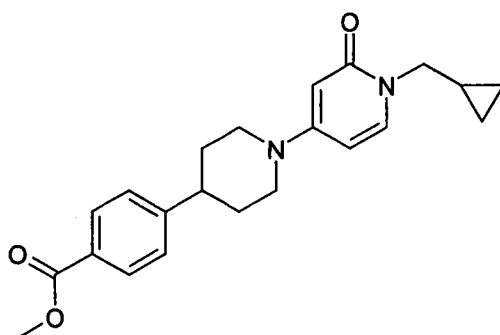


將4-吡啶-4-基苯甲酸甲酯(0.40 g, 1.81 mmol)、乙酸鈣(II)(0.015 g, 0.069 mmol)、第三丁醇鈉(0.34 g, 3.44

mmol)及BINAP(0.06 g, 0.096 mmol)添加至中間物 **D3**(0.31 g, 1.37 mmol)於甲苯(10 ml)中之經攪拌溶液中。在密封試管中在100℃下將反應混合物加熱16小時。冷卻至室溫後，將混合物以EtOAc稀釋且接著經矽藻土過濾，隨後將溶劑真空蒸發。將粗殘餘物以DCM/甲醇之混合物處理且接著濾除。將濾液在真空中蒸發至乾燥以產生粗**D37**(0.48 g, 100 %)，其未經進一步純化即使用。

描述 38

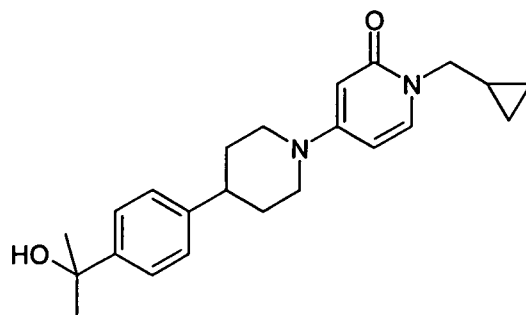
4-(1'-環丙基甲基-2'-側氧基-3,4,5,6,1',2'-六氫-2*H*-[1,4']聯吡啶基-4-基)-苯甲酸甲酯(**D38**)



在160℃下在微波照射下將中間物 **D37**(0.43 g, 1.23 mmol)、DBU(0.18 g, 1.23 mmol)、碳酸二甲酯(4.5 ml, 過量, 93 mmol)與乙腈(5 ml)之混合物加熱20分鐘。將冷卻粗混合物以水稀釋且添加EtOAc，隨後將有機層以10%檸檬酸水溶液洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且真空蒸發溶劑。將粗殘餘物藉由管柱層析法(矽膠；0-3%甲醇/DCM作為溶離劑)純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生**D38**(0.19 g, 38%)。

描述 39

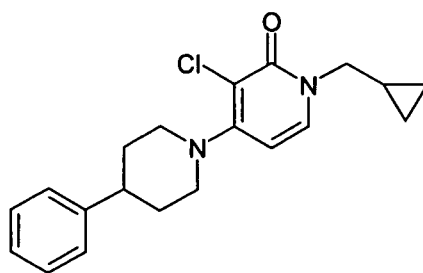
1'-環丙基甲基-4-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(D39)



在氮氣氣氛下，將甲基溴化鎂於甲苯/THF(1.12 ml, 1.57 mmol)中之1.4 M溶液逐滴添加至中間物D38(0.19 g, 0.52 mmol)於THF(20 ml)中之冷卻(0℃)溶液中。將所得反應混合物在45℃下攪拌2小時。在冰浴中冷卻後，將混合物以氯化銨飽和水溶液小心地驟冷，且接著以EtOAc萃取。將經合併之有機相乾燥(Na₂SO₄)且將溶劑真空蒸發。將殘餘物藉由管柱層析法(矽膠；0-5%甲醇/DCM作為溶離劑)純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生呈油狀之D39(0.077 g, 40%)。

實例 1

3'-氯-1'-環丙基甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E1)



將中間物D18(0.2 g, 0.65 mmol)及*N*-氯丁二醯亞胺(0.09

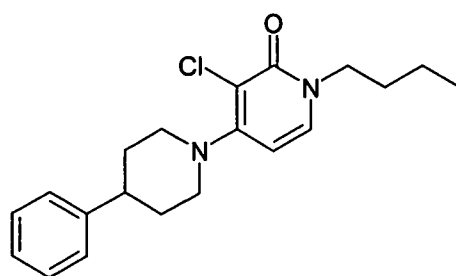
g, 0.65 mmol)於DCM(10 ml)中之溶液在室溫下攪拌1小時。將溶劑真空蒸發且將粗產物藉由管柱層析法(矽膠; 0-3% 甲醇/DCM作為溶離劑)純化。將所要溶離份收集且真空蒸發, 且將所得固體自乙醚再結晶以產生呈白色固體之化合物E1(0.10 g, 47%)。

熔點: 170.8°C。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.35 - 0.42 (m, 2 H), 0.57 - 0.64 (m, 2 H), 1.19 - 1.33 (m, 1 H), 1.85 - 2.00 (m, 4 H), 2.64 - 2.76 (m, 1 H), 2.85 - 2.99 (m, 2 H), 3.76 - 3.87 (m, 4 H), 6.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 4 H), 7.29 - 7.38 (m, 2 H)。

實例 2

1'-丁基-3'-氯-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2H,1'H-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E2)



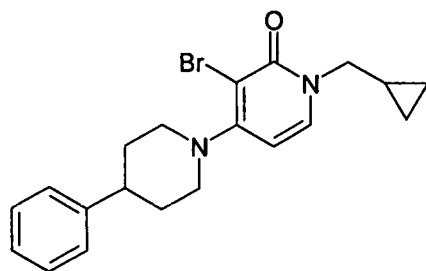
將中間物D19(0.43 g, 1.40 mmol)及N-氯丁二醯亞胺(0.19 g, 1.40 mmol)於DCM(10 ml)中之溶液在室溫下攪拌1小時。將溶劑真空蒸發且將粗產物藉由管柱層析法(矽膠; 0-3% 甲醇/DCM作為溶離劑)純化。將所要溶離份收集且真空蒸發, 且將所得固體自乙醚再結晶以產生呈白色固體之化合物E2(0.39 g, 82%)。

熔點：149.4℃。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.31 - 1.42 (m, 2 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 1.85 - 1.98 (m, 4 H), 2.64 - 2.73 (m, 1 H), 2.87 - 2.96 (m, 2 H), 3.82 (br d, $J=12.1$ Hz, 2 H), 3.93 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 6.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.28 (m, 3 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H)。

實例 3

3'-溴-1'-環丙基甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E3)



向中間物 **D18** (0.25 g, 0.82 mmol) 於 DCM (10 ml) 中之溶液中添加 *N*-溴丁二醯亞胺 (0.145 g, 0.82 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。隨後，將溶劑真空蒸發且將粗殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠；0-3% 甲醇 / DCM 作為溶離劑) 純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生呈白色固體之化合物 **E3** (0.20 g, 64%)。

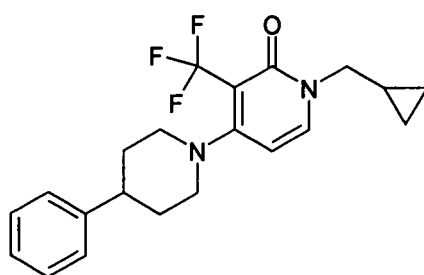
熔點：150℃。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.34 - 0.40 (m, 2 H), 0.44 - 0.50 (m, 2 H), 1.16 - 1.26 (m, 1 H), 1.77 (qd, $J=12.38, 3.61$ Hz, 2 H), 1.88 (br d, $J=12.1$ Hz, 2 H), 2.68 -

2.78 (m, 1 H), 2.91 (br t, $J=11.9$ Hz, 2 H) 3.69 (br d, $J=12.1$ Hz, 2 H), 3.74 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 6.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 4 H), 7.69 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H)。

實例 4

1'-環丙基甲基-4-苯基-3'-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E4)



將 4-苯基吡啶 (0.33 g, 2.02 mmol)、乙酸鈣(II)(0.012 g, 0.05 mmol)、第三丁醇鈉 (0.24 g, 2.52 mmol) 及 BINAP(0.05 g, 0.08 mmol) 添加至中間物 **D13** (0.3 g, 1.01 mmol) 於甲苯 (7 ml) 中之溶液中。在密封試管中在 100°C 下將反應混合物加熱 16 小時，隨後將其冷卻至室溫，且接著以水 (5 ml) 稀釋且以 EtOAc (3×5 ml) 萃取。將經合併之有機溶離份乾燥 (Na_2SO_4) 且將溶劑真空蒸發。將粗產物藉由管柱層析法 (矽膠；0-4% 甲醇/DCM 作為溶離劑) 純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生呈白色固體之化合物 **E4** (0.11 g, 31%)。

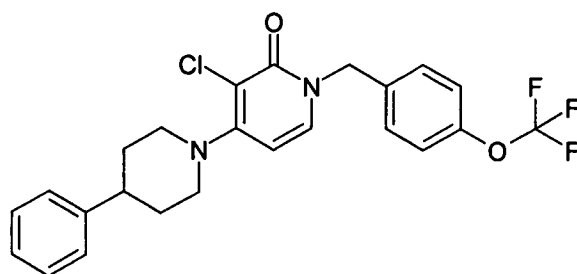
熔點：177.2°C。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.33 - 0.38 (m, 2 H), 0.45 - 0.50 (m, 2 H), 1.13 - 1.22 (m, 1 H), 1.64 - 1.75

(m, 2 H), 1.84 (br d, $J=11.0$ Hz, 2 H), 2.72 - 2.80 (m, 1 H), 3.14 (br t, $J=12.1$ Hz, 2 H), 3.59 (br d, $J=13.0$ Hz, 2 H), 3.65 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 6.21 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 2 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H)。

實例 5

3'-氯-4-苯基-1'-(4-三氟甲氧基苯甲基)-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E5)



將中間物 **D17** (0.2 g, 0.52 mmol)、4-苯基哌啶 (0.1 g, 0.62 mmol)、2-(2'-二-第三丁基膦)聯苯乙酸鈣(II) (0.01 g, 0.026 mmol) 及磷酸鉀 (0.23 g, 1.1 mmol) 於 1,4-二噁烷 (3 ml) 中之混合物在 90°C 下攪拌 35 小時。將混合物經矽藻土過濾，且以更多 1,4-二噁烷洗滌後將濾液蒸發至乾燥。將粗產物藉由管柱層析法 (矽膠；庚烷/乙醚 1:1 作為溶離劑) 純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生呈白色固體之化合物 **E5** (0.075 g, 31%)。

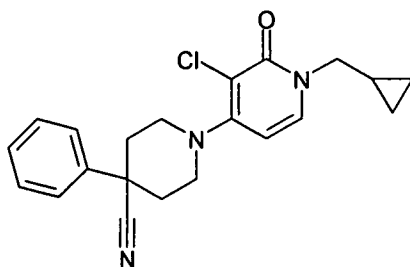
熔點：168.6°C。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.83 - 1.98 (m, 4 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.89 - 2.98 (m, 2 H), 3.84 (br d, $J=12.2$ Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H),

7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.15 - 7.28 (m, 5 H), 7.29 - 7.40 (m, 4 H)。

實例 6

3'-氯-1'-環丙基甲基-2'-側氧基-4-苯基-3,4,5,6,1',2'-六氫-2H-[1,4']聯吡啶基-4-腈(E6)



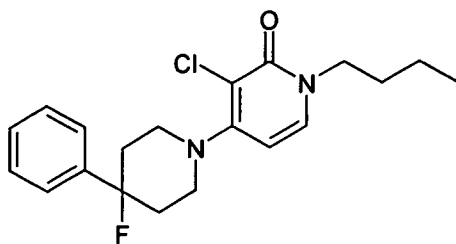
將中間物 D20(0.35 g, 1.03 mmol)及 *N*-氯丁二醯亞胺(0.14 g, 1.03 mmol)於 DCM(25 ml)中之溶液在室溫下攪拌 1 小時。添加更多 DCM 後，將溶液以鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 且真空蒸發溶劑。將粗產物藉由管柱層析法(矽膠；甲醇中 10% 氨 (7 N)/DCM 作為溶離劑)純化且藉由製備型 HPLC 進一步純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生呈白色固體之化合物 E6(0.17 g, 47%)。

熔點：173.7°C。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.17 - 0.23 (m, 2 H), 0.26 - 0.33 (m, 2 H), 0.97 - 1.09 (m, 1 H), 1.91 - 2.02 (m, 2 H), 2.11 (br d, $J=12.9$ Hz, 2 H) 2.98 (br t, $J=12.4$ Hz, 2 H), 3.54 - 3.63 (m, 4 H), 6.14 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 2 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.52 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H)。

實例 7

1'-丁基-3-氯-4-氟-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2-酮化物(E7)



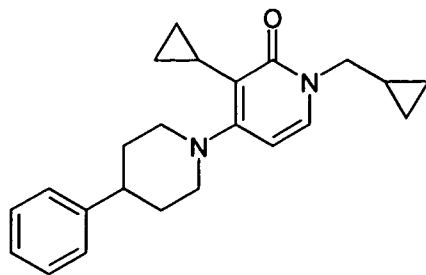
將中間物 D32(0.21 g, 0.66 mmol)及 *N*-氯丁二醯亞胺(0.08 g, 0.66 mmol)於 DCM(30 ml)中之溶液在室溫下攪拌 10 分鐘。添加更多 DCM 後，將溶液以鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)且真空蒸發溶劑。將粗產物藉由管柱層析法(矽膠；甲醇中 10% 氬 (7 M)/DCM 作為溶離劑)純化且藉由製備型 HPLC 進一步純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生呈白色固體之化合物 E7(0.065 g, 27%)。

熔點：136.7°C。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.89 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1.21 - 1.32 (m, 2 H), 1.54 - 1.64 (m, 2 H), 2.03 (t, *J*=11.8 Hz, 2 H), 2.16 (td, *J*=13.9, 4.6 Hz, 1 H), 2.26 (td, *J*=13.6, 4.6 Hz, 1 H), 3.17 (dd, *J*=12.3, 11.1 Hz, 2 H), 3.54 - 3.64 (m, 2 H), 3.87 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 6.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.42 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 7.45 - 7.51 (m, 2 H), 7.62 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H)。

實例 8

3'-環丙基-1'-環丙基甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E8)



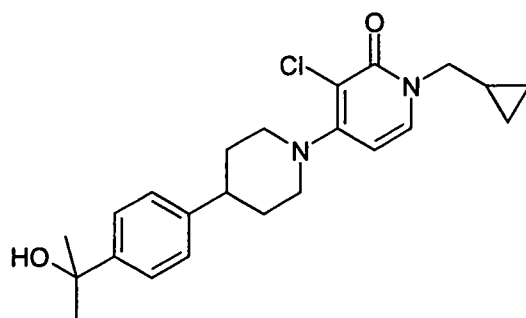
將 4-苯基哌啶 (0.22 g, 1.34 mmol)、乙酸鈣(II)(0.008 g, 0.034 mmol)、第三丁醇鈉 (0.16 g, 1.68 mmol) 及 BINAP(0.032 g, 0.05 mmol) 添加至中間物 **D36** (0.18 g, 0.67 mmol) 於甲苯 (5 ml) 中之溶液中。在密封試管中在 100°C 下將反應混合物加熱 16 小時，隨後將其冷卻至室溫，且接著以水 (5 ml) 稀釋且以 EtOAc (3×5 ml) 萃取。將經合併之有機溶離份乾燥 (Na₂SO₄) 且將溶劑真空蒸發。將粗產物藉由管柱層析法 (矽膠；0-4% 甲醇 / DCM 作為溶離劑) 純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生呈白色固體之化合物 **E8** (0.18 g, 77%)。

熔點：201.9°C。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.30 - 0.35 (m, 2 H) 0.41 - 0.47 (m, 2 H) 0.74 - 0.80 (m, 2 H), 0.86 - 0.92 (m, 2 H), 1.11 - 1.21 (m, 1 H), 1.60 - 1.67 (m, 1 H), 1.73 - 1.89 (m, 4 H), 2.63 - 2.72 (m, 1 H), 2.87 (br t, *J*=11.1 Hz, 2 H), 3.57 - 3.65 (m, 4 H), 6.07 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.26 - 7.37 (m, 4 H), 7.46 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H)。

實例 9

3'-氯-1'-環丙基甲基-4-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-

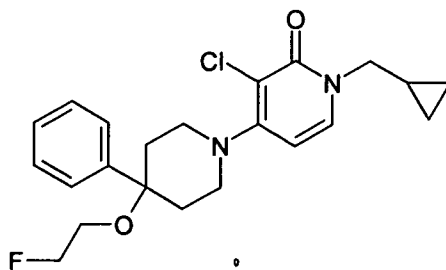
3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E9)

將中間物 **D39**(0.077 g, 0.21 mmol)及 *N*-氯丁二醯亞胺(0.03 g, 0.21 mmol)於 DCM(8 ml)中之溶液在室溫下攪拌 5 分鐘。將粗混合物以 NaHCO₃ 飽和溶液洗滌，接著將其以 DCM 萃取，將經合併之有機溶離份乾燥(Na₂SO₄)且將溶劑真空蒸發。將粗殘餘物藉由管柱層析法(矽膠；0-5% 甲醇/DCM 作為溶離劑)純化。進行第二層析法(矽膠；DCM/EtOAc 1:1，且最終 100% EtOAc 作為溶離劑)。將所要溶離份收集且真空蒸發，且將所得固體自乙醚結晶以產生呈白色固體之化合物 **E9**(0.06 g, 71%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.35 - 0.41 (m, 2 H), 0.56 - 0.64 (m, 2 H), 1.19 - 1.30 (m, 1 H), 1.59 (s, 6 H), 1.73 (s, 1 H), 1.85 - 1.99 (m, 4 H), 2.65 - 2.76 (m, 1 H), 2.87 - 2.97 (m, 2 H), 3.78 - 3.87 (m, 4 H), 6.05 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 3 H), 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H)。

實例 20

3'-氯-1'-環丙基甲基-4-(2-氯-乙氧基)-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(**E20**)

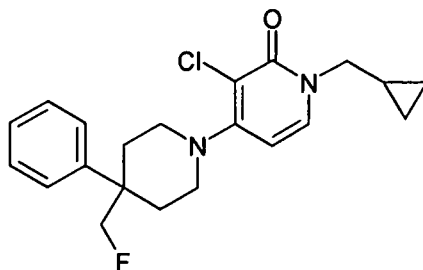


在 0℃ 下，將化合物 **E31** (0.164 g, 0.46 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (3 ml) 中之溶液逐滴添加至氫化鈉 (0.023 g, 0.58 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (0.5 ml) 中之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘，且隨後添加甲苯磺酸 2-氟乙酯 [CAS: 383-50-6] (0.222 g, 1 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (1 ml) 中之溶液。在密封試管中在 180℃ 下將反應混合物微波處理 20 分鐘。將混合物冷卻至室溫且添加額外量之氫化鈉 (0.023 g, 0.58 mmol)。在 180℃ 下在微波照射下將混合物加熱 20 分鐘。冷卻至室溫後，添加氯化銨飽和水溶液且將混合物以 EtOAc 萃取。將有機層分離，乾燥 (Na₂SO₄) 且將溶劑蒸發。將粗產物首先藉由管柱層析法 (矽膠；溶離劑：DCM/EtOAc, 100/0 至 90/10) 純化。收集所要溶離份且真空蒸發以產生化合物 **E20** (0.041 g, 18%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.36 - 0.40 (m, 2 H), 0.58 - 0.62 (m, 2 H), 1.22 - 1.28 (m, 1 H), 2.12 - 2.21 (m, 4 H), 3.27 - 3.36 (m, 4 H), 3.57 (br d, *J*=12.1 Hz, 2 H), 3.80 (d, *J*=7.2 Hz, 2 H), 4.51 (dm, *J*=47.7 Hz, 2 H), 6.08 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 2 H), 7.44 - 7.46 (m, 2 H)。

實例 21

3'-氯-1'-環丙基甲基-4-氟甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2H,1'H-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E21)

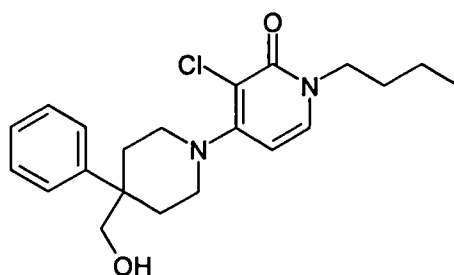


將(二乙基胺基)三氟化硫(0.046 ml, 0.35 mmol)添加至化合物 E30(0.119 g, 0.32 mmol)於 DCM(1 ml)中之冷卻(-78°C)溶液中。將反應混合物在-78°C下攪拌3小時，且接著在0°C下再攪拌2小時。隨後，添加額外(二乙基胺基)三氟化硫(0.046 ml, 0.35 mmol)且將混合物在室溫下進一步攪拌1小時。添加Na₂CO₃(飽和水溶液)且將混合物以DCM稀釋。將有機層分離，乾燥(Na₂SO₄)且蒸發至乾燥。將粗產物藉由管柱層析法(矽膠；溶離劑：DCM/EtOAc, 100/0至80/20)純化。收集所要溶離份，真空蒸發且最終冷凍乾燥以產生呈白色發泡體之化合物 E21(0.019 g, 16%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.33 - 0.40 (m, 2 H), 0.52 - 0.65 (m, 2 H), 1.17 - 1.29 (m, 1 H), 1.74 - 1.96 (m, 4 H), 2.96 (d, *J*=22.7 Hz, 2 H), 3.06 (dt, *J*=11.6, 3.7 Hz, 2 H), 3.45 - 3.52 (m, 2 H), 3.79 (d, *J*=7.2 Hz, 2 H), 6.01 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.20 - 7.36 (m, 6 H)。

實例 22

1'-丁基-3'-氯-4-羥基甲基-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2H,1'H-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E22)



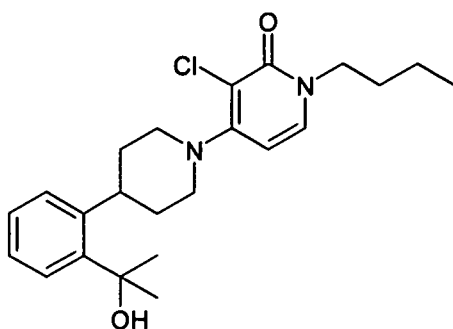
將4-羥基甲基-4-苯基哌啶(0.172 g, 0.9 mmol)、乙酸鈹(II)(0.007 g, 0.03 mmol)、碳酸鈹(0.391 g, 1.2 mmol)及Xantphos(0.035 g, 0.06 mmol)添加至中間物D9(0.2 g, 0.6 mmol)於三氟甲基苯(2 ml)中之溶液中。在100℃下在密封試管中將反應混合物加熱24小時，隨後將其冷卻至室溫。隨後，將其以DCM、H₂O(5 ml)稀釋且以EtOAc(3×5 ml)萃取。將混合物經矽藻土過濾，且將濾液蒸發至乾燥。將粗產物首先藉由管柱層析法(矽膠；溶離劑：DCM/EtOAc, 90/10至0/100)純化，且接著藉由逆相HPLC純化。收集所要溶離份，真空蒸發且最終冷凍乾燥以產生呈白色發泡體之化合物E22(0.041 g, 18%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.93 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.13 (br t, *J*=6.7 Hz, 1 H), 1.28 - 1.40 (m, 2 H), 1.64 - 1.75 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.31 - 2.40 (m, 2 H), 2.98 - 3.10 (m, 2 H), 3.41 - 3.51 (m, 2 H), 3.63 (d, *J*=6.5 Hz, 2 H), 3.90 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 5.92 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 1 H), 7.36 - 7.46 (m, 4 H)。

實例28

1'-丁基-3'-氯-4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-3,4,5,6-四

氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E28)



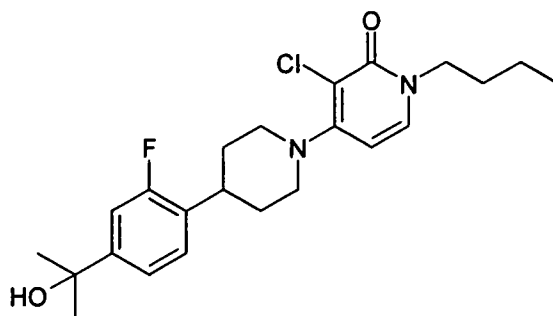
在 180℃ 下，在微波照射下將中間物 **D9**(0.254 g，0.76 mmol)、中間物 **D28**(0.2 g，0.912 mmol)及二異丙基乙胺(0.199 ml，1.114 mmol)於乙腈(11 ml)中之混合物加熱 5 分鐘。將冷卻粗混合物真空蒸發。將粗殘餘物藉由管柱層析法(矽膠；DCM/EtOAc/MeOH作為溶離劑)純化。將所要溶離份收集且真空蒸發。將所獲得之固體殘餘物以二異丙醚處理。將固體過濾以產生化合物 **E28**(0.183 g，61%)。

M.P. 182℃。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.32 - 1.42 (m, 2 H), 1.70 (s, 6 H), 1.71 - 1.77 (m, 2 H), 1.79 (s, 1 H), 1.82 - 1.90 (m, 2 H), 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 2.88 - 2.98 (m, 2 H), 3.76 - 3.87 (m, 3 H), 3.93 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 6.03 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.16 (td, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.28 (td, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1 H)。

實例 29

1'-丁基-3'-氯-4-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-

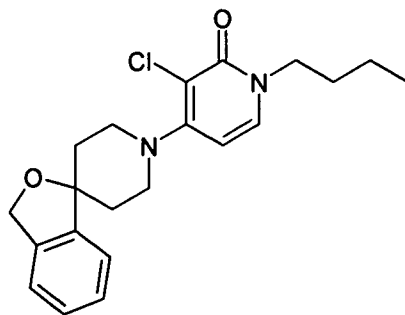
3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物(E29)

在 180°C 下，在微波照射下將中間物 **D9** (0.261 g, 0.781 mmol)、中間物 **D25** (0.223 g, 0.938 mmol) 及二異丙基乙胺 (0.204 ml, 1.172 mmol) 於乙腈 (11 ml) 中之混合物加熱 5 分鐘。將冷卻粗混合物真空蒸發。將粗殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠；DCM/EtOAc/MeOH/NH₃ 作為溶離劑) 純化。將所要溶離份收集且真空蒸發。將所獲得之固體殘餘物以二異丙醚處理。將固體過濾以產生化合物 **E29** (0.239 g, 73%)。M.P. 150.5°C。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.31 - 1.43 (m, 2 H), 1.57 (s, 6 H), 1.68 - 1.76 (m, 2 H), 1.77 (s, 1 H), 1.87 - 1.96 (m, 4 H), 2.86 - 2.98 (m, 2 H), 2.98 - 3.09 (m, 1 H), 3.81 (br d, *J*=12.0 Hz, 2 H), 3.93 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 6.03 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 3 H)。

實例 32

1-丁基-3-氯-4-(1'*H*,3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-基)吡啶-2(1*H*)-酮化物(E32)

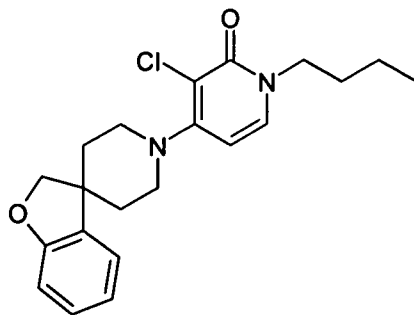


在 180°C 下，在微波照射下將中間物 **D9** (0.15 g, 0.45 mmol)、3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,4'-吡啶] (0.102 g, 0.54 mmol) 及二異丙基乙胺 (0.097 ml, 0.056 mmol) 於乙腈 (4 ml) 中之混合物加熱 5 分鐘。將冷卻粗混合物真空蒸發。將粗殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠；DCM/EtOAc/MeOH/NH₃ 作為溶離劑) 純化。將所要溶離份收集且真空蒸發。將所獲得之固體殘餘物以二異丙醚處理。將固體過濾以產生化合物 **E32** (0.14 g, 84%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.30 - 1.43 (m, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 1.85 (dd, *J*=13.8, 2.20 Hz, 2 H), 2.12 (dt, *J*=13.0, 4.7 Hz, 2 H), 3.25 (dt, *J*=12.4, 2.31 Hz, 2 H), 3.57 - 3.68 (m, 2 H), 3.94 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 6.06 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H), 7.16 - 7.34 (m, 7 H)。

實例 33

1-丁基-3-氯-4-(1'*H*-螺[1-苯并呋喃-3,4'-吡啶]-1'-基)吡啶-2(1*H*)-酮化物 (**E33**)



在 180°C 下，在微波照射下將中間物 **D9** (0.15 g, 0.45 mmol)、螺[1-苯并呋喃-3,4'-吡啶] (0.102 g, 0.54 mmol) 及二異丙基乙胺 (0.097 ml, 0.056 mmol) 於乙腈 (4 ml) 中之混合物加熱 5 分鐘。將冷卻粗混合物真空蒸發。將粗殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠；DCM/EtOAc/MeOH/NH₃ 作為溶離劑) 純化。將所要溶離份收集且真空蒸發。將所獲得之固體殘餘物以二異丙醚處理。將固體過濾以產生化合物 **E33** (0.116 g, 84%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1.30 - 1.43 (m, 2 H), 1.66 - 1.79 (m, 2 H), 1.86 (d, *J*=13.3 Hz, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 2 H), 2.84 - 2.97 (m, 2 H), 3.68 (d, *J*=12.7 Hz, 2 H), 3.94 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 6.01 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.92 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H), 7.07 - 7.24 (m, 3 H)。

根據實例 1 中所述之反應程序製備化合物 **E10**、**E11**、**E12**、**E13**、**E14**、**E15**、**E16**、**E17**、**E18**、**E19**、**E23**、**E24**、**E25** 及 **E26**。

根據實例 9 中所述之反應程序製備化合物 **E27**。

根據實例 22 中所述之反應程序製備化合物 **E30** 及 **E31**。

物理-化學資料

LCMS - 一般程序

如下文各別方法中所規定，使用來自 Agilent Technologies 之 HP 1100 進行 HPLC 量測，其包含具有脫氣器之泵(四元或二元)、自動取樣器、柱式烘箱、二極體陣列偵測器(DAD)及管柱。將來自柱之液流分流至 MS 質譜儀中。將 MS 偵測器以電噴霧離子化源經組態。將氮氣用作噴霧器氣體。將源溫度維持在 140°C 下。以 MassLynx-Openlynx 軟體進行資料採集。

LCMS 法：對於所有實例而言，例外為實例 E5、E18、E25、E27、E28、E29、E30 及 E31，使用以下方法。

除了一般程序之外：在 60°C 下在來自 Agilent 之 XDB-C18 濾筒(1.8 μm ，2.1×30 mm)上進行逆相 HPLC，流動速率為 1 ml/min。所用梯度條件為：在 6.5 分鐘內，90% A(0.5 g/l 乙酸銨溶液)、5% B(乙腈)、5% C(甲醇)至 50% B 及 50% C，在 7 分鐘時至 100% B，且在 7.5 分鐘時平衡至初始條件直至 9.0 分鐘。注射體積 2 μl 。僅在陽離子化模式中藉由使用 0.1 秒之停留時間以 0.5 秒自 100 至 750 掃描獲得高解析度質譜(Time of Flight, TOF)。毛細管針壓為 2.5 kV 且錐壓為 20 V。白胺酸-內啡肽為用於鎖定質量校正之標準物質。

LCMS 法：此方法用於實例 E5 及 E18。

除了一般程序之外：在 40°C 下在來自 Advanced Chromatography Technologies 之 ACE-C18 管柱(3.0 μm ，4.6×30 mm)上進行逆相 HPLC，流動速率為 1.5 ml/min。所用梯度條件為：在 6.5 分鐘內，80% A(0.5 g/l 乙酸銨溶

液)、10% B(乙腈)、10% C(甲醇)至50% B及50% C，在7分鐘時至100% B，且在7.5分鐘時平衡至初始條件直至9.0分鐘。注射體積5 μ l。僅在陽離子化模式中藉由使用0.1秒之停留時間以0.5秒自100至750掃描獲得高解析度質譜(Time of Flight, TOF)。對於陽離子化模式而言，毛細管針壓為2.5 kV且錐壓為20 V。白胺酸-內啡肽為用於鎖定質量校正之標準物質。

LCMS法：將此方法用於實例E25。

除了一般程序之外：在60°C下在來自Agilent之XDB-C18濾筒(1.8 μ m，2.1×30 mm)上進行逆相HPLC，流動速率為0.8 ml/min。所用梯度條件為：在6.0分鐘內，90% A(0.5 g/l乙酸銨溶液)、10% B(乙腈/甲醇混合物，1/1)至100% B，保持直至6.5分鐘，在7.0分鐘時平衡至初始條件直至9.0分鐘。注射體積2 μ l。僅在陽離子化模式中藉由使用0.08秒之通道間(inter-channel)延遲以0.1秒自100至1000掃描獲得低解析度質譜(SQD偵測器；四極聚焦器)。毛細管針壓為3 kV且錐壓為20 V。

LCMS法：將此方法用於實例E27。

除了一般程序之外：在60°C下在來自Waters之Sunfire-C18管柱(2.5 μ m，2.1×30 mm)上進行逆相HPLC，流動速率為1.0 ml/min。所用梯度條件為：在6.5分鐘內，95% A(0.5 g/l乙酸銨溶液+5%乙腈)、2.5% B(乙腈)、2.5% C(甲醇)至50% B及50% C，保持直至7分鐘且在7.3分鐘時平衡至初始條件直至9.0分鐘。注射體積2 μ l。藉由使用0.3秒之

停留時間以0.5秒自100至750掃描獲得高解析度質譜(Time of Flight, TOF)。對於陽離子化模式而言，毛細管針壓為2.5 kV且對於負離子化模式而言為2.9 kV。對於正離子化模式及負離子化模式而言，錐壓為20 V。白胺酸-內啡肽為用於鎖定質量校正之標準物質。

LCMS法：將此方法用於實例E28、E29、E32及E33。

除了一般程序之外：在60°C下，在不分流至MS偵測器之情況下，在來自Waters之BEH-C18管柱(1.7 μm ，2.1×50 mm)上進行逆相HPLC，流動速率為0.8 ml/min。所用梯度條件為：在4.9分鐘內，95% A(0.5 g/l乙酸銨溶液+5%乙腈)、5% B(乙腈/甲醇混合物，1/1)至20% A，80% B，在5.3分鐘內至100% B，保持直至5.8分鐘且在6.0分鐘時平衡至初始條件直至7.0分鐘。注射體積0.5 μl 。藉由使用0.08秒之通道間延遲以0.1秒自100至1000掃描獲得低解析度質譜(SQD偵測器；四極聚焦器)。毛細管針壓為3 kV。對於陽離子化模式而言，錐壓為20 V且對於負離子化模式而言為30 V。

LCMS法：將此方法用於實例E30及E31。

除了一般程序之外：在60°C下在來自Agilent之XDB-C18濾筒(1.8 μm ，2.1×30 mm)上進行逆相HPLC，流動速率為1 ml/min。所用梯度條件為：90% A(0.5 g/l乙酸銨溶液)、5% B(乙腈)、5% C(甲醇)，保持2分鐘，在3.5分鐘內，至50% B、50% C，保持直至3.65分鐘且在3.8分鐘時平衡至初始條件直至5.0分鐘。注射體積2 μl 。藉由使用0.3秒之停

留時間以0.5秒自100至750掃描獲得高解析度質譜(Time of Flight, TOF)。對於陽離子化模式而言，毛細管針壓為2.5 kV且對於負離子化模式而言為2.9 kV。對於正離子化模式及負離子化模式而言，錐壓為20 V。白胺酸-內啡肽為用於鎖定質量校正之標準物質。

熔點

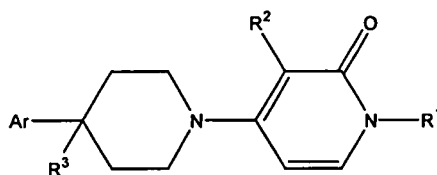
對於多種化合物而言，在Mettler FP62設備上在開放毛細管中測定熔點。以每分鐘3或10°C之溫度梯度量測熔點。最大溫度為300°C。自數位顯示器讀取熔點且其係以通常與此分析方法有關之實驗不確定性獲得。

核磁共振(NMR)

在分別於400及500 MHz下操作之Bruker DPX400或Bruker AV-500質譜儀上記錄¹H NMR譜。所有報導之化學位移(δ)相對於四甲基矽烷以ppm表示。

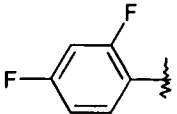
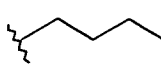
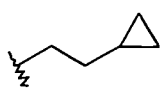
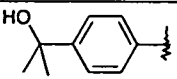
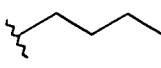
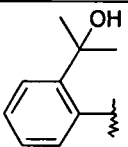
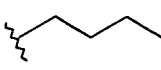
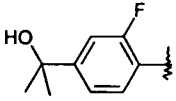
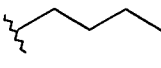
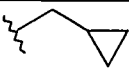
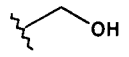
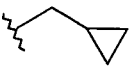
表1列出根據上述實例中之一者製備的式(I)化合物。

表1：



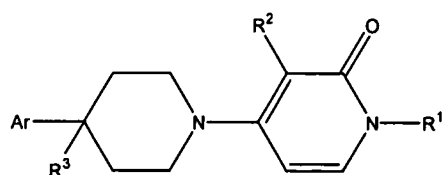
實例	Ar	R ¹	R ²	R ³	M.P.(°C)	MH ⁺	RT(min)
E1	Ph		Cl	H	170.8	343	4.67
E2	Ph		Cl	H	149.4	345	4.92
E3	Ph		Br	H	150.2	387	4.81
E4	Ph		CF ₃	H	180.6	377	4.90

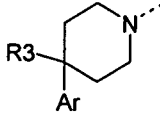
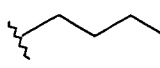
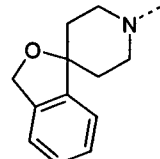
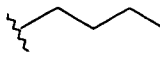
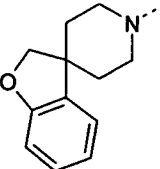
實例	Ar	R ¹	R ²	R ³	M.P.(°C)	MH+	RT(min)
E5	Ph		Cl	H	168.6	463	5.71
E6	Ph		Cl	CN	173.7	368	4.01
E7	Ph		Cl	F	136.7	363	4.83
E8	Ph			H	201.9	349	5.17
E9			Cl	H	142.7	401	4.20
E10	Ph		Cl	H	244.6	357	4.97
E11	Ph		Cl	H	nd	359	5.29
E12			Cl	H	nd	361	4.76
E13			Cl	H	nd	428	4.47
E14			Cl	H	188.3	379	4.84
E15			Cl	H	145.9	377	5.06
E16			Cl	H	121.9	411	5.10
E17	Ph		Cl	F	195.3	361	4.55
E18	Ph		Cl	H	147.3	359	5.41
E19	Ph		Cl	H	nd	345	4.87
E20	Ph		Cl		nd	405	4.51
E21	Ph		Cl		nd	375	4.68
E22	Ph		Cl		nd	375	3.88
E23	Ph		Cl	F	140.4	377	5.07
E24			Cl	H	nd	395	5.31

實例	Ar	R ¹	R ²	R ³	M.P.(°C)	MH+	RT(min)
E25			Cl	H	nd	381	5.10
E26	Ph		Cl	F	nd	375	4.79
E27			Cl	H	144.4	403	4.56
E28			Cl	H	182.0	403	3.60
E29			Cl	H	150.5	421	3.65
E30	Ph		Cl		nd	373	2.82
E31	Ph		Cl	OH	nd	359	2.92

nd：未測定

表 2：



實例	R ¹	R ²		M.P.(°C)	MH+	RT(min)
E32		Cl		133.1	373	3.68
E33		Cl		156.5	373	3.67

D. 藥理學實例

本發明所提供之化合物為 mGluR2 之正向異位調節劑。此等化合物看似藉由與別位位點而非麩胺酸鹽結合位點結合來加強麩胺酸鹽反應。當存在式 (I) 化合物時，mGluR2 對麩胺酸鹽濃度之反應增加。預期式 (I) 化合物藉助於其增強受體功能之能力對 mGluR2 具有實質上作用。正向異位調節劑之行為在 mGluR2 處使用下文所述之 [^{35}S]GTP γ S 結合檢定法測試，且其適於識別該等化合物，且更特定言之如表 3 所示之式 (I) 化合物。

[^{35}S]GTP γ S 結合檢定

[^{35}S]GTP γ S 結合檢定為用於研究 G-蛋白偶聯受體 (GPCR) 功能之基於膜之功能性檢定，藉此量測不可水解形式之 GTP，[^{35}S]GTP γ S (以 γ 發射 ^{35}S 標記之鳥苷 5'-三磷酸) 的併入。G 蛋白 α 子單位催化鳥苷 5'-二磷酸 (GDP) 交換轉換為鳥苷三磷酸 (GTP)，且在激動劑活化 GPCR 時，[^{35}S]GTP γ S 併入且不能裂解以繼續交換循環 (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.)。放射活性 [^{35}S]GTP γ S 併入之量為 G 蛋白活性之直接量度且因此可測定激動劑之活性。mGluR2 受體經展示較佳與 G α I 蛋白偶聯 (此方法之較佳偶聯)，且其因此廣泛用於研究 mGluR2 受體在重組細胞系及組織中之受體活化 (Schaffhauser 等人 2003, Pinkerton 等人, 2004, Mutel 等人 (1998) Journal of Neurochemistry. 71:2558-64 ; Schaffhauser 等人 (1998) Molecular Pharmacology 53:228-33)。本文描述使用來自以人類 mGluR2 受體轉染且根據

Schaffhauser 等人 ((2003) *Molecular Pharmacology* 4:798-810) 修改之細胞之膜的 [^{35}S]GTP γ S 結合檢定之用途，其係用於偵測本發明化合物之正向別位調節(PAM)特性。

膜製備

將 CHO 細胞培養至預融合且以 5 mM 丁酸鹽刺激 24 小時，隨後在 PBS 中洗滌，且接著藉由在均質緩衝液 (50 mM Tris-HCl 緩衝液，pH 7.4，4°C) 中刮擦來收集。使用 ultra-turrax 均質器將細胞溶胞物簡單均質化 (15 秒)。將均質物在 23 500 x g 下離心 10 分鐘且將上清液丟棄。將離心塊再懸浮於 5 mM Tris-HCl，pH 7.4 中且再次離心 (30 000 x g，20 min，4°C)。將最終之離心塊再懸浮於 50 mM HEPES，pH 7.4 中且在使用前以適當等分試樣儲存於 -80°C 下。以牛血清白蛋白作為標準，藉由 Bradford 法 (Bio-Rad, USA) 測定蛋白質濃度。

[^{35}S]GTP γ S 結合檢定

含有人類 mGluR2 之膜中測試化合物的 mGluR2 正向異位調節活性之量測係使用冷凍膜進行，將該等膜在 96 孔微孔培養盤中 (每檢定孔 15 μg ，30 分鐘，30°C) 在檢定緩衝液 (50 mM HEPES pH 7.4，100 mM NaCl，3 mM MgCl_2 ，50 μM GDP，10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 皂素) 中預培育之前解凍且簡單均質化，其中正向異位調節劑之濃度增加 (0.3 nM 至 50 μM) 且麩胺酸鹽為預定最小濃度 (PAM 檢定) 或不添加麩胺酸鹽。對於 PAM 檢定而言，將膜以 EC_{25} 濃度下之麩胺酸鹽根據公開資料 (Pin 等人，(1999) *Eur. J. Pharmacol.* 375:277-294)

預培育，亦即產生25%最大反應麩胺酸鹽之濃度。添加 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ (0.1 nM, f.c.)實現200 μl 之總反應體積後，將微孔培養盤簡單振盪且進一步培育使活化時發生 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 併入(30分鐘，30°C)。藉由使用96孔培養盤細胞採集器(Filtermate, Perkin-Elmer, USA)經玻璃纖維過濾盤(Unifilter 96-孔GF/B過濾盤, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA)微孔培養盤迅速真空過濾，且接著以300 μl 冰冷洗滌緩衝液($\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10 mM, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 10 mM, pH = 7.4)洗滌3次使反應停止。接著將過濾器風乾，且向各孔中添加40 μl 液體閃爍混合液(Microscint-O)，且在96孔閃爍培養盤讀取器(Top-Count, Perkin-Elmer, USA)中量測膜結合之 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 。在10 μM 冷GTP存在下測定非特異性 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合。每資料點使用雙重樣本且在11個濃度下將各曲線至少進行一次。

資料分析

在所添加mGluR2激動劑麩胺酸鹽之 EC_{25} 存在下測定正向別位調節(PAM)之代表性本發明化合物之濃度反應曲線係使用Prism GraphPad軟體(Graph Pad Inc, San Diego, USA)產生。將曲線與允許測定 EC_{50} 值之四參數邏輯斯蒂等式(four-parameter logistic equation)($Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) \times \text{坡度}))}$)擬合。 EC_{50} 為引起麩胺酸鹽反應之最大增強之一半的化合物濃度。此係藉由自不存在正向異位調節劑之狀況下的麩胺酸鹽反應減去存在完全飽和濃度之正向異位調節劑狀況下的最大麩胺酸鹽反應來計

算。接著計算產生最大作用之一半的濃度作為 EC_{50} 。

表3：本發明化合物之藥理學資料。

所有化合物係在mGluR2激動劑存在下，在預定 EC_{25} 濃度之麩胺酸鹽下測試，以測定正向別位調節(GTP γ S-PAM)。所展示之值為至少一個實驗的11個濃度反應曲線之雙重複值的平均值。所有測試化合物展示大於5.0，6.05至7.20的 pEC_{50} ($-\log EC_{50}$)值。估算單個實驗之 pEC_{50} 值的測定誤差為約0.3對數單位。

化合物編號	GTP γ S - hR2 PAM pEC_{50}
1	6.53
2	6.74
3	6.88
4	6.45
5	6.90
6	6.34
7	6.62
8	6.04
9	6.57
10	6.88
11	7.11
12	7.03
13	6.64
14	6.92
15	7.00
16	7.12
17	6.57

化合物編號	GTP γ S - hR2 PAM pEC_{50}
18	7.20
19	6.71
20	6.91
21	6.25
22	6.05
23	6.58
24	6.91
25	6.83
26	6.41
27	6.46
28	7.06
29	6.88
30	nd
31	nd
32	nd
33	nd

nd=未測定

E. 組合物實例

全部此等實例中所使用之"活性成份"係關於式(I)之最終化合物，其醫藥學上可接受之鹽，其溶劑合物及立體化學異構形式。

本發明調配物之處方的典型實例如下：

1.錠劑

活性成份	5至50 mg
磷酸二鈣	20 mg
乳糖	30 mg
滑石粉	10 mg
硬脂酸鎂	5 mg
馬鈴薯澱粉	添加至200 mg

在此實例中，活性成份可置換為相同量之本發明化合物中之任一者，尤其相同量之例示化合物中之任一者。

2.懸浮液

製備用於口服投與之水性懸浮液，使得每1 mL含有1至5 mg活性化合物中之一者，50 mg羧甲基纖維素鈉，1 mg苯甲酸鈉，500 mg山梨糖醇及水(添加至1 ml)。

3.可注射液

藉由在水中之10體積%丙二醇中攪拌1.5重量%本發明之活性成份來製備非經腸組合物。

4.軟膏

活性成份	5至1000 mg
硬脂醯醇	3 g
羊毛脂	5 g
白凡士林	15 g
水	添加至100 g

在此實例中，活性成份可置換為相同量之本發明化合物

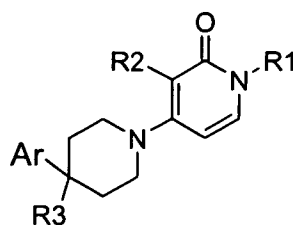
之任一者，尤其相同量之例示化合物中之任一者。

不認為合理變化悖離本發明之範疇。顯然，因此所描述之本發明可由彼等熟習此項技術者以許多方式變化。

102年12月12日修正本

十、申請專利範圍：

1. 一種具有式(I)之化合物：



(I)

或其立體化學異構形式，其中

R^1 為 C_{1-6} 烷基或經下列取代基取代之 C_{1-3} 烷基： C_{3-7} 環烷基、苯基或經鹵基、三氟甲基或三氟甲氧基取代之苯基；

R^2 為鹵基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基或環丙基；

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

Ar 為未經取代之苯基、或經 n 個基團 R^4 取代之苯基，其中 n 為 1、2 或 3；

R^4 係選自由氫、鹵基、 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷基、多鹵基 C_{1-3} 烷基、氰基、羥基、胺基、羧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、多鹵基 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基羰基、單及二(C_{1-3} 烷基)胺基及嗎啉基組成之群；或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，其中：

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

R^3 為氫、氟或氰基；且

Ar 為未經取代之苯基或經鹵基、三氟甲基、嗎啉基或
羥基 C₁₋₃ 烷基取代之苯基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項 1 之化合物，其中：

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

R² 為氯；

R³ 為氫或氟；且

Ar 為未經取代之苯基或經羥基 C₁₋₃ 烷基取代之苯基；
或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係 3'-氯-1'-環丙基甲
基-4-苯基-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物
或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係 1'-丁基-3'-氯-4-苯
基-3,4,5,6-四氫-2*H*,1'*H*-[1,4']聯吡啶基-2'-酮化物或其醫
藥學上可接受之鹽。

6. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項 1 至 5 中
任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

7. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其係用作藥物。

8. 一種如請求項 1 至 5 中任一項之化合物或如請求項 6 之醫
藥組合物的用途，其係用於製造用以治療或預防包括人
類之哺乳動物之病況的藥物，該治療或預防受到 mGluR2
正向異位調節劑之神經調節作用的影響或促進。

9. 一種如請求項 1 至 5 中任一項之化合物或如請求項 6 之醫

藥組合物的用途，其係用於製造用以治療或預防中樞神經系統病症之藥物，該病症係選自焦慮症、精神病症、人格障礙、物質關聯性病症、飲食障礙、情緒障礙、偏頭痛、癲癇症或抽搐症、兒童期病症、認知障礙、神經退化、神經毒性及局部缺血之群。

10. 如請求項9之用途，其中該中樞神經系統病症為選自空曠恐懼症、泛焦慮症(GAD)、強迫症(OCD)、恐慌症、創傷後症候群(PTSD)、社交恐懼症及其他恐懼症之群的焦慮症。
11. 如請求項9之用途，其中該中樞神經系統病症為選自精神分裂症、妄想症、分裂情感性精神障礙、類精神分裂症精神障礙及物質誘發之精神病症之群的精神病症。
12. 如請求項9之用途，其中該中樞神經系統病症為選自強迫性人格障礙及精神分裂症、分裂型障礙之群的人格障礙。
13. 如請求項9之用途，其中該中樞神經系統病症為選自酒精濫用、酒精依賴、酒精戒斷、酒精戒斷性譫妄、酒精誘發之精神病症、安非他命依賴、安非他命戒斷、古柯鹼依賴、古柯鹼戒斷、菸鹼依賴、菸鹼戒斷、類鴉片依賴及類鴉片戒斷之群的物質關聯性病症。
14. 如請求項9之用途，其中該中樞神經系統病症為選自神經性厭食症及神經性貪食症之群的飲食障礙。
15. 如請求項9之用途，其中該中樞神經系統病症為選自雙極症(I及II)、循環情感性精神障礙、抑鬱、低落性情感

障礙、重性抑鬱症及物質誘發之情緒障礙之群的情緒障礙。

16. 如請求項9之用途，其中該中樞神經系統病症為偏頭痛。
17. 如請求項9之用途，其中該中樞神經系統病症為選自全身性非驚厥性癲癇、全身性驚厥性癲癇、失神性癲癇持續狀態、大癲癇持續狀態、伴隨或不伴隨意識缺損之部分性癲癇、嬰兒痙攣症、部分性癲癇持續狀態及其他形式之癲癇之群的癲癇症或抽搐症。
18. 如請求項9之用途，其中該兒童期病症為注意力缺陷/過動症。
19. 如請求項9之用途，其中該中樞神經系統病症為選自譫妄、物質誘發之持續譫妄、癡呆、HIV疾病引起之癡呆、亨廷頓氏症引發之癡呆、帕金森氏症引發之癡呆、阿茲海默氏型癡呆、物質誘發之持續性癡呆及輕度認知缺損之群的認知障礙。
20. 如請求項9之用途，其中該中樞神經系統病症係選自焦慮、精神分裂症、偏頭痛、抑鬱及癲癇症之群。
21. 一種如請求項1至5中任一項之化合物的用途，其與mGluR2之鄰位激動劑組合用於製造用以治療或預防如請求項8至20中任一項所述之病況的藥物。