I476194

(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 I476194 B**

(45)公告日： 中華民國 104 (2015) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：102134845 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl.： *C07D413/04 (2006.01)* *A61K31/536 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/27 歐洲專利局 12186265.0

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：傑許柯 喬治 JAESCHKE, GEORG (DE)；林德曼 洛撒 LINDEMANN, LOTHAR (DE)；史丹勒 韓茲 STADLER, HEINZ (CH)；維拉 艾瑞克 VIEIRA, ERIC (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2011/128279A1

審查人員：李淑禎

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 25 頁

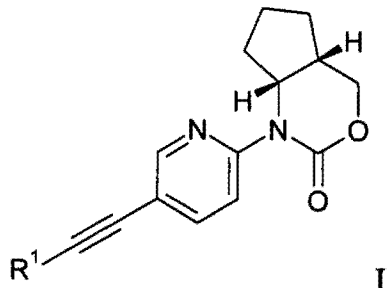
(54)名稱

芳基乙炔基衍生物

ARYLETHYNYL DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於式 I 之乙炔基衍生物，

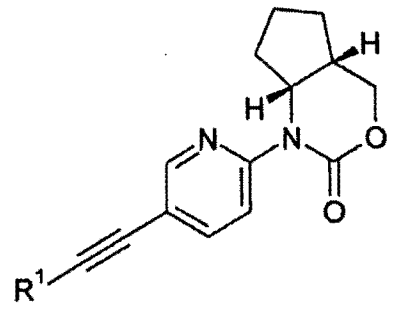


I

其中 R^1 係苯基、3-氟苯基、4-氟苯基或 2,5-二氟苯基；或係關於醫藥上可接受之酸加成鹽，其呈具有如式 I 中所顯示之絕對組態之鏡像異構純形式。

現已驚奇地發現，該等通式 I 之化合物係代謝型麩胺酸鹽受體亞型 5(mGluR5)之異位調節劑，其與先前技術之化合物相比顯示有利的生物化學、物理化學及藥效動力學性質。

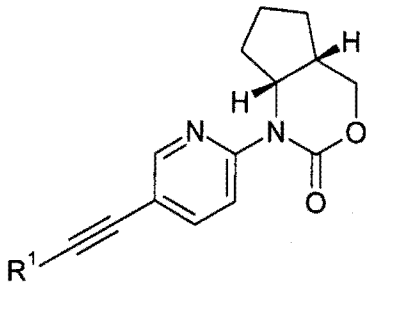
The present invention relates to ethynyl derivatives of formula I



I

wherein R^1 is phenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl or 2,5-di-fluorophenyl; or to a pharmaceutically acceptable acid addition salt, in enantiomerically pure form with the absolute configuration as shown in formula I.

It has now surprisingly been found that the compounds of general formula I are allosteric modulators of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5) which show advantageous biochemical-, physicochemical- and pharmacodynamic- properties compared to compounds of prior art.



I

公告本

發明摘要

※ 申請案號：102134845

※ 申請日：102.9.26

※IPC 分類：C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

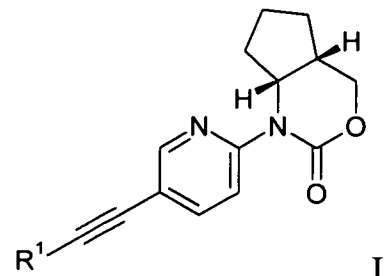
【發明名稱】

芳基乙炔基衍生物

ARYLETHYNYL DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於式I之乙炔基衍生物，



I

其中

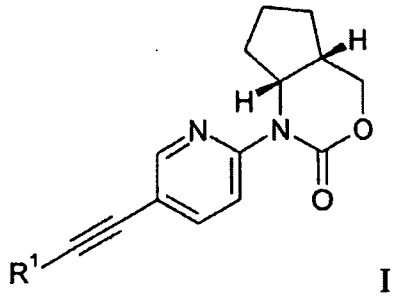
R^1係苯基、3-氟苯基、4-氟苯基或2,5-二氟苯基；

或係關於醫藥上可接受之酸加成鹽，其呈具有如式I中所顯示之絕對組態之鏡像異構純形式。

現已驚奇地發現，該等通式I之化合物係代謝型麩胺酸鹽受體亞型5 (mGluR5)之異位調節劑，其與先前技術之化合物相比顯示有利的生物化學、物理化學及藥效動力學性質。

【英文】

The present invention relates to ethynyl derivatives of formula I



I

wherein

R^1 is phenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl or 2,5-di-fluorophenyl;

or to a pharmaceutically acceptable acid addition salt, in enantiomerically pure form with the absolute configuration as shown in formula I.

It has now surprisingly been found that the compounds of general formula I are allosteric modulators of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5) which show advantageous biochemical-, physicochemical- and pharmacodynamic- properties compared to compounds of prior art.

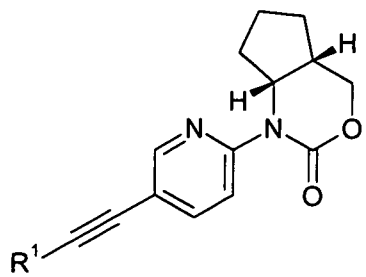
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

發明專利說明書

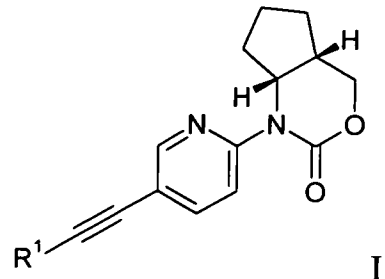
（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

芳基乙炔基衍生物

ARYLETHYNYL DERIVATIVES

本發明係關於式I之乙炔基衍生物，



I

其中

R^1係苯基、3-氟苯基、4-氟苯基或2,5-二氟苯基；

或係關於醫藥上可接受之酸加成鹽，其呈具有如式I中所顯示之絕對組態之鏡像異構純形式。

現已驚奇地發現，該等通式I之化合物係代謝型麩胺酸鹽受體亞型5 (mGluR5)之異位調節劑，其與先前技術之化合物相比顯示有利的生物化學、物理化學及藥效動力學性質。

在中樞神經系統(CNS)中，刺激之傳遞係藉由神經傳遞質(其係由神經元釋放)與神經受體之相互作用實施。

麩胺酸鹽係腦中之主要興奮性神經傳遞質且在各種中樞神經系統(CNS)功能中起獨特的作用。麩胺酸鹽依賴性刺激受體分成兩個主要群組。第一主要群組(即，離子型受體)形成配體控制離子通道。代謝型麩胺酸鹽受體(mGluR)屬於第二主要群組，且此外，屬於G-蛋白偶聯受體家族。

目前，已知該等mGluR中之八個不同成員且該等中的一些甚至具

有亞型。該八種受體根據其序列同源性、信號傳導機制及激動劑選擇性可細分成三個亞群：

mGluR1及mGluR5屬於群組I，mGluR2及mGluR3屬於群組II且mGluR4、mGluR6、mGluR7及mGluR8屬於群組III。

屬於第一群組之代謝型麩胺酸鹽受體的配體可用於治療或預防急性及/或慢性神經病症(例如，精神病、癲癇、精神分裂症、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、認知病症及記憶缺失)，以及慢性及急性疼痛。

在此方面，其他可治療之適應症係由繞道手術或移植造成之腦功能受限、腦血液供應不足、脊髓損傷、頭部損傷、由妊娠造成之缺氧、心跳停止及低血糖。其他可治療之適應症係局部缺血、亨廷頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、結節性硬化症(TSC)、由AIDS造成之癡呆、眼部損傷、視網膜病、特發性帕金森症(idiopathic parkinsonism)或由醫藥造成之帕金森症，以及導致麩胺酸鹽缺乏功能之病況，例如，肌肉痙攣、驚厥、偏頭痛、尿失禁、尼古丁成癮(nicotine addiction)、鴉片劑成癮(opiate addiction)、焦慮症、嘔吐、運動障礙及抑鬱症。

完全或部分由mGluR5介導之病症係(例如)神經系統之急性、創傷性及慢性衰退過程，例如，阿茲海默氏病、老年性癡呆、帕金森氏病、亨廷頓氏舞蹈症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症及多發性硬化症、精神病(例如，精神分裂症及焦慮症)、抑鬱症、疼痛及藥物依賴性*(Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12))*。

研發選擇性調節劑之一種新途徑係鑑別藉助異位機制起作用之化合物，其藉由與不同於高度保守之正位結合位點(orthosteric binding site)的位點結合來調節受體。最近已出現mGluR5之異位調節劑作爲提供此有吸引力之替代方案之新穎醫藥實體。異位調節劑已闡

述於例如以下文獻中：*WO2008/151184*、*WO2006/048771*、*WO2006/129199*、*WO2005/044797*及尤其*WO2011/128279*，以及*Molecular Pharmacology, 40, 333 – 336, 1991*；*The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,第313卷, 第1期, 199-206, 2005*；*Nature, 480 (7375),63-68, 2012*。

先前技術中闡述正向異位調節劑。其係不會直接激活受體本身、但顯著地增強激動劑刺激反應、增加效能及最大功效之化合物。該等化合物之結合增加麩胺酸鹽位點激動劑在其細胞外N-末端結合位點處之親和性。因此，異位調節係用於增強適當生理學受體激活之有吸引力的機制。業內缺乏mGluR5受體之選擇性異位調節劑。習用mGluR5受體調節劑通常缺乏藥物安全性，其導致更多藥物副效應。

因此，業內仍需要克服該等不足且有效地提供mGluR5受體之選擇性異位調節劑的化合物。本發明解決了此問題，如下文所示：

本發明化合物與先前技術之類似化合物之比較：

先前技術之結構類似化合物已揭示於WO2011128279 (=參考文獻1，Hoffmann-La Roche)中，且顯示此專利之結構最類似化合物(實例20、72、76、79、81及103)用於比較。

生物及物理化學分析及數據：

細胞內Ca^{2+}動員分析

生成經編碼人類mGlu5a受體之cDNA穩定轉染之單株HEK-293細胞系；爲利用mGlu5正向異位調節劑(PAM)進行研究，選擇具有低受體表現量及低組成型受體活性之細胞系以允許區別激動活性與PAM活性。根據標準方案(Freshney, 2000)在具有高葡萄糖之杜貝克氏改良鷹氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)中培養細胞，該培養基補充有1 mM麩醯胺酸、10% (vol/vol)熱滅活胎牛血清、青黴素/鏈黴素(Penicillin/Streptomycin)、50 μg/ml潮黴素及15 μg/ml殺稻瘟素(所

有細胞培養試劑及抗生素皆來自Invitrogen, Basel, Switzerland)。

在實驗前大約24 hr，將5×10^4個細胞/孔接種於聚-D-離胺酸塗佈之黑色/透明底的96孔板中。將細胞裝載於存於裝載緩衝液(1×HBSS, 20 mM HEPES)中之2.5 μM Fluo-4AM中，並於37℃下保持1 hr，並用裝載緩衝液洗滌五次。將細胞轉移至功能藥物篩選系統(Functional Drug Screening System) 7000 (Hamamatsu, Paris, France)中，並於37℃下添加測試化合物之11個半對數連續稀釋液，並將細胞培育10-30 min，同時線上記錄螢光。此預培育步驟之後，將激動劑L-麩胺酸鹽以對應於EC_{20}之濃度(通常約80 μM)添加至細胞中，同時線上記錄螢光；爲說明細胞反應性之每日變化，在每一實驗即將開始之前藉由記錄麩胺酸鹽之全劑量反應曲線來確定麩胺酸鹽之EC_{20}。

反應量測量法爲由螢光減去基線值(即，不添加L-麩胺酸鹽下之螢光)後得到增加之峰值，經過利用L-麩胺酸鹽之飽和濃度所獲得之最大刺激效應標準化。使用XLfit繪製最大刺激%之圖形，XLfit係使用Levenburg Marquardt演算法以迭代方式對數據繪製曲線之曲線擬合程式。所用之單一位點競爭分析方程式係$y = A + ((B-A)/(1+((x/C)D)))$，其中y係最大刺激效應%，A係y最小值，B係y最大值，C係EC_{50}，x係競爭化合物濃度之log10且D係曲線斜率(希爾係數(Hill Coefficient))。根據該等曲線，計算EC_{50} (達成半最大刺激作用時之濃度)、希爾係數、及以相對於利用L-麩胺酸鹽之飽和濃度所獲得最大刺激效應%表示之最大反應(=功效)。

由與PAM測試化合物一起預培育期間(即，在施加EC_{20}濃度之L-麩胺酸鹽之前)所獲得之正信號來指示激動活性，缺少該等信號時，表示缺乏激動活性。由添加EC_{20}濃度之L-麩胺酸鹽之後所觀察到的信號衰減來指示測試化合物之抑制活性。

下述實例列表中展示EC_{50}皆小於30 nM之化合物之相應結果。

在代謝激活後之麩胱甘肽(GSH)加成分析：

用於檢測麩胱甘肽偶聯物之分析條件係遵循C.M.Dieckhaus等人在Chem.Res.Toxicol.,18, 630-638(2005)中所述之程序。可以清楚檢測到與反應性代謝物之共價加成物質量之試樣指定爲FLAG (陽性)。未檢測到加成物之化合物指定爲NO FLAG (陰性)。

本發明化合物與WO2011128279之參考化合物實例20、72、76、79、81及103之比較：

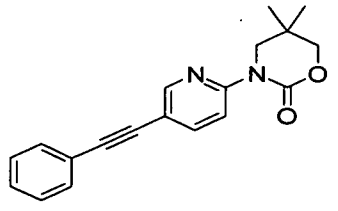
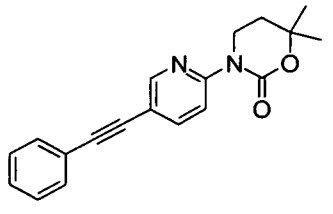
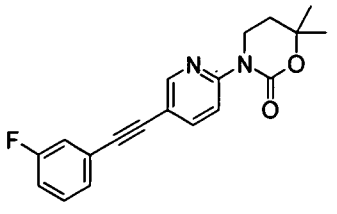
本發明化合物與參考化合物相比皆具有類似效能。另外，其皆顯示遠低於60%之功效，與之相比，參考化合物具有遠高得多之數值(高於80%)，就mGluR5正向異位調節劑之耐受性問題而言，60%係準則。在接近觀察到期望治療效應之劑量下，在經口投藥之後，具有高於60%之高功效值之化合物顯示嚴重的CNS相關性副效應(癲癇發作)(治療劑量區間低)。功效低於60%之化合物在治療劑量之30倍至1000倍劑量下具有良好耐受性，同時維持其期望治療效應。因此，一般而言，本發明化合物因其功效值低於60%而在藥物安全性方面具有明顯優點，此與相比先前技術之結構類似化合物不存在嚴重CNS副效應易感性(side-effect liability)相關。驚奇地，本發明之一些化合物亦顯示與參考化合物相比遠遠更好之溶解性。熟習此項技術者熟知，更好之溶解性產生改良之藥物吸收以及更高之游離分數值，此又使得藥物針對其靶標之可利用度增加。對於靶向中樞神經系統區室之藥物，此尤其有效。

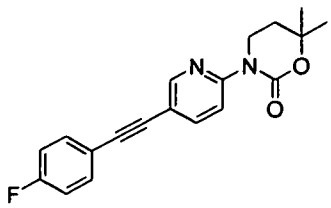
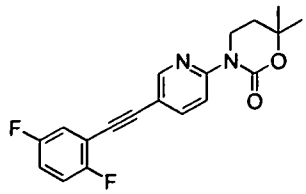
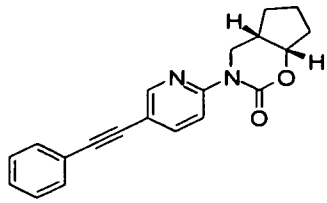
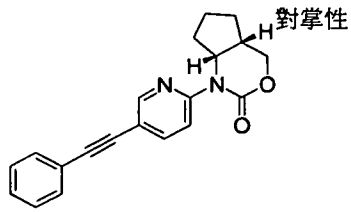
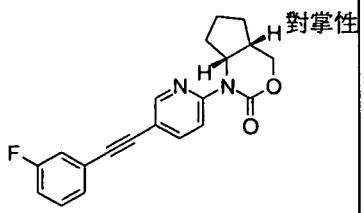
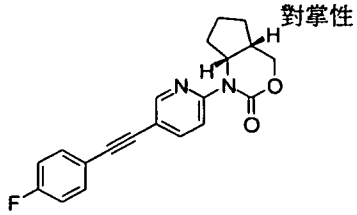
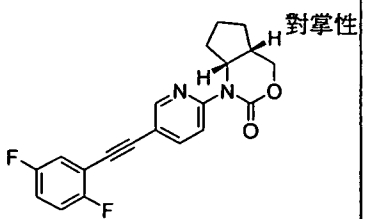
最後，本發明化合物在代謝激活後不顯示與麩胱甘肽之反應(GSH分析)。在藥物安全性方面，化學反應性藥物與蛋白質之反應(共價蛋白結合(CVB))係不合意之性質。蛋白質可經由其親核胺基酸側鏈(例如，半胱胺酸、絲胺酸、離胺酸等)與藥物分子之反應性代謝物形成共價加成物。藥物-蛋白質加成物之形成可致使免疫系統發生不期

望之反應，該免疫系統將共價結合之蛋白質識別爲外來物。該等免疫反應可導致不同強度之過敏反應，其稱爲免疫毒性。

藉由與人類肝微粒體(HLM)一起培育測試化合物檢測共價加成物之形成之「黃金標準」 CVB (**共價結合**)分析需要利用14C標記之材料來實施。此不適於常規篩選目的。代謝激活後之麩胱甘肽分析(參見分析說明)適於常規篩選，且在此分析中顯示顯著活性之化合物極其可能在CVB分析中顯示活性。上述數據顯示，本發明化合物形成共價藥物-麩胱甘肽加成物(NO FLAG)之傾向遠遠更低，而相應參考化合物形成顯著量之麩胱甘肽偶聯物(FLAG)。因此，一般而言，本發明化合物因其相比先前技術之結構類似化合物形成反應性代謝物之傾向遠遠更不顯著而在藥物安全性方面具有明顯優點。

實例列表：

實例編號	**結構**	**Ec50 [nM]**	功效 **[%]**	**GSH [HLM]**
參考實例 20		27	135	n.m.
參考實例 72		10	86	FLAG
參考實例 76		13	124	FLAG

參考實例79		22	85	FLAG
參考實例81		12	95	FLAG
參考實例103		27	123	FLAG
實例1		22	38	NO FLAG
實例2		10	43	NO FLAG
實例3		10	40	NO FLAG
實例4		15	35	NO FLAG

式I化合物因具有有價值之治療性質而著名。其可用於治療或預防與mGluR5受體之異位調節劑有關之病症。

對於爲異位調節劑之化合物，最佳適應症係精神分裂症及認知

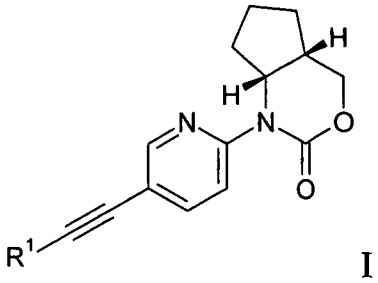
病症。

本發明係關於式I化合物及其醫藥上可接受之鹽、作爲醫藥活性物質之該等化合物、其製備方法以及在治療或預防與mGluR5受體之異位調節劑相關之病症(例如精神分裂症及認知病症)中之用途，及含有式I化合物之醫藥組合物。

不管所述術語係單獨出現抑或組合出現，本說明中所用一般術語之以下定義均適用。

術語「醫藥上可接受之鹽」或「醫藥上可接受之酸加成鹽」涵蓋與諸如以下等無機酸及有機酸形成之鹽：氫氯酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、富馬酸、馬來酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸及諸如此類。

本發明之一個實施例係式I化合物



I

其中

R^1係苯基、3-氟苯基、4-氟苯基或2,5-二氟苯基；

或醫藥上可接受之酸加成鹽，其呈具有如式I中所顯示之絕對組態之鏡像異構純形式。

式I化合物係以下各項：

(4aS,7aR)-1-(5-苯基乙炔基-吡啶-2-基)-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮

(4aS,7aR)-1-[5-(3-氟苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮

(4aS,7aR)-1-(5-((4-氟苯基)乙炔基)-吡啶-2-基)六氫-環戊并

[d][1,3]噁嗪-2(1H)-酮

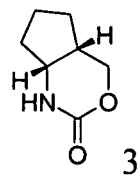
(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-二氟苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮

本發明式I化合物之製備可以連續或彙聚式合成途徑實施。本發明化合物之合成顯示於以下反應圖1至3中。實施反應及所得產物之純化所需之技術已爲彼等熟習此項技術者已知。製程之以下說明中所用之取代基及下標具有本文之前所給出之意義。

式I化合物可藉由下文所給出之方法、藉由實例中所給出之方法或藉由類似方法來製造。個別反應步驟之適當反應條件已爲熟習此項技術者所知。然而，反應順序並不限於反應圖中所展示者，端視起始材料及其各別反應性，可自由改變反應步驟之順序。起始材料可自市面購得或可藉由類似於下文所給出方法之方法、藉由說明或實例中引用之參考文獻中所述之方法或藉由業內已知之方法來製備。

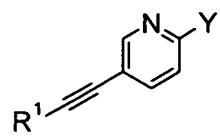
本發明式I化合物及其醫藥上可接受之鹽可藉由業內已知之方法來製備，例如，藉由下文所述製程之變化形式，該製程包含

a) 使式3化合物(其中式3化合物係外消旋混合物或呈鏡像異構純形式)



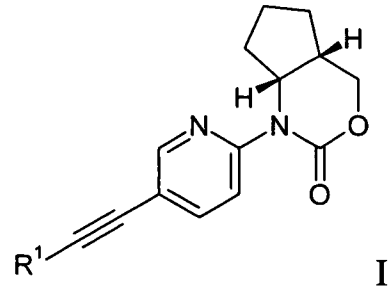
3

與適宜的式4之芳基乙炔鹵-吡啶化合物(其中Y係鹵素，較佳地氟、溴或碘)反應，



4

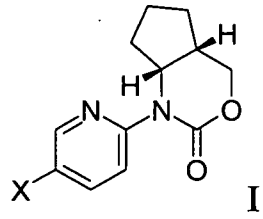
從而形成呈鏡像異構純形式或外消旋混合物形式之式I化合物，其中可使用熟習此項技術者已知之方法來分離該等鏡像異構物，



I

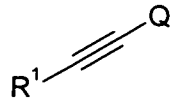
其中該等取代基係於上文中所闡述，或若需要，將所獲得之該等化合物轉化爲醫藥上可接受之酸加成鹽，或藉由

b) 使呈鏡像異構純形式或外消旋混合物形式之式II化合物(其中X係鹵素，較佳地碘或溴)



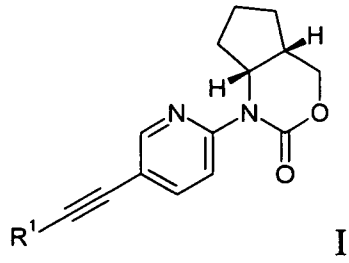
II

與式5之乙炔化合物(其中Q係氫或三烷基矽烷基)反應，



5

從而形成呈鏡像異構純形式或外消旋混合物形式之式I化合物，其可使用熟習此項技術者已知之方法來分離，

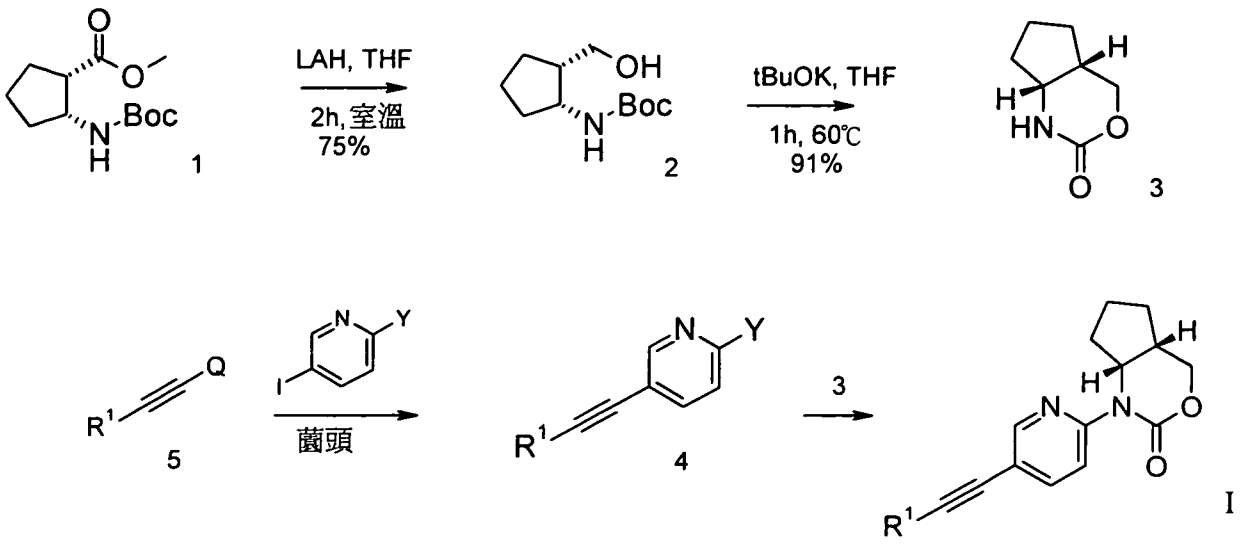


I

其中該等取代基係於技術方案1中所闡述，或若需要，將所獲得之該等化合物轉化爲醫藥上可接受之酸加成鹽。

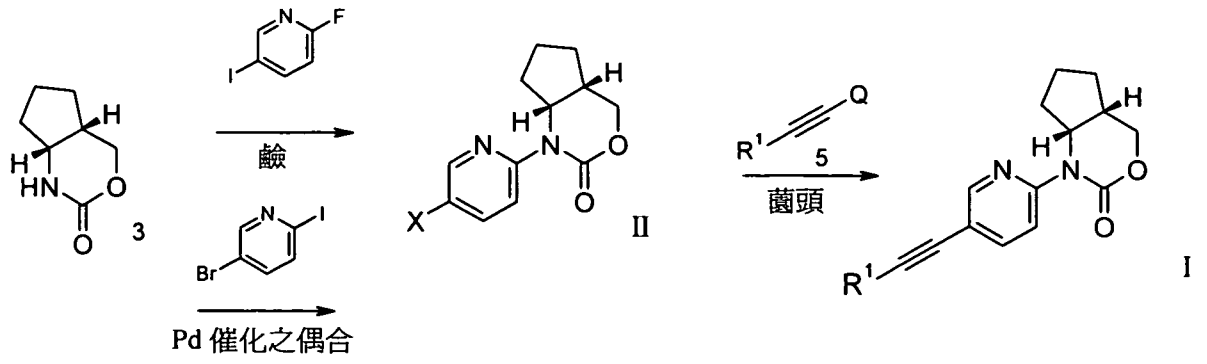
式I化合物之製備進一步更詳細的闡述於反應圖1至3及實例1至4中。

反應圖1



式**3**化合物可自外消旋或光學純的受保護式**1**胺基酸起始藉由以下獲得：利用存於THF中之氫化鋁鋰還原，從而形成醇**2**，然後，將該醇**2**在鹼性條件下環化，從而得到二環胺基甲酸酯**3**。藉由薗頭偶合(Sonogashira coupling)適當取代之芳基乙炔衍生物**5** (其中Q係氫或原位可裂解之保護性基團(例如三烷基矽烷基或芳基二烷基矽烷基，較佳地氫或三甲基矽烷基))與(例如) 2-氟-5-碘吡啶或2-溴-5-碘吡啶合成鹵吡啶-芳基乙炔**4**。在二環胺基甲酸酯3存在下，在Y係氟之情形下鹼催化之親核取代(例如NaH/DMF；或Cs_2CO_3/甲苯)或當Y係溴時鈀催化條件(Buchwald)得到式I化合物(反應圖1)。

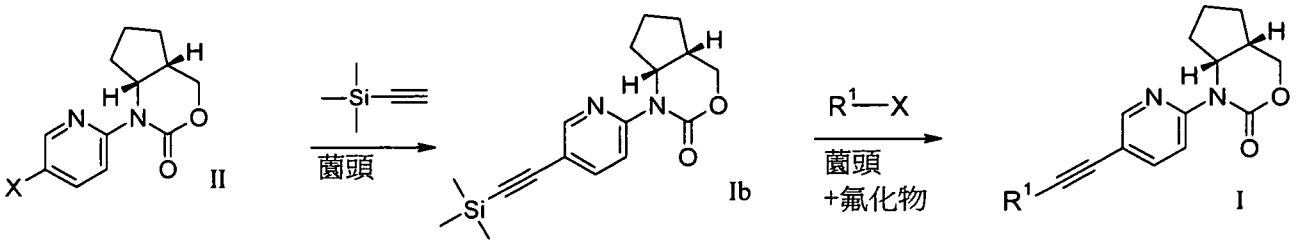
反應圖2



另一選擇爲，胺基甲酸酯**3**與二鹵吡啶(2-氟-5碘吡啶或2-碘-5-溴

吡啶)使用上述條件之反應亦可形成式**II**化合物(其中X係碘或溴)(反應圖2)。然後，使化合物**II**與適當取代之芳基乙炔衍生物**5**在鈀催化偶合條件下反應(薗頭反應)，從而形成式**I**化合物。另一選擇爲，可在兩個步驟中藉由以下來製備乙炔部分：首先使化合物**II**與部分受保護之乙炔化合物(例如三甲基矽烷基乙炔)反應，從而得到式**Ib**之中間體化合物，隨後與適當取代之芳基鹵(其中X係溴或碘)發生薗頭反應(在氟化物存在下來原位裂解矽烷基保護性基團)，從而形成式**I**化合物。(反應圖3)。

反應圖3



在使用外消旋**3**之情形下，該等鏡像異構物可在使用熟習此項技術者已知之程序合成式**I**化合物期間在任一所給階段分離。

如本文所述之式I化合物以及其醫藥上可接受之鹽用於治療或預防以下疾病：精神病、癲癇、精神分裂症、阿茲海默氏病、認知病症及記憶缺失、慢性及急性疼痛、由繞道手術或移植造成之腦功能受限、腦血液供應不足、脊髓損傷、頭部損傷、由妊娠造成之缺氧、心跳停止及低血糖、局部缺血、亨廷頓氏舞蹈症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、由AIDS造成之癡呆、眼部損傷、視網膜病、特發性帕金森症或由醫藥造成之帕金森症、肌肉痙攣、驚厥、偏頭痛、尿失禁、胃腸逆流病症、藥物或疾病誘導之肝損害或衰竭、脆性X染色體症候群、唐氏症候群(Down syndrom)、自閉症、尼古丁成癮、鴉片劑成癮、焦慮症、嘔吐、運動障礙、飲食病症(尤其貪食症或神經性厭食症)及抑鬱症，尤其用於治療及預防急性及/或慢性神經病症、焦慮

症，治療慢性及急性疼痛、尿失禁及肥胖。

較佳適應症係精神分裂症及認知病症。

本發明進一步係關於如本文所闡述之式I化合物以及其醫藥上可接受之鹽用於製造較佳地用以治療及預防上述病症之醫藥之用途。

生物分析及數據：

使用如之前所闡述之細胞內Ca^{2+}動員分析測定EC_{50}值。

在下文之實例列表中顯示化合物之相應結果，所有化合物皆具有小於或等於22 nM之EC_{50}值。

實例	EC_{50} (nM) mGlu5 PAM
1	22
2	10
3	10
4	15

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可用作醫藥，例如，呈醫藥製劑之形式。該等醫藥製劑可以(例如)錠劑、包衣錠劑、糖衣丸、硬明膠及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式經口投與。然而，該投與亦可經直腸(例如呈栓劑形式)實現或以非經腸方式(例如呈注射溶液形式)實現。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可與醫藥上惰性之無機或有機載劑一起處理，供製備醫藥製劑。可使用乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽及諸如此類用作(例如)諸如錠劑、包衣錠劑、糖衣丸及硬明膠膠囊等之載劑。用於軟明膠膠囊之適宜載劑係(例如)植物油、蠟、脂肪及半固體及液體多元醇及諸如此類；然而，端視活性物質之性質而定，在軟明膠膠囊之情形下通常不需要載劑。用於製備溶液及糖漿之適宜載劑係(例如)水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖及諸如此類。諸如醇、多元醇、甘油、植物油及諸如此類

等佐劑可用於式(I)化合物之水溶性鹽之水性注射溶液，但通常並非必要。栓劑之適宜載劑可爲(例如)天然或硬化油、蠟、脂肪、半液態或液態多元醇及諸如此類。

另外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、矯味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有其他有治療價值的物質。

如先前所述，含有式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及治療惰性賦形劑之醫藥亦係本發明之標的，該等醫藥之製備方法亦係本發明之標的，該製備方法包含將一或多種式I化合物或其醫藥上可接受之鹽及(若需要)一或多種其他有治療價值之物質，與一或多種治療惰性載劑一起製成蓋倫劑型(galenical dosage form)。

如先前進一步所述，以式(I)化合物用於製備用於預防及/或治療上文所列舉疾病之醫藥的用途亦係本發明之標的。

劑量可在寬範圍內變化且當然其應適於各特定情形之個別需要。一般而言，用於經口或非經腸投與之有效劑量介於0.01-20 mg/kg/天之間，對於所述之所有適應症，0.1-10 mg/kg/天之劑量較佳。因此，體重70 kg之成年人的日劑量介於0.7-1400 mg/天之間，較佳地介於7 mg/天與700 mg/天之間。

包含本發明化合物之醫藥組合物之製備：

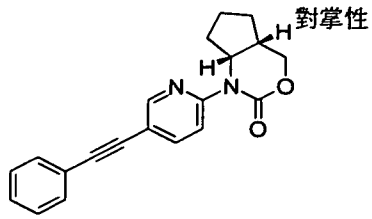
以下組成之**錠劑**係以習用方法製備：

mg/錠劑	
活性成份	100
粉末狀乳糖	95
白色玉米澱粉	35
聚乙烯基吡咯啶酮	8
羧甲基澱粉Na	10

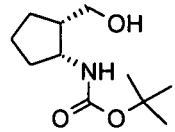
硬脂酸鎂	2
錠劑重量	250

實例1

(4aS,7aR)-1-(5-苯基乙炔基-吡啶-2-基)-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮

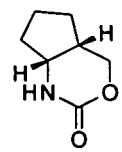


步驟1：((1R,2S)-2-羥甲基-環戊基)-胺基甲酸第三丁基酯



在0℃下，向0℃下之0.94 g (24.7 mmol, 2當量) $LiAlH_4$於30 ml THF中之充分攪拌之懸浮液中逐滴添加(1S,2R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-環戊烷甲酸甲酯(CAS：592503-55-4)(3.0 g, 12.3 mmol)之溶液(釋氣，輕微放熱)。在0℃下15分鐘後，使反應混合物升溫至室溫，並攪拌2 h。將混合物冷卻至0℃並逐滴添加水。藉助Celite過濾所沈澱無機鹽並用乙酸乙酯洗滌。蒸發濾液，並藉由在矽膠上利用0%至50%乙酸乙酯存於庚烷中之梯度洗脫進行管柱層析來純化殘餘物，從而得到1.99 g (75%)結晶白色固體狀標題化合物，其直接用於下一步驟中。

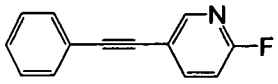
步驟2：(4aS,7aR)-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮



在室溫下向((1R,2S)-2-羥甲基-環戊基)-胺基甲酸第三丁基酯(1.6 g, 7.43 mmol)於THF (40 ml)中之溶液中添加第三丁氧鉀(3.34 g, 29.7 mmol, 4.0當量)。在60℃下攪拌1 h後，使反應物升溫至室溫，且在用乙酸乙酯/水處理後，乾燥並在真空中濃縮，將粗製材料混合物吸附於二氧化矽上，並在預填充二氧化矽管柱(50 g，50%至100% EtOAc

存於庚烷中之梯度)上層析，從而得到950 mg (91%)白色固體狀標題化合物，其直接用於下一步驟中。

步驟3：2-氟-5-苯基乙炔基-吡啶



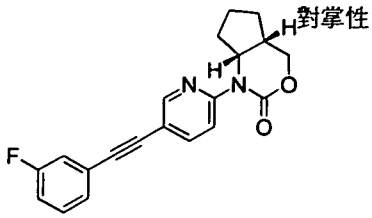
在100ml 2頸圓底燒瓶中及氬下將2-氟-5-碘吡啶(5.0 g, 22.4 mmol, 1.0當量)溶解於THF (30 ml)中。在5分鐘後，在室溫下添加雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (944 mg, 1.35 mmol, 0.06當量)、三乙胺(6.81 g, 9.32 ml, 67.3 mmol, 3.0當量)、苯基乙炔(2.75 g, 2.95 ml, 26.9 mmol, 1.2當量)及碘化銅(I) (128 mg, 0.67 mmol, 0.03當量)。用水將褐色懸浮液(放熱)冷卻至室溫，並攪拌過夜。然後，添加200 ml乙醚，過濾混合物，用醚洗滌，並在真空中濃縮，從而得到5.7 g褐色固體，將該褐色固體吸附於二氧化矽上，並在100 g預填充二氧化矽管柱上用0-10%乙酸乙酯存於庚烷中之梯度洗脫來分2份進行層析，從而得到3.99 g (91%)淺褐色固體狀標題化合物，MS: m/e = 198.1 ($M+H^+$)。

步驟4：(4aS,7aR)-1-(5-苯基乙炔基-吡啶-2-基)-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮

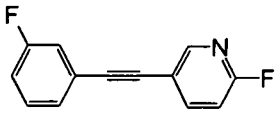
在10 ml圓底燒瓶中將(4aS,7aR)-六氫-環戊并[d]-[1,3]噁嗪-2-酮(80 mg, 0.57 mmol, 1.0當量)及2-氟-5-(苯基乙炔基)吡啶(112 mg, 0.57 mmol, 1.0當量)溶解於2ml DMF中。添加氫化鈉(60%懸浮液) (29.5 mg, 0.74 mmol, 1.3當量)，並將褐色懸浮液在室溫下攪拌過夜。用水驟冷反應混合物並用乙酸乙酯萃取兩次。乾燥合併之有機相，過濾並濃縮。藉由在預填充二氧化矽管柱上用0-50%乙酸乙酯存於庚烷中之梯度洗脫進行急驟層析來純化粗製材料，從而得到42.5 mg無色非晶形固體狀標題化合物，MS: m/e = 319.1 ($M+H^+$)。

實例2

(4aS,7aR)-1-[5-(3-氟苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮



步驟1：2-氟-5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶



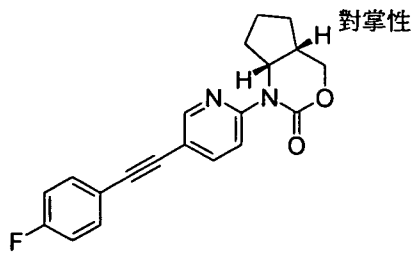
標題化合物係根據實例1、步驟3之一般方法使用3-氟苯基乙炔而非苯基乙炔來製備，從而得到結晶白色固體狀標題化合物，MS: m/e = 216.2 ($M+H^+$)。

步驟2：(4aS,7aR)-1-[5-(3-氟苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮

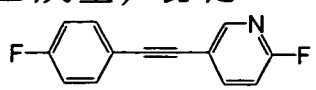
標題化合物係根據實例1、步驟4之一般方法使用(4aS,7aR)-六氫-環戊并[d]-[1,3]噁嗪-2-酮(66 mg, 0.47 mmol) *(實例1，步驟2)*及2-氟-5-((3-氟苯基)乙炔基)吡啶(100 mg, 0.47 mmol)來製備，從而得到48 mg (31%)淺黃色非晶形固體狀標題化合物；MS: m/e = 337.3 ($M+H^+$)。

實例3

(4aS,7aR)-1-[5-(4-氟苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮



步驟1：2-氟-5-(4-氟-苯基乙炔基)-吡啶



標題化合物係根據實例1、步驟3之方法使用4-氟苯基乙炔而非苯

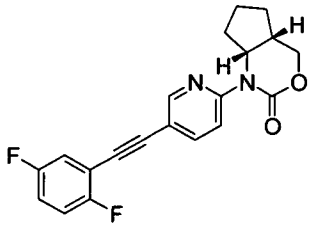
基乙炔來製備，從而得到淺褐色固體狀標題化合物，MS: m/e = 216.2 ($M+H^+$)。

步驟2：(4aS,7aR)-1-[5-(3-氟苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮

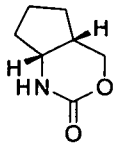
標題化合物係根據實例1、步驟4之一般方法使用(4aS,7aR)-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮(66 mg, 0.47 mmol) *(實例1，步驟2)*及2-氟-5-((3-氟苯基)乙炔基)吡啶(100 mg, 0.47 mmol)來製備，從而得到22 mg (14%)無色油狀標題化合物；MS: m/e = 337.4 ($M+H^+$)。

實例4

(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-二氟苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d]-[1,3]噁嗪-2-酮

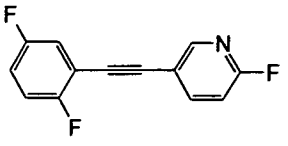


步驟1：(外消旋)-(4aSR,7aRS)-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮



標題化合物係根據實例1、步驟1及2中所闡述之相同程序自外消旋(1SR,2RS)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-環戊烷甲酸甲酯(登記號：***164916-42-1***)起始來製備，從而得到無色油狀標題化合物；MS: m/e = 142.3 ($M+H^+$)。

步驟2：5-(2,5-二氟-苯基乙炔基)-2-氟-吡啶



標題化合物係根據實例1、步驟3之一般方法使用2,5-二氟苯基乙

炔而非苯基乙炔來製備，從而得到黃色固體狀標題化合物，MS: m/e = 234.4 ($M+H^+$)。

步驟3：(外消旋)-(4aSR,7aRS)-1-[5-(2,5-二氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮

標題化合物係根據實例1、步驟4之一般方法使用(外消旋)-(4aSR,7aRS)-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮(30 mg, 0.21 mmol) *(實例4，步驟2)*及5-(2,5-二氟-苯基乙炔基)-2-氟-吡啶(50 mg, 0.21 mmol)來製備，從而得到33 mg (43%)黃色油狀標題化合物；MS: m/e = 355.6 ($M+H^+$)。

步驟4：(-)-(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-二氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮

藉由對掌性HPLC (Reprosil Chiral NR - 5 cm × 50 cm，20 μM；40%乙醇/庚烷，35 ml/min，18巴)分離(外消旋)-(+/-)-(外消旋)-(4aSR,7aRS)-1-[5-(2,5-二氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮(實例1)之外消旋混合物(33 mg)。獲得淺黃色油狀(+)-(4aR,7aS)-1-[5-(2,5-二氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮(15 mg)，MS: m/e = 355.6 ($M+H^+$)，及淺黃色油狀(-)-(4aR,7aS)-1-[5-(2,5-二氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮(14.9 mg)，MS: m/e = 355.6 ($M+H^+$)。

【圖式簡單說明】

無

【符號說明】

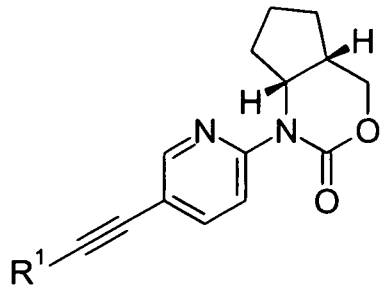
無

第102134845號專利申請案
中文申請專利範圍替換本(103年10月)

申請專利範圍

103年10月9日修正本 公告本

1. 一種式I之乙炔基衍生物，



I

其中

R^1係苯基、3-氟苯基、4-氟苯基或2,5-二氟苯基；

或醫藥上可接受之酸加成鹽，其呈鏡像異構純形式。

2. 如請求項1之式I之乙炔基衍生物，其中該等化合物係

(4aS,7aR)-1-(5-苯基乙炔基-吡啶-2-基)-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮

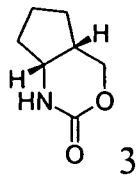
(4aS,7aR)-1-[5-(3-氟苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮

(4aS,7aR)-1-(5-((4-氟苯基)乙炔基)-吡啶-2-基)六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2(1H)-酮或

(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-二氟苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-六氫-環戊并[d][1,3]噁嗪-2-酮。

3. 一種製備如請求項1之式I之乙炔基衍生物的方法，其包括

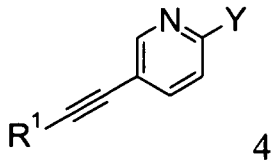
a) 使式3化合物，其中該式3化合物係外消旋混合物或呈鏡像異構純形式，



3

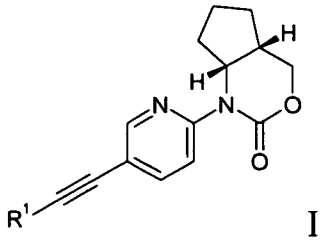
與適宜的式4之芳基乙炔鹵-吡啶化合物反應，其中Y係選自

氟、溴或碘之鹵素，



4

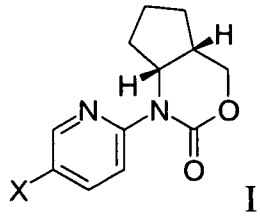
從而形成呈鏡像異構純形式或呈外消旋混合物之式I之乙炔基衍生物，其中該等鏡像異構物可被分離，



I

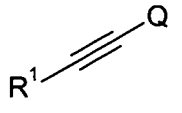
其中該等取代基係如請求項1之定義，或若需要，將所獲得之該等化合物轉化成醫藥上可接受之酸加成鹽，或藉由

b) 使呈鏡像異構純形式或呈外消旋混合物之式II化合物，其中X係碘或溴



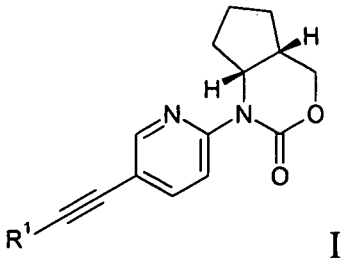
II

與式5之乙炔化合物反應，其中Q係氫或三烷基矽烷基，



5

從而形成呈鏡像異構純形式或呈外消旋混合物之式I之乙炔基衍生物，其可被分離，



I

其中該等取代基係如請求項1中闡述，或若需要，將所獲得之該等化合物轉化成醫藥上可接受之酸加成鹽。

4. 如請求項1至2中任一項之式I之乙炔基衍生物，其係用作治療活性物質。

5. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至2中任一項之式I之乙炔基衍生物以及其醫藥上可接受之鹽。

6. 如請求項1至2中任一項之式I之乙炔基衍生物，當其呈鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物或呈鏡像異構純形式應用時；及其醫藥上可接受之鹽，其係用作醫藥。

7. 一種如請求項1至2中任一項之式I之乙炔基衍生物以及其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療與mGluR5受體之異位調節劑相關的疾病之醫藥。

8. 如請求項7之用途，其中該疾病係精神分裂症、認知疾病、脆性X染色體症候群或自閉症。

9. 如請求項1至2中任一項之式I之乙炔基衍生物，其用於治療精神分裂症、認知疾病、脆性X染色體症候群或自閉症。