

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96128661

※申請日期：96年08月03日

※IPC分類：

C07D 471/02 (2006.01)

C07D 487/02 (2006.01)

C07D 491/02 (2006.01)

C07D 521/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 吡唑并嘧啶類，彼之製法以及作為藥物的應用

(英) Pyrazolopyrimidines, a process for their preparation and their use as medicine

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 梅茲製藥有限兩合公司

(英) MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA

代表人：(中) 1. 克里斯汀 帕特斯奇

(英) 1. PERTSCHY, CHRISTIAN

地址：(中) 德國美因河畔之法蘭克福艾肯海莫蘭街 100 號

(英) 100 Eckenheimer Landstrasse, D-60318 Frankfurt am Main, Germany

國籍：(中英) 德國

GERMANY

三、發明人：(共 13 人)

1. 姓名：(中) 渥希 丹茲

(英) DANYSZ, WOJCIECH

國籍：(中) 波蘭

(英) POLAND

2. 姓名：(中) 安卓札 戴肯狄

(英) DEKUNDY, ANDRZEJ

國籍：(中) 波蘭

(英) POLAND

3. 姓名：(中) 麥爾可 海契伯格

(英) HECHENBERGER, MIRKO

國籍：(中) 德國

(英) GERMANY

4.姓 名：(中) 馬克斯 漢瑞區
(英) HENRICH, MARKUS
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

5.姓 名：(中) 克勞蒂亞 嘉茲克
(英) JATZKE, CLAUDIA
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

6.姓 名：(中) 貞斯 奈格
(英) NAGEL, JENS
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

7.姓 名：(中) 克利斯朵夫 帕森斯
(英) PARSONS, CHRISTOPHER GRAHAM RAPHAEL
國 籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

8.姓 名：(中) 湯賈 威爾
(英) WEIL, TANJA
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

9.姓 名：(中) 喬瑞斯 富汀斯
(英) FOTINS, JURIS
國 籍：(中) 拉脫維亞
(英) LATVIA

10.姓 名：(中) 艾力克珊卓斯 古凱茲
(英) GUTCAITS, ALEKSANDRS
國 籍：(中) 拉脫維亞
(英) LATVIA

11.姓 名：(中) 艾娃 卡文曲
(英) KALVINSH, IVARS
國 籍：(中) 拉脫維亞
(英) LATVIA

12.姓 名：(中) 羅拿茲 捷利寶
(英) ZEMRIBO, RONALDS
國 籍：(中) 拉脫維亞
(英) LATVIA

13.姓 名：(中) 維拉詹 寇斯

國 籍：(英) KAUSS, VALERJANS
(中) 拉脫維亞
(英) LATVIA

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2006/08/04 ; 60/835,820 ☒ 有主張優先權
2. 美國 ; 2006/12/28 ; 60/877,544 ☒ 有主張優先權

國 籍：(英) KAUSS, VALERJANS
(中) 拉脫維亞
(英) LATVIA

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2006/08/04 ; 60/835,820 ☒ 有主張優先權
2. 美國 ; 2006/12/28 ; 60/877,544 ☒ 有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於可作為新穎的代謝性麩胺酸受體 (mGluR) 調節劑之吡唑并嘧啶衍生物類、彼等之合成方法及彼等經投服以作為治療各種不同之疾病及/或預防病症(例如神經系統疾病)的藥物之用途。

【先前技術】

神經元刺激之傳遞係藉由中樞神經系統(CNS)並通過由神經元所釋出之神經遞質的相互作用，該神經遞質對另一神經元之神經受體具有特異作用。L-麩胺酸被認為係於哺乳動物的 CNS 中主要之興奮性神經遞質，因此於許多生理過程中扮演重要角色。依賴麩胺酸刺激之受體係被分為兩個主要之群組。第一群組包含受配體控制之離子孔道，而另一群組包含代謝性麩胺酸受體 (mGluR)。代謝性麩胺酸受體係與 G 蛋白偶合之受體(GPCR)的子族。增加中之證據顯示 CNS 外之離子性和代謝性麩胺酸受體於例如慢性疼痛狀態上扮演周邊角色。

現今，已知 mGluR 包括 8 個不同成員。基於結構參數(諸如序列同源性)、該等受體所利用之第二信使系統及該等受體對低分子量化合物之不同親和性，該 8 個受體可被分為 3 個群組。mGluR1 和 mGluR5 屬於第 I 群組，彼等係確定地與磷脂酶 C 偶合且彼等之活化係導致細胞內鈣離子之移動。mGluR2 和 mGluR3 屬於第 II 群組且

mGluR4、mGluR6、mGluR7 及 mGluR8 屬於第 III 群組，該第 II 和 III 群組皆不能與腺苷酸環化酶偶合，即彼等之活化致使第二信使 cAMP 減少並因而減弱神經元活性。

已顯示 mGluR5 調節劑經由突觸後機轉能調節突觸前釋出之神經遞質麩胺酸的作用。再者，因該調節劑可為 mGluR5 陽性及/或陰性調節劑，該調節劑可增強或抑制經由該等代謝性麩胺酸受體所中介之作用。

特別重要的是 mGluR5 陰性調節劑。該調節劑降低經由該等代謝性麩胺酸受體所中介之作用。因罹犯 CNS 之各種不同之病理生理過程及疾病狀態被認為係與異常之麩胺酸神經傳遞有關且已顯示 mGluR5 受體係被表現於 CNS 之數個區域，該等受體之調節劑可有益於治療 CNS 疾病。

【發明內容】

依據本發明，對下述之急性或慢性病理症狀可投服 mGluR5 陽性或陰性調節劑以提供神經保護作用及/或疾病改質或提供症狀上之功效：Alzheimer 氏疾病、Creutzfeld-Jakob 氏徵候群/疾病、牛海綿樣腦病(BSE)、與朊病毒有關之感染、涉及粒腺體功能不良之疾病、涉及β澱粉樣及/或τ蛋白蓄積症之疾病、Down 氏徵候群、肝性腦病、Huntington 氏疾病、運動神經元疾病、肌萎縮性側索硬化(ALS)、橄欖體橋腦小腦萎縮、手術後識別缺損(POCD)、全身性紅斑狼瘡、全身性硬化症、Sjogren 氏徵

候群、神經元蠟質脂褐質沉積病、神經變性小腦共濟失調、Parkinson 氏疾病、Parkinson 氏癡呆、輕度識別損傷、各種不同型式之輕度識別損傷所呈現之識別缺損、各種不同型式之癡呆所呈現之識別缺損、拳擊手受擊性癡呆、血管和額葉性癡呆、識別損傷、學習損傷、眼傷、眼疾、眼症、青光眼、視網膜病變、黃斑變性、頭或腦或脊髓損傷、頭或腦或脊髓創傷、創傷、低血糖症、低氧症、圍產期低氧症、局部缺血、因心跳驟停或中風或分流手術或移植所導致之局部缺血、驚厥、癲癇性驚厥、癲癇、顳葉性癲癇、肌陣攣性癲癇、內耳損傷、耳鳴性內耳損傷、耳鳴、聲音或藥物引起之內耳損傷、聲音或藥物引起之耳鳴、L-多巴引起之運動障礙、Parkinson 氏疾病治療中由 L-多巴引起之運動障礙、運動障礙、Huntington 氏疾病之運動障礙、藥物引起之運動障礙、精神安定劑引起之運動障礙、氟哌啶醇(haloperidol)引起之運動障礙、多巴胺模擬藥物引起之運動障礙、舞蹈症、Huntington 氏舞蹈症、手足徐動症、組織張力障礙、刻板症、運動過度症、遲發性運動障礙、抽搐、斜頸性痙攣、臉痙攣、局限性和全面性組織張力障礙、眼球震顫、遺傳性小腦共濟失調、皮質基底變性、震顫、特發性震顫、濫用、成癮、尼古丁成癮、尼古丁濫用、酒精成癮、酒精濫用、鴉片成癮、鴉片濫用、古柯鹼成癮、古柯鹼濫用、苯丙胺成癮、苯丙胺濫用、焦慮症、恐慌症、焦慮恐慌症、社會焦慮症(SAD)、注意力不集中過度反應症(ADHD)、注意力不集中徵候群(ADS)、腿

不寧徵候群(RLS)、兒童過動症、孤獨癖、癡呆、Alzheimer氏疾病所呈現之癡呆、Korsakoff氏徵候群所呈現之癡呆、Korsakoff氏徵候群、血管性癡呆、與HIV感染有關之癡呆、HIV-1腦病、AIDS腦病、AIDS癡呆綜合徵、與AIDS有關之癡呆、重度抑鬱症、重度抑鬱、抑鬱、由Borna病毒感染所導致之抑鬱、由Borna病毒感染所導致之重度抑鬱、雙相性躁狂抑鬱症、藥物耐受性、對類鴉片之藥物耐受性、運動疾病、脆性染色體X徵候群、應激性大腸徵候群(IRS)、偏頭痛、多發性硬化(MS)、肌肉痙攣、疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病性疼痛、糖尿病性神經病性疼痛(DNP)、與風濕性關節炎有關之疼痛、異常性疼痛、痛覺過敏、傷害感受性疼痛、癌症疼痛、創傷後應激性精神障礙(PTSD)、精神分裂症、精神分裂症之陽性或識別性或陰性症狀、痙攣狀態、Tourette氏徵候群、小便失禁、嘔吐、瘙癢狀態、瘙癢症、睡眠障礙、排尿困難、泌尿道下段之神經肌肉疾病、胃食道返流疾病(GERD)、胃腸功能不良、下食道括約肌(LES)疾病、功能性胃腸疾病、消化不良、反胃、呼吸道感染、神經性暴食症、慢性喉炎、氣喘、與返流有關之氣喘、肺疾、進食障礙、肥胖症、與肥胖症有關之疾病、肥胖症受虐、食物成癮、狂食症、廣場恐怖症、廣泛性焦慮症、強迫性人格障礙、恐慌症、創傷後應激性精神障礙、社會恐怖症、恐怖症、藥物引起之焦慮症、妄想性精神障礙、情感分裂性精神障礙、精神分裂症樣精神障礙、藥物

引起之精神病及妄想。

亦可投服該 mGluR5 陰性或陽性調節劑以對周邊組織、周邊神經系統及 CNS 中之腫瘤細胞生長、遷移、侵入、黏附及毒性提供抑制作用。可投服 mGluR5 調節劑以對贅瘤形成、增生、異型增生、惡性瘤、癌瘤、肉瘤、口腔癌、鱗狀細胞癌(SCC)、口腔鱗狀細胞癌(SCC)、肺癌、肺腺癌、乳癌、前列腺癌、胃癌、肝癌、結腸癌、結腸直腸癌、橫紋肌肉瘤、腦腫瘤、神經組織腫瘤、膠瘤、惡性膠瘤、星形膠瘤、神經膠瘤、神經母細胞瘤、神經膠母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、皮膚細胞癌、黑色素瘤、惡性黑色素瘤、上皮贅瘤、淋巴瘤、骨髓瘤、Hodgkin 氏疾病、Burkitt 氏淋巴瘤、白血病、胸腺瘤及其他腫瘤提供治療性介入作用。

mGluR5 陰性或陽性調節劑之其他適應症包括該等適應症，其中某一特定病症並不必然存在但其中經由投服本發明之化合物可改善某一特定生理參數(例如識別促進、學習損傷及/或神經保護作用)。

陽性調節劑可特別用於治療精神分裂症之陽性和陰性徵候及呈各種不同型式之癡呆和輕度識別損傷之識別缺損。

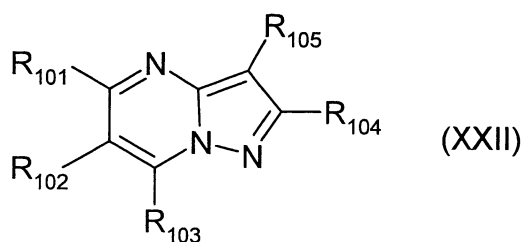
文獻已描述數種類型之 mGluR5 調節劑。

進一步，先前技藝已揭示數種類型之吡唑并嘧啶化合物。

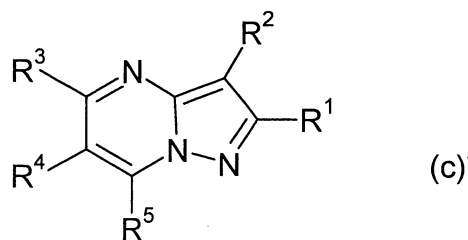
製備經取代之吡唑并嘧啶衍生物的各種不同之方法係

為已知，例如參閱文獻 G. Hajos and Z. Riedl, *Science of Synthesis* 109, 613-678 (2002)和 Laura Bettinetti 之博士論文 (University of Erlangen, Germany, 2004)。

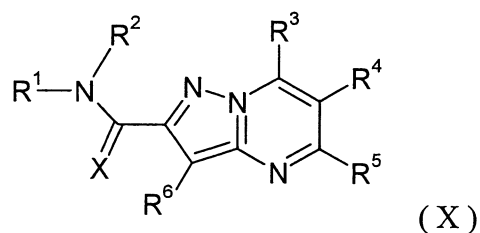
WO 2004/087153 描述式 (XXII) 之各種不同的吡唑并嘧啶類，其可作為小分子免疫增效劑 (SMIP) 且可用於例如癌症治療。



進一步，WO 2004/089471 描述經取代之吡唑并 [1,5-a]嘧啶或其前藥或鹽於製備用於治療病症和疾病之醫藥組成物上之用途，其中所欲的係調節酶 11βHSD1 之活性或抑制該酶 11βHSD1。該文獻 WO 2004/089471 揭示下述通式 (C) 之吡唑并 [1,5-a]嘧啶衍生物：



WO 2003/037900 描述作為人體細胞之離子孔道抑制劑的另一類特定之吡唑并嘧啶化合物。該文獻描述下述通式 (X) 之化合物：



其中

R^1 係例如烷基；

R^2 係例如氫或烷基；或

R^1 和 R^2 及與彼等可選擇地連接之氮原子一起形成 4 至 8 員雜環芳基環；

R^3 係例如氫、烷基、鹵、胺基或芳基；

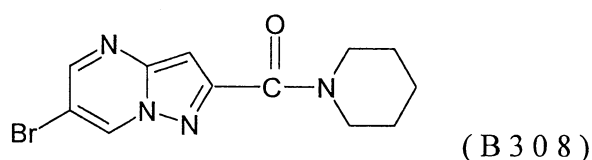
R^4 係例如氫、鹵、烷基或芳基；

R^5 係選自經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之雜環烷基；

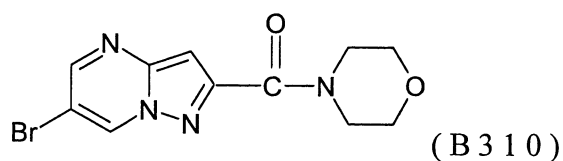
R^6 係例如氫、鹵或芳基；且

X 係選自 O 或 S。

然而已測試本發明之數個吡啶并嘧啶化合物，經發現該等化合物於作為人體細胞之離子孔道抑制劑上並不具有顯著活性。該文獻 WO 2003/037900 述及下述兩個結構之化合物以作為實例化合物 (B308) 和 (B310)，然而該等化合物於作為代謝性麩胺酸受體 (mGluR5) 調節劑上並未顯現特定之活性：

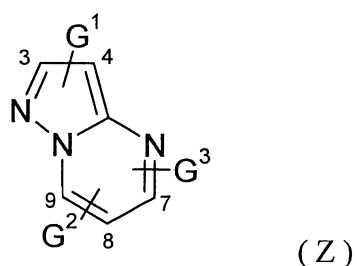


(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-哌啶-1-基-甲酮



(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-嗎啉-4-基-甲酮。

WO 2003/101993 揭示數種類型之吡啶并嘧啶化合物及彼等於治療肝炎感染上之用途。WO 2003/101993 描述下述通式(Z)之化合物：



其中

G^1 係選自例如 -OH、氰基、 $-C(O)-OH$ 或 $-C(O)-NR^2R^3$ ，其中 R^2 和 R^3 係一起形成 5 或 6 員雜芳族基或飽和或部分未飽和之雜環；

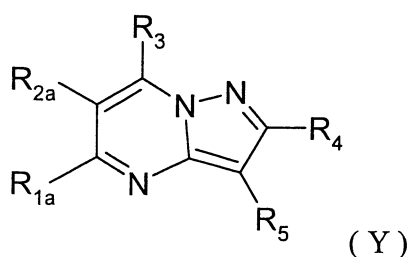
G^2 係各別選自例如烷基、環烷基、芳基、雜芳基、飽和或部分未飽和之雜環基或三氟甲基；

G^3 可不存在或係各別選自例如烷基、環烷基、芳基、雜芳基、飽和或部分未飽和之雜環基；

G^2 和 G^3 係共同地連接該嘧啶環之 C7、C8 及 C9 位置中的任兩個，且殘餘之位置係可選擇地經烷基、烯基、炔基、鹵、氟烷基、羥基、烷氧基或氰基取代；

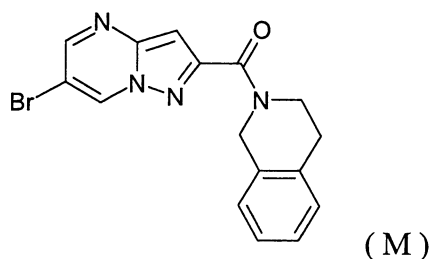
其中於該 G^1 、 G^2 或 G^3 定義中之任一該環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基烷基或雜環基的環部分可選擇地經取代。

WO 2003/091256 描述特定之吡啶并嘧啶衍生物類，其具有 NADPH 氧化酶抑制劑之活性。該等化合物具有下述通式 (Y)：



其中 R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_3 至 R_5 代表氫、鹵、可經取代之低級烷基、可經取代之低級烯基、可經取代之低級炔基、可經取代之環烷基、可經取代之環烯基、可經取代之環炔基、可經取代之芳基、可經取代之雜環基、羥基、可經取代之烷氧基、可經取代之芳氧基、可經取代之雜環氧基、可經取代之鹽基、可經取代之經單取代之羰氧基、可經取代之氨基甲鹽基、重氮基、可經取代之脒基、疊氮基、亞硝基、硝基、可經取代之胺基、可經取代之亞胺基、氰基、氫硫基、可經取代之經單取代之亞磺鹽基、可經取代之經單取代之磺鹽基、磺基或經三取代之甲矽烷基，且 R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_3 至 R_5 之任何組合可一起形成環結構。

已揭示於文獻 (ChemBridge Corporation; Registry Nr. 833441-66-0; February 18, 2005) 之另一吡啶并嘧啶化合物係具有下述結構 (M)：



(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-2-基)-甲酮。

然而該化合物於作為代謝性麩胺酸受體 (mGluR5) 調節劑上僅顯現有限之活性且進一步不具有選擇性。

WO 2006/015737 揭示可含有羧酸鹽胺官能基之另一雜環化合物類，其對多巴胺受體具有活性且可用於治療 CNS 疾病。可述及之實例結構係吡啶并嘧啶類。

WO 2002/088088 揭示四氫異喹啉化合物類之合成，該等化合物可作為用於合成藥學活性化合物之中間物。

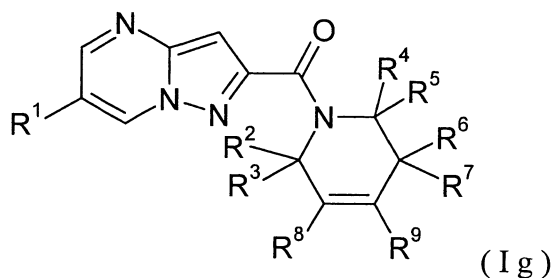
現今已發現結構上係與已知之吡啶并嘧啶類不同的某些吡啶并嘧啶衍生物類係為有效之 mGluR5 調節劑。因此，該等化合物可有益於治療涉及異常麩胺酸神經傳遞之病症或調節 mGluR5 受體可致使產生治療功效之病症。該等化合物較佳地係以醫藥組成物之型式投服，其中該等化合物係與一或多種藥學上可接受之稀釋劑、載體或賦形劑一起存在。

本發明之目標係提供作為 mGluR5 調節劑之新穎藥學化合物及彼之醫藥組成物。本發明之另一目標係提供治療、消除、減輕、緩和或改善不欲之涉及異常麩胺酸神經傳遞的 CNS 疾病之新穎方法，其係使用本發明之化合物或

含彼之醫藥組成物。

本發明之另一目標係提供製造該吡啶并嘧啶衍生物類之方法。

本發明大抵係關於選自式 (Ig) 之化合物：



其中

R^1 代表氯或溴；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 可為相同或不同且各別獨立代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

R^8 代表氫或 C_{1-6} 烷基；

R^9 代表芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基可選擇地經一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、二- $N,N-C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氧、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷撐二氧基、芳基、雜芳基、雜環基或環 C_{3-12} 烷基；

或 R^8 和 R^9 及與彼等連接之碳原子可一起形成含有 5 至 7 個(即 5、6 或 7 個)碳原子之未飽和環系統，其中由

該 R^8 和 R^9 所形成之環系統的碳原子中之 0 至 4 個 (即 0、1、2、3 或 4 個) 碳原子可經各別選自氮、氧或硫之雜原子替代且其中該環系統可選擇地經一或多個 (例如 1、2 或 3 個) 取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、二- $N,N-C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氧、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷撐二氧基、芳基、雜芳基、雜環基或環 C_{3-12} 烷基；

及其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物及多晶型物；且應瞭解的是式 (Ig) 化合物不為 (6-溴-吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-2-基)-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-甲酮。

進一步，式 (Ig) 化合物，其中

R^8 代表氫或甲基；

R^1 代表氯或溴；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 可為相同或不同且各別獨立代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

R^9 代表芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基可選擇地經一或多個 (例如 1、2 或 3 個) 取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、二- $N,N-C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6}

烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氧、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷撐二氧基、芳基、雜芳基、雜環基或環 C_{3-12} 烷基；

或 R^8 和 R^9 及與彼等連接之碳原子可一起形成含有 5 至 7 個(即 5、6 或 7 個)碳原子之未飽和環系統，其中由該 R^8 和 R^9 所形成之環系統的碳原子中之 0 至 4 個(即 0、1、2、3 或 4 個)碳原子可經各別選自氮、氧或硫之雜原子替代且其中該環系統可選擇地經一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、二-N,N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氧、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷撐二氧基、芳基、雜芳基、雜環基或環 C_{3-12} 烷基。

該式(Ig)化合物，其中

R^9 代表苯基或單環雜芳基，其中該雜芳基環含有 1 至 4 個(即 1、2、3 或 4 個)各別選自氧、硫或氮之雜原子且其中該苯基或雜芳基環可選擇地經 1 至 3 個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、二-N,N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基

、 C_{1-6} 烷基羰基氧、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷撐二氧基、芳基、雜芳基、雜環基或環 C_{3-12} 烷基；

R^1 代表氯或溴；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 可為相同或不同且係各別獨立代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；且

R^8 代表氫或甲基。

該式 (Ig) 化合物，其中

R^8 代表氫；

R^9 代表苯基，其可選擇地經 1 至 2 個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、二-N,N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧或 C_{1-6} 烷基羰基胺基；

R^1 代表氯或溴；且

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 可為相同或不同且係各別獨立代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基。

該式 (Ig) 化合物，其中

R^8 代表氫；

R^9 代表苯基，其可選擇地經 1 至 2 個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、二-N,N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧或 C_{1-6} 烷基羰基胺基；

R^1 代表氯或溴；

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 可為相同或不同且係各別獨立代表氫或甲基；且

R^6 和 R^7 代表氫。

該式 (Ig) 化合物，其中

R^8 代表氫；

R^9 代表苯基，其可選擇地經 1 至 2 個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、二-N,N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧或 C_{1-6} 烷基羰基胺基；

R^1 代表氯或溴；

R^6 和 R^7 代表氫；且

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 中之一個代表甲基且其餘代表氫。

該式 (Ig) 化合物，其中

R^8 和 R^9 及與彼等連接之碳原子可一起形成含有 6 個碳原子之未飽和環系統，其中由該 R^8 和 R^9 所形成之環系統的碳原子中之 0 至 2 個 (即 0、1 或 2 個) 碳原子可經各別選自氮、氧或硫之雜原子替代且其中該環系統可選擇地經一或多個 (例如 1、2 或 3 個) 取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、二-N,N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基

羰基氧、C₁₋₆ 烷基胺基、二-C₁₋₆ 烷基胺基、C₁₋₆ 烷基羰基胺基、C₁₋₆ 烷撐二氧基、芳基、雜芳基、雜環基或環 C₃₋₁₂ 烷基；

R¹ 代表氯或溴；且

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 可為相同或不同且係各別獨立代表氫、C₁₋₆ 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基。

該式 (Ig) 化合物，其中

R⁸ 和 R⁹ 及與彼等連接之碳原子可一起形成苯環系統，該苯環系統可選擇地經 1 至 2 個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、二-N,N-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氧或 C₁₋₆ 烷基羰基胺基；

R¹ 代表氯或溴；且

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 可為相同或不同且係各別獨立代表氫、C₁₋₆ 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基。

該式 (Ig) 化合物，其中

R⁸ 和 R⁹ 及與彼等連接之碳原子可一起形成苯環系統，該苯環系統可選擇地經 1 至 2 個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、二-N,N-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氧或 C₁₋₆ 烷基羰基胺基；

R¹ 代表氯或溴；

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 可為相同或不同且係各別代表氫或甲基；且

R^6 和 R^7 代表氫。

進一步，該式(Ig)化合物，其中

R^8 和 R^9 及與彼等連接之碳原子可一起形成苯環系統，該苯環系統可選擇地經 1 至 2 個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、二-N,N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧或 C_{1-6} 烷基羰基胺基；

R^1 代表氯或溴；

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 可為相同或不同且係各別代表氫、乙基或三氟甲基；且

R^6 和 R^7 代表氫。

該式(Ig)化合物，其中

R^8 和 R^9 及與彼等連接之碳原子可一起形成苯環系統，該苯環系統可選擇地經 1 至 2 個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、二-N,N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧或 C_{1-6} 烷基羰基胺基；

R^1 代表氯或溴；

R^6 和 R^7 代表氫；且

R^2 和 R^3 之一代表甲基且 R^2 和 R^3 中之另一者及 R^4 和

R^5 代表氫。

進一步，該式 (Ig) 化合物，其中

R^8 和 R^9 及與彼等連接之碳原子可一起形成苯環系統，該苯環系統可選擇地經 1 至 2 個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、二-N,N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧或 C_{1-6} 烷基羰基胺基；

R^1 代表氯或溴；

R^6 和 R^7 代表氫；且

R^2 和 R^3 之一代表乙基或三氟甲基且 R^2 和 R^3 中之另一者及 R^4 和 R^5 代表氫。

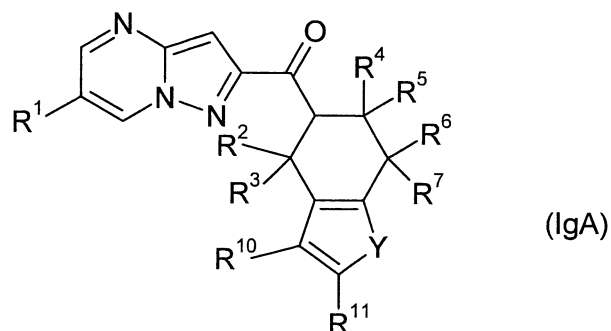
該式 (Ig) 化合物，其中

R^8 和 R^9 及與彼等連接之碳原子可一起形成含有 5 個碳原子之未飽和環系統，其中由該 R^8 和 R^9 所形成之環系統的碳原子中之 0 至 3 個 (即 0、1、2 或 3 個) 碳原子可經各別選自氮、氧或硫之雜原子替代且其中該環系統可選擇地經 1 至 2 個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、二-N,N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氧、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷撐二氧基、芳基、雜芳基、雜環基或環 C_{3-12} 烷基；

R^1 代表氯或溴；且

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 可為相同或不同且係各別獨立代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基。

該式 (Ig) 化合物，其係選自式 (IgA) 者：



其中

Y 代表 NH 、 S 或 O ；

R^{10} 和 R^{11} 可為相同或不同且係各別獨立代表氫、鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、二- $N,N-C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧或 C_{1-6} 烷基羰基胺基；

R^1 代表氯或溴；且

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 可為相同或不同且係各別獨立代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基。

該式 (IgA) 化合物，其中

Y 代表 NH 、 S 或 O ；

R^{10} 和 R^{11} 可為相同或不同且係各別獨立代表氫、鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、二- $N,N-C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧或 C_{1-6} 烷基羰基胺基；

基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧或 C_{1-6} 烷基羰基胺基；

R^1 代表氯或溴；

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 可為相同或不同且係各別代表氫或甲基；且

R^6 和 R^7 代表氫。

該式 (IgA) 化合物，其中

Y 代表 NH、S 或 O；

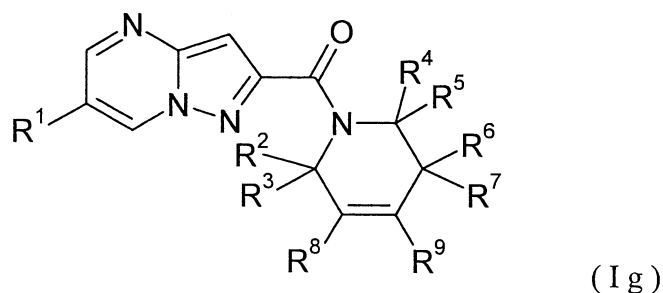
R^{10} 和 R^{11} 可為相同或不同且係各別獨立代表氫、鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、二-N,N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氧或 C_{1-6} 烷基羰基胺基；

R^1 代表氯或溴；

R^6 和 R^7 代表氫；且

R^2 和 R^3 之一代表甲基且 R^2 和 R^3 中之另一者及 R^4 和 R^5 代表氫。

進一步，選自式 (Ig) 者之化合物：



其中

R^1 代表氯或溴；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 可為相同或不同且係各別獨立代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

R^8 代表氫或 C_{1-6} 烷基；

R^9 代表芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基可選擇地經一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 N - C_{1-6} 烷基胺基羰基、二- N,N - C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氧、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷撐二氧基、芳基、雜芳基、雜環基或環 C_{3-12} 烷基；

或 R^8 和 R^9 及與彼等連接之碳原子可一起形成含有 5 至 7 個(即 5、6 或 7 個)碳原子之未飽和環系統，其中由該 R^8 和 R^9 所形成之環系統的碳原子中之 0 至 4 個(即 0、1、2、3 或 4 個)碳原子可經各別選自氮、氧或硫之雜原子替代且其中該環系統可選擇地經一或多個(例如 1、2 或 3 個)取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基羰基、 N - C_{1-6} 烷基胺基羰基、二- N,N - C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氧、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷撐二氧基、芳基、雜芳基、雜環基或環 C_{3-12} 烷基；

或其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物以作為藥物。

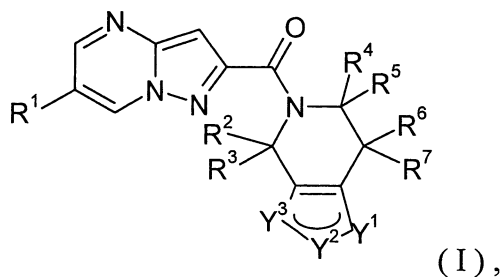
於本發明之化合物中，式(Ig)和(IgA)所定義之 R^1 可代表溴。可替代地，式(Ig)和(IgA)所定義之 R^1 可代表氯。熟習此技藝之人士當能明瞭本發明亦包括所述化合物之旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物及多晶型物。該式(Ig)和(IgA)之化合物業已詳細描述於本專利申請案之優先權專利申請案中。

再者，本發明關於醫藥組成物，其包含至少一種式(Ig)或式(IgA)之化合物(其中取代基係如上述所定義者)或其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物以及一或多種藥學上可接受之賦形劑或載劑。

再者，本發明關於一種治療或預防與異常麩胺酸神經傳遞有關之病症或疾病之方法或一種調節 mGluR5 受體以達到治療功效之方法或一種增強認知/識別之方法，該方法包含投服治療上有效量之式(Ig)或式(IgA)之化合物至活動物(包括人)體內之步驟。

進一步，式(Ig)或式(IgA)之化合物或其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物之製備及供製造或製備藥物上之用途係屬本發明之一部分。

本發明特別關於式(I)之吡唑并嘧啶化合物：



其中所述基團具有下述之意義：

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 係各別為 CR^{10} 、 CR^{11} 、 $CR^{10}R^{11}$ 、 NR^{12} 、S 或 O，其中 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中至少一者係 CR^{10} ；

或 Y^1 與 Y^2 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$ ；

或 Y^2 與 Y^3 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$ ；

R^1 代表氯或溴；

R^2 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^3 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^2 和 R^3 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^4 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^5 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^4 和 R^5 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^6 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^7 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^6 和 R^7 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^2 或 R^3 與 R^6 或 R^7 可一起形成 CH_2-CH_2 或 CH_2-O 型之二價基；

R^{10} 和 R^{11} 係各別代表氫、鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環

烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 環烷氧基、
 C₂₋₆ 烯氧基、C₂₋₆ 炔氧基、雜芳基、雜環基、芳氧基、
 雜芳氧基、雜環氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、二-C₁₋₆ 烷基胺基、
 C₃₋₇ 環烷基胺基、二-C₃₋₇ 環烷基胺基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₇
 環烷基胺基、C₂₋₆ 烯基胺基、C₂₋₆ 炔基胺基、二-C₂₋₆ 烯基
 胺基、二-C₂₋₆ 炔基胺基、C₁₋₆ 烷基-C₂₋₆ 烯基胺基、C₁₋₆
 烷基-C₂₋₆ 炔基胺基、C₂₋₆ 烯基-C₃₋₇ 環烷基胺基、C₂₋₆ 炔
 基-C₃₋₇ 環烷基胺基、C₂₋₆ 烯基-C₂₋₆ 炔基胺基、芳基胺基、
 二芳基胺基、芳基-C₁₋₆ 烷基胺基、芳基-C₂₋₆ 烯基胺基、
 芳基-C₂₋₆ 炔基胺基、芳基-C₃₋₇ 環烷基胺基、雜芳基胺
 基、二雜芳基胺基、雜芳基-C₁₋₆ 烷基胺基、雜芳基-C₂₋₆
 烯基胺基、雜芳基-C₂₋₆ 炔基胺基、雜芳基-C₃₋₇ 環烷基胺
 基、雜芳基芳基胺基、雜環胺基、二雜環胺基、雜環基-C₁₋₆
 烷基胺基、雜環基-C₂₋₆ 烯基胺基、雜環基-C₂₋₆ 炔基
 胺基、雜環基-C₃₋₇ 環烷基胺基、雜環基芳基胺基、雜環
 基雜芳基胺基、醯基、醯氧基、醯基胺基、C₁₋₆ 烷氧羰基、
 C₃₋₇ 環烷氧羰基、C₂₋₆ 烯氧羰基、C₂₋₆ 炔氧羰基、芳氧
 羰基、雜芳氧羰基、雜環氧羰基、胺基羰基、C₁₋₆ 烷基胺
 基羰基、二-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、
 二-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、
 C₂₋₆ 烯基胺基羰基、C₂₋₆ 炔基胺基羰基、二-C₂₋₆ 烯基胺
 基羰基、二-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基-C₂₋₆ 烯基胺基
 羰基、C₁₋₆ 烷基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、C₂₋₆ 烯基-C₃₋₇ 環烷
 基胺基羰基、C₂₋₆ 炔基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、C₂₋₆ 烯基-

C₂₋₆ 炔基胺基羰基、芳基胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳基-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、芳基-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、芳基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、芳基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、二雜芳基胺基羰基、雜芳基-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、雜芳基-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、雜芳基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、雜芳基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、雜芳基芳基胺基羰基、雜環胺基羰基、二雜環胺基羰基、雜環基-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、雜環基-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、雜環基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、雜環基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、雜環基芳基胺基羰基、雜環基雜芳基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基亞磺醯基、C₃₋₇ 環烷基亞磺醯基、C₂₋₆ 烯基亞磺醯基、C₂₋₆ 炔基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、雜環基亞磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₃₋₇ 環烷基磺醯基、C₂₋₆ 烯基磺醯基、C₂₋₆ 炔基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、雜環基磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯胺基或芳基磺醯胺基；且

R¹² 代表氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、醯基、芳基、雜芳基、雜環基、C₁₋₆ 烷基胺基羰基、二-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、芳基磺醯基或雜芳基磺醯基；

及其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物及多晶型物。

本發明特別關於式(I)化合物，其中 Y² 表示 CR¹⁰ 且 Y³ 表示 CR¹¹ 或其中 Y² 和 Y³ 一起表示 R¹⁰C=CR¹¹。

本發明特別關於式(I)化合物，其中 Y² 和 Y³ 一起表示

$R^{10}C=CR^{11}$ 且其中 Y^1 係 CR^{11} 、 NR^{12} 、S 或 O。特別重要的是吡啶并嘧啶類，其中在該分子之胺基部分含有二氫噻吩并[3,2-c]吡啶環系統或二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶環系統。

本發明特別關於式(I)化合物，其中 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之一表示 CR^{10} 且 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之一表示 CR^{11} ，其中 R^{10} 和 R^{11} 之一代表氫且另一代表鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

本發明特別關於式(I)化合物，其中

R^1 代表氯或溴；

R^2 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^3 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^4 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^5 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^6 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；且

R^7 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基。

本發明特別關於式(I)化合物，其中

R^1 代表氯或溴；

R^2 代表氫、 C_{1-6} 烷基或三氟甲基；

R^3 代表氫、 C_{1-6} 烷基或三氟甲基；

R^4 代表氫、 C_{1-6} 烷基或三氟甲基；

R^5 代表氫、 C_{1-6} 烷基或三氟甲基；

R^6 代表氫、 C_{1-6} 烷基或三氟甲基；且

R^7 代表氫、 C_{1-6} 烷基或三氟甲基。

本發明之較佳體系關於式(I)化合物，其中 R^{10} 和 R^{11} 各別代表下述之基團：氫、鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、雜芳基、雜環基、芳氧基、雜芳氧基、雜環氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 烯基胺基、 C_{2-6} 炔基胺基、芳基- C_{1-6} 烷基胺基、雜芳基胺基、雜芳基- C_{1-6} 烷基胺基、雜環胺基、雜環基- C_{1-6} 烷基胺基、醯基、醯氧基、醯基胺基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-7} 環烷氧羰基、雜環氧羰基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、二- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{3-7} 環烷基胺基羰基、芳基胺基羰基、芳基- C_{1-6} 烷基胺基羰基、芳基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、雜環胺基羰基、雜環基- C_{1-6} 烷基胺基羰基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基及芳基磺醯基胺基。

於本發明之另一較佳體系中， R^{12} 表示氫、甲基、乙基、醯基、芳基、雜芳基、雜環基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基或二- C_{1-6} 烷基胺基羰基。

本發明特別關於式(I)化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各別代表氫、甲基、乙基或三氟甲基且 R^6 和 R^7 代表氫或甲基。

本發明特別關於式(I)化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5

、 R^6 及 R^7 各別代表氫、甲基或乙基。

本發明特別關於式(I)化合物，其中 R^2 和 R^3 各別代表氫、甲基或乙基。

本發明特別關於式(I)化合物，其中 R^2 代表甲基或乙基且 R^3 代表氫，且該式(I)化合物含有至少一個手性(chiral)碳原子。該化合物可經製備為消旋混合物或特定之對映異構物。僅含有一個手性原子之化合物可經分離為 R 構型異構物或 S 構型異構物，該等 R 和 S 異構物通常不具有相同之活性。含有二或多個手性原子之化合物可經製備為異構物之混合物或可經製備為單一立體異構物。

本發明特別關於式(I)化合物，其中 Y^2 和 Y^3 之一表示 CR^{10} 且 Y^2 和 Y^3 之一表示 CR^{11} ，其中 R^{10} 和 R^{11} 係各別選自氫、甲基、氟、溴、三氟甲基或苯基，且其中 Y^1 係 CR^{11} 、NH、S 或 O，較佳地係 O 或 S。

本發明特別關於式(I)化合物，其中 R^1 表示氯。本發明亦特別關於式(I)化合物，其中 R^1 表示溴。

本發明特別關於式(I)化合物，其中 Y^1 代表 O、S 或 NR^{12} ，較佳地係 O、S 或 NH。

本發明特別關於式(I)化合物，其中 Y^1 代表 O 或 S，且 Y^2 與 Y^3 一起表示 $R^{10}C=CR^{11}$ 或 $R^{10}C=N$ 。此處， Y^2 與 Y^3 較佳地一起表示 $R^{10}C=CR^{11}$ 且 R^{10} 和 R^{11} 通常皆為氫。

本發明特別關於式(I)化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各別代表氫、甲基、乙基或三氟甲基， R^6 和 R^7 代表氫或甲基且 R^{10} 和 R^{11} 係各別選自氫、甲基、氟、溴、三氟甲

基或苯基。

本發明特別關於式(I)化合物，其係選自下述之化合物(或其鹽)：

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-乙基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-乙基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-三氟甲基-6,7-二

氫 - 4H - 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 - 5 - 基) - 甲 酮

(6 - 氯 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 - 2 - 基) - (4 - 三 氟 甲 基 - 6,7 - 二

氫 - 4H - 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 - 5 - 基) - 甲 酮

(6 - 溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 - 2 - 基) - (6,6 - 二 甲 基 - 6,7 - 二

氫 - 4H - 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 - 5 - 基) - 甲 酮

(6 - 氯 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 - 2 - 基) - (6,6 - 二 甲 基 - 6,7 - 二

氫 - 4H - 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 - 5 - 基) - 甲 酮

(6 - 溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 - 2 - 基) - (2,4 - 二 甲 基 - 6,7 - 二

氫 - 4H - 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 - 5 - 基) - 甲 酮

(6 - 氯 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 - 2 - 基) - (2,4 - 二 甲 基 - 6,7 - 二

氫 - 4H - 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 - 5 - 基) - 甲 酮

(6 - 溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 - 2 - 基) - (3,4 - 二 甲 基 - 6,7 - 二

氫 - 4H - 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 - 5 - 基) - 甲 酮

(6 - 溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 - 2 - 基) - (2,3,4 - 三 甲 基 - 6,7 - 二

氫 - 4H - 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 - 5 - 基) - 甲 酮

(6 - 氯 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 - 2 - 基) - (2,3,4 - 三 甲 基 - 6,7 - 二

氫 - 4H - 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 - 5 - 基) - 甲 酮

(6 - 溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 - 2 - 基) - (2 - 氟 - 4 - 甲 基 - 6,7 - 二

氫 - 4H - 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 - 5 - 基) - 甲 酮

(6 - 氯 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 - 2 - 基) - (2 - 氟 - 4 - 甲 基 - 6,7 - 二

氫 - 4H - 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 - 5 - 基) - 甲 酮

(6 - 溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 - 2 - 基) - (3 - 氟 - 4 - 甲 基 - 6,7 - 二

氫 - 4H - 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 - 5 - 基) - 甲 酮

(6 - 氯 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 - 2 - 基) - (3 - 氟 - 4 - 甲 基 - 6,7 - 二

氫 -4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,3-二氟-4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,3-二氟-4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-2-三氟甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-2-三氟甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二

氫 -4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,4,6,7-四氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,4,6,7-四氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-1,4,6,7-四氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-1,4,6,7-四氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(8-甲基-5,8-二氫-6H-[1,7]萘啶-7-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(8-甲基-5,8-二氫-6H-[1,7]萘啶-7-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-3,4-二氫-1H-[2,7]萘啶-2-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-3,4-二氫-1H-[2,7]萘啶-2-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-3,4-二氫-1H-[2,6]萘啶-2-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-3,4-二氫-1H-[2,6]萘啶-2-基)-甲酮

5-[(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)羰基]-3-苯基-4,5,6,7-四氫異噁唑并[4,5-c]吡啶

5-[(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)羰基]-3-苯基-

4,5,6,7-四氫異噁唑并[4,5-c]吡啶

6-溴-2-[(4-甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(3,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-乙基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-乙基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

6-氯-2-[(4-甲基-6,7-二氫呋喃并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

6-氯-2-[(2,3,4-三甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

6-溴-2-[(4-甲基-6,7-二氫呋喃并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

6-溴-2-[(2,3,4-三甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-

噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氢-4H-

噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氢-4H-

噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-三氟甲基-6,7-二

氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氢-4H-

噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二

氢-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二

氢-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氢-4H-

噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-氟-4-甲基-6,7-二

氢-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-氯-4-甲基-6,7-二

氢-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二

氢-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二

氢-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-甲氧基-4-甲基-

6,7-二氫-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-1,3,4,5-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-1,3,4,7-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-1,3,4,5-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-1,3,4,7-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,5,5-三甲基-1,3,4,5-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮

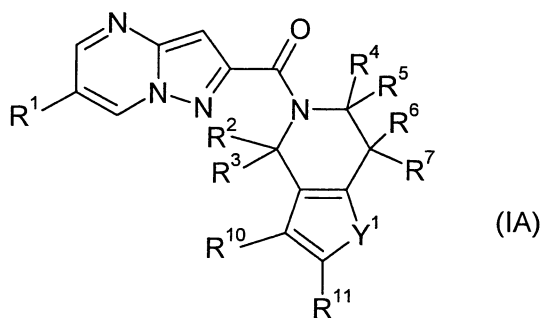
(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,7,7-三甲基-1,3,4,7-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,5,5-三甲基-1,3,4,5-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,7,7-三甲基-1,3,4,7-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮

及彼等之旋光異構物、多晶型物、藥學上可接受之酸和鹼加成鹽、水合物及溶劑化物。

本發明特別關於下式(IA)之化合物：



其中

Y^1 代表 NH、S 或 O，特別是 S 或 O；

R^1 代表氯或溴；

R^2 代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

R^3 代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

R^4 代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

R^5 代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

R^6 代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

R^7 代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

且

R^{10} 和 R^{11} 各別代表氫、鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，

及彼等之旋光異構物、多晶型物、藥學上可接受之酸和鹼加成鹽、水合物及溶劑化物。

本發明特別關於化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各別代表氫或甲基， R^6 和 R^7 代表氫，且 R^{10} 和 R^{11} 各別代表氫、鹵、三氟甲基或 C_{1-6} 烷基。

通常， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各別代表氫、甲基、乙基、氟或三氟甲基，且較佳地代表氫或甲基。

本發明特別關於化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各別代表氫或甲基且 R^6 和 R^7 代表氫。

本發明亦關於經放射性原子標記之式(I)或式(Ia)化合物。典型之化合物包括其中一或多個氫係經氘取代者、其中一或多個 C^{12} 係經 C^{14} 取代者及其中一或多個氟原子係經 F^{18} 或其他同位素取代者。該等式(I)和式(Ia)化合物不僅可用於治療疾病(例如癌症)，亦可用於診斷。分子中經交換之放射性原子通常係碳、氫、鹵、硫或磷之同位素。

本發明大抵關於代謝性麩胺酸受體調節劑(特別是 mGluR5 調節劑)於製備供治療哺乳動物(包括人)之下述各種不同之疾病的藥物上之用途。

詳言之，本發明關於上述之式(I)或式(Ia)化合物或其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物於製備供治療哺乳動物(包括人)的藥物上之用途。

本發明特別關於化合物於製備供治療或預防與異常麩胺酸神經傳遞有關之病症或疾病的藥物上之用途。本發明特別關於化合物於製備供預防及/或治療動物(包括人)病症或疾病的藥物上之用途，其中係藉由 mGluR5 調節劑之陰性調節作用對該病症或疾病發生作用或加以促進。

本發明關於 mGluR5 調節劑(特別是式(I)化合物)於製備供預防及/或治療較佳地選自上述之病症或疾病的藥物上之用途。

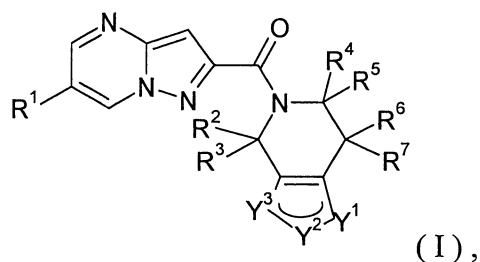
本發明特別關於 mGluR5 調節劑(特別是式(I)化合物)之用途，其中與異常麩胺酸神經傳遞有關之病症係選自上

述之病症或疾病。

本發明特別關於化合物之用途，其中與異常麩胺酸神經傳遞有關之病症係選自：神經病性疼痛、糖尿病性神經病性疼痛(DNP)、癌症疼痛、與風濕性關節炎有關之疼痛、發炎性疼痛、L-多巴引起之運動障礙和遲發性運動障礙、Parkinson 氏疾病、焦慮症、Huntington 氏舞蹈症、癲癇、Alzheimer 氏疾病、精神分裂症之陽性和陰性症狀、識別損傷、返流及偏頭痛，或用於識別促進及/或神經保護作用。

本發明特別關於一種醫藥組成物，其包含作為活性成分之至少一種上述之式(I)化合物或其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物及一或多種藥學上可接受之賦形劑。

本發明亦關於一種合成或製備式(I)化合物之方法，



其中

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 係各別為 CR^{10} 、 CR^{11} 、 $CR^{10}R^{11}$ 、 NR^{12} 、S 或 O，其中 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中至少一者係 CR^{10} ；

或 Y^1 與 Y^2 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$ ；

或 Y^2 與 Y^3 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-$

$C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$;

R^1 代表氯或溴 ;

R^2 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基 ;

R^3 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基 ; 或

R^2 和 R^3 與該環之碳原子一起代表羰基 ;

R^4 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基 ;

R^5 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基 ; 或

R^4 和 R^5 與該環之碳原子一起代表羰基 ;

R^6 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基 ;

R^7 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基 ; 或

R^6 和 R^7 與該環之碳原子一起代表羰基 ;

R^2 或 R^3 與 R^6 或 R^7 可一起形成 CH_2-CH_2 或 CH_2-O 型之二價基 ;

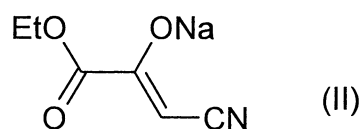
R^{10} 和 R^{11} 係各別代表氫、鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、雜芳基、雜環基、芳氧基、雜芳氧基、雜環氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 環烷基胺基、二- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 烯基胺基、 C_{2-6} 炔基胺基、二- C_{2-6} 烯基胺基、二- C_{2-6} 炔基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{2-6} 烯基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{2-6} 炔基胺基、 C_{2-6} 烯基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 炔基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 烯基- C_{2-6} 炔基胺基、芳基胺基、二芳基胺基、芳基- C_{1-6} 烷基胺基、芳基- C_{2-6} 烯基胺基

、芳基-C₂₋₆ 炔基胺基、芳基-C₃₋₇ 環烷基胺基、雜芳基胺基、二雜芳基胺基、雜芳基-C₁₋₆ 烷基胺基、雜芳基-C₂₋₆ 烯基胺基、雜芳基-C₂₋₆ 炔基胺基、雜芳基-C₃₋₇ 環烷基胺基、雜芳基芳基胺基、雜環胺基、二雜環胺基、雜環基-C₁₋₆ 烷基胺基、雜環基-C₂₋₆ 烯基胺基、雜環基-C₂₋₆ 炔基胺基、雜環基-C₃₋₇ 環烷基胺基、雜環基芳基胺基、雜環基雜芳基胺基、醯基、醯氧基、醯基胺基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₃₋₇ 環烷氧羰基、C₂₋₆ 烯氧羰基、C₂₋₆ 炔氧羰基、芳氧羰基、雜芳氧羰基、雜環氧羰基、胺基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基羰基、二-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、二-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、C₂₋₆ 烯基胺基羰基、C₂₋₆ 炔基胺基羰基、二-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、二-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、C₂₋₆ 烯基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、C₂₋₆ 炔基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、C₂₋₆ 烯基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、芳基胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳基-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、芳基-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、芳基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、芳基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、二雜芳基胺基羰基、雜芳基-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、雜芳基-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、雜芳基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、雜芳基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、雜芳基芳基胺基羰基、雜環胺基羰基、二雜環胺基羰基、雜環基-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、雜環基-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、雜環基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、雜環基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、雜環基芳基胺基

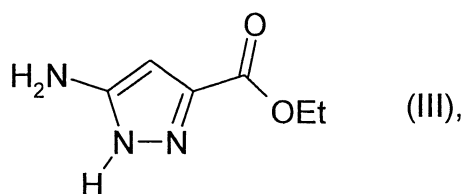
羰基、雜環基雜芳基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{3-7} 環烷基亞磺醯基、 C_{2-6} 烯基亞磺醯基、 C_{2-6} 炔基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、雜環基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基磺醯基、 C_{2-6} 烯基磺醯基、 C_{2-6} 炔基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、雜環基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基或芳基磺醯胺基；且

R^{12} 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、醯基、芳基、雜芳基、雜環基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、二- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基或雜芳基磺醯基；

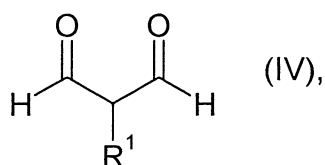
及其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物及多晶型物，其中令式 (II) 化合物



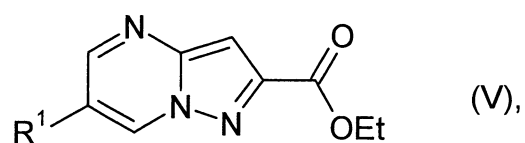
懸浮於乙醇和水之混合物中並與氫氰酸反應，隨後再與 $H_2NNHCOOCH_3$ 反應以生成式 (III) 化合物



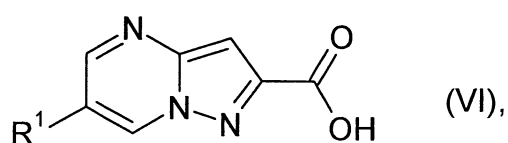
該式 (III) 化合物隨後與式 (IV) 化合物反應



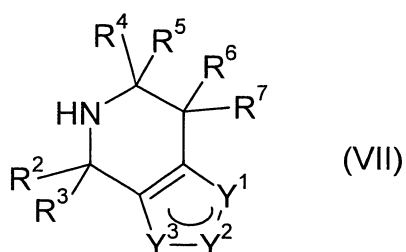
以生成式 (V) 之吡啶并嘓啶化合物



該式 (V) 化合物於酸性條件下經水解以生成式 (VI) 化合物

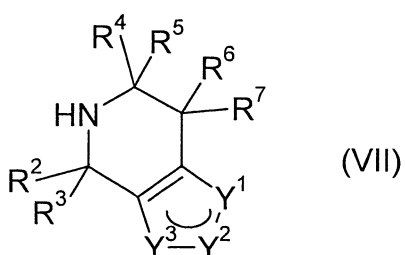


該式 (VI) 化合物隨後較佳地於縮合劑之存在下與式 (VII) 之胺反應



以生成式 (I) 化合物，該式 (I) 化合物若有需要係被轉化為藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物。

本發明特別關於可作為例如中間產物的式 (VII) 之胺化合物



其中所述基團具有下述之意義：

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 係各別為 CR^{10} 、 CR^{11} 、 $CR^{10}R^{11}$ 、 NR^{12} 、S 或 O，其中 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中至少一者係 CR^{10} ；

或 Y^1 與 Y^2 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$ ；

或 Y^2 與 Y^3 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$ ；

R^1 代表氯或溴；

R^2 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^3 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^2 和 R^3 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^4 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^5 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^4 和 R^5 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^6 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

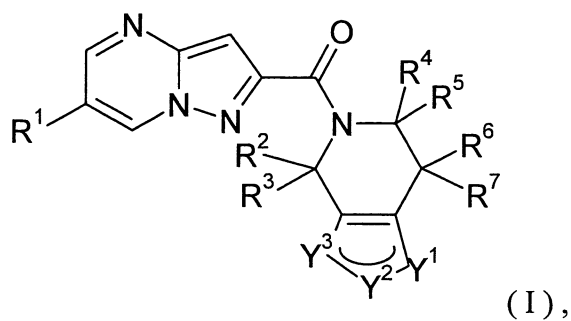
R^7 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^6 和 R^7 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^2 或 R^3 與 R^6 或 R^7 可一起形成 CH_2-CH_2 或 CH_2-O 型之二價基。

較佳之式(VII)化合物的基團係如上述所定義者。

本發明特別關於一種合成選自式(I)化合物之方法，



其中

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 係各別為 CR^{10} 、 CR^{11} 、 $CR^{10}R^{11}$ 、 NR^{12} 、S 或 O，其中 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中至少一者係 CR^{10} ；

或 Y^1 與 Y^2 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$ ；

或 Y^2 與 Y^3 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$ ；

R^1 代表氯或溴；

R^2 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^3 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^2 和 R^3 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^4 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^5 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^4 和 R^5 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^6 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^7 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^6 和 R^7 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^2 或 R^3 與 R^6 或 R^7 可一起形成 CH_2-CH_2 或 CH_2-O 型之二價基；

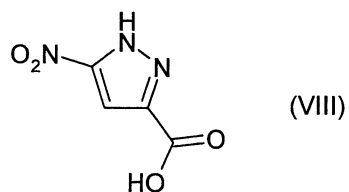
R^{10} 和 R^{11} 係各別代表氫、鹵、胺基、羥基、硝基、

氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、芳基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環
 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 環烷氧基
 、C₂₋₆ 烯氧基、C₂₋₆ 炔氧基、雜芳基、雜環基、芳氧基、
 雜芳氧基、雜環氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、二-C₁₋₆ 烷基胺基
 、C₃₋₇ 環烷基胺基、二-C₃₋₇ 環烷基胺基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₇
 環烷基胺基、C₂₋₆ 烯基胺基、C₂₋₆ 炔基胺基、二-C₂₋₆ 烯基
 胺基、二-C₂₋₆ 炔基胺基、C₁₋₆ 烷基-C₂₋₆ 烯基胺基、C₁₋₆
 烷基-C₂₋₆ 炔基胺基、C₂₋₆ 烯基-C₃₋₇ 環烷基胺基、C₂₋₆ 炔
 基-C₃₋₇ 環烷基胺基、C₂₋₆ 烯基-C₂₋₆ 炔基胺基、芳基胺基
 、二芳基胺基、芳基-C₁₋₆ 烷基胺基、芳基-C₂₋₆ 烯基胺基
 、芳基-C₂₋₆ 炔基胺基、芳基-C₃₋₇ 環烷基胺基、雜芳基胺
 基、二雜芳基胺基、雜芳基-C₁₋₆ 烷基胺基、雜芳基-C₂₋₆
 烯基胺基、雜芳基-C₂₋₆ 炔基胺基、雜芳基-C₃₋₇ 環烷基胺
 基、雜芳基芳基胺基、雜環胺基、二雜環胺基、雜環基-
 C₁₋₆ 烷基胺基、雜環基-C₂₋₆ 烯基胺基、雜環基-C₂₋₆ 炔基
 胺基、雜環基-C₃₋₇ 環烷基胺基、雜環基芳基胺基、雜環
 基雜芳基胺基、醯基、醯氧基、醯基胺基、C₁₋₆ 烷氧羰基
 、C₃₋₇ 環烷氧羰基、C₂₋₆ 烯氧羰基、C₂₋₆ 炔氧羰基、芳氧
 羰基、雜芳氧羰基、雜環氧羰基、胺基羰基、C₁₋₆ 烷基胺
 基羰基、二-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、
 二-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基
 、C₂₋₆ 烯基胺基羰基、C₂₋₆ 炔基胺基羰基、二-C₂₋₆ 烯基胺
 基羰基、二-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基-C₂₋₆ 烯基胺基
 羰基、C₁₋₆ 烷基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、C₂₋₆ 烯基-C₃₋₇ 環烷

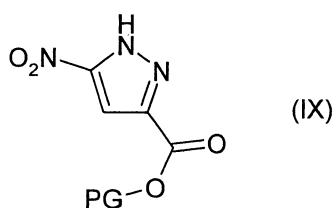
基胺基羰基、 C_{2-6} 炔基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、 C_{2-6} 烯基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、芳基胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳基- C_{1-6} 烷基胺基羰基、芳基- C_{2-6} 烯基胺基羰基、芳基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、芳基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、二雜芳基胺基羰基、雜芳基- C_{1-6} 烷基胺基羰基、雜芳基- C_{2-6} 烯基胺基羰基、雜芳基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、雜芳基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、雜芳基芳基胺基羰基、雜環胺基羰基、二雜環胺基羰基、雜環基- C_{1-6} 烷基胺基羰基、雜環基- C_{2-6} 烯基胺基羰基、雜環基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、雜環基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、雜環基芳基胺基羰基、雜環基雜芳基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{3-7} 環烷基亞磺醯基、 C_{2-6} 烯基亞磺醯基、 C_{2-6} 炔基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、雜環基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基磺醯基、 C_{2-6} 烯基磺醯基、 C_{2-6} 炔基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、雜環基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基或芳基磺醯胺基；且

R^{12} 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、醯基、芳基、雜芳基、雜環基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、二- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基或雜芳基磺醯基；

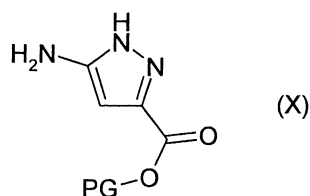
及其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物及多晶型物，其中令式(VIII)化合物



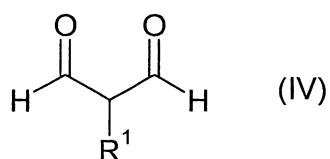
溶解於醇溶劑中並與酯化促進劑(例如亞硫醯氯)反應以生成式(IX)化合物



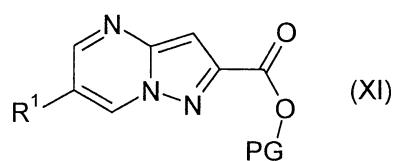
其中 PG 代表保護基且特別係代表 C₁₋₆ 烷基，該式(IX)化合物係於標準條件下經還原以生成式(X)化合物



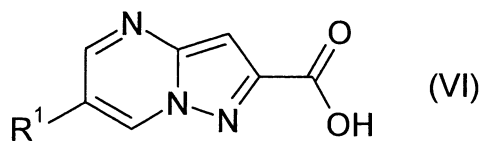
該式(X)化合物隨後與式(IV)化合物反應



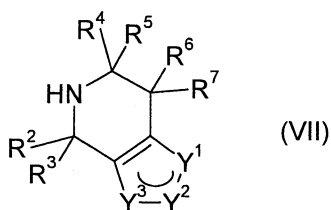
以生成式(XI)之吡啶并嘧啶化合物



該式(XI)化合物隨後較佳地於酸性條件下經水解以生成式(VI)化合物



該式 (VI) 化合物隨後較佳地於縮合劑之存在下與式 (VII) 之胺反應



以生成式 (I) 化合物，該式 (I) 化合物若有需要係被轉化為藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物。

再者，預期上述之 mGluR 調節劑當與其他經由不同之機轉具有神經系統功效之藥物併用投服時能顯現高活性。

本發明亦關於一種醫藥組成物，其包含至少兩種不同之活性成分(含有至少一種上述之式 (I) 化合物且進一步含有至少一種 NMDA 拮抗劑)及一或多種藥學上可接受之賦形劑。該醫藥組成物可用於治療與 CNS 有關之疾病、識別促進及神經保護作用。

於動物模式中亦已顯示，同時投服第一群組之 mGluR 調節劑和 NMDA 受體拮抗劑能提供神經保護作用(參閱文獻例如 Ziemska et al., *Neurochemistry International*, 2006, 66, 301-309; Ziemska et al., *Neurochemistry International*, 2003, 43, 481-492; Ziemska et al., *Neurochemistry International*, 2006, 48, 491-497)。

關於上述之特定化合物，相較於使用 mGluR 調節劑或 NMDA 受體拮抗劑之單一治療，組合治療能顯現較佳之神經保護功效。可提及之具有顯著活性之 NMDA 受體拮抗劑係化合物美金胺(memantine)，其亦已知為 1-胺基-3,5-二甲基金剛烷(參閱專利案 US 4,122,193; US 4,273,774; US 5,061,703)。

進一步，化合物奈拉美生(neramexane，其亦已知為 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷)係另一具有活性之 NMDA 受體拮抗劑且係詳細揭示於專利案 US 6,034,134 和 US 6,071,966 中。美金胺和奈拉美生係對該受體具有中度親和性之顯現全身性活性之非競爭型 NMDA 受體拮抗劑。美金胺和奈拉美生顯現強電壓依賴特性及迅速之阻斷/非阻斷動力學性質(參閱文獻例如 Görtelmeyer et al., *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 1992, 42:904-913; Winblad et al., *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 1999, 14:135-146; Rogawski, *Amino Acids*, 2000, 19: 133-49; Danysz et al., *Curr. Pharm. Des.*, 2002, 8:835-43; Jirgensons et. al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35: 555-565)。

NMDA 拮抗劑與 mGluR5 調節劑之組合可存在於單一醫藥組成物(如先前技藝所主要描述者)中，該醫藥組成物於單一藥學調製劑中包含本發明之 mGluR5 調節劑和 NMDA 受體拮抗劑，或可存在於兩個各別之醫藥組成物或藥學調製劑中，其中一個於單一藥學調製劑中包含本發明之 mGluR5 調節劑且另一個於單一藥學調製劑中包含

NMDA 受體拮抗劑，且該兩個各別之醫藥組成物或藥學調製劑係經共同地(同時或連續)投服。該連續投服被視為‘共同’投服，然而本發明之 mGluR5 調節劑和 NMDA 受體拮抗劑必須經一段時間間隔分別投服，其中該分別投服仍能在哺乳動物體內產生有益之功效。例如，本發明之 mGluR5 調節劑和 NMDA 受體拮抗劑必須在同一天投服(例如該 mGluR5 調節劑和 NMDA 受體拮抗劑皆每天投服 1 或 2 次)，較佳地彼此皆在 1 小時內投服且最適地係同時投服。

本發明亦關於一種醫藥組成物，其包含上述式(I)化合物和 NMDA 受體拮抗劑之組合。特別重要的是組成物，其中該 NMDA 受體拮抗劑係選自美金胺或奈拉美生(或彼等之組合)或其藥學上可接受之鹽、多晶型物、水合物或溶劑化物。

本發明亦關於一種醫藥組成物，其包含至少兩種不同之活性成分，即含有至少一種上述之式(I)化合物且進一步含有 L-DOPA、另一多巴胺模擬藥物(特別是抗 Parkinson 氏疾病之多巴胺模擬藥物，例如溴麥角環肽(bromocriptine)、卡麥角林(cabergolin)、羅匹尼羅(ropinirole)、普拉克索(pramiperole)、硫丙麥角林(pergolide)及羅替戈丁(rotigotine))及精神安定劑(特別是傳統之精神安定劑，例如氟哌啶醇(haloperidol)、羥哌氯丙嗪(perphenazin)、氯丙嗪(chlorpromazine)及甲氧氯普胺(metoclopramide))中之至少一種。

該等組合產物可用於例如治療與 CNS 有關之病症和疾病。基於式 (I) 化合物之抗運動障礙功效，可治療之病症和疾病係，除了典型上使用 L-多巴、多巴胺模擬藥物或精神安定劑所治療之病症之外，藥物引起之運動障礙、精神安定劑引起之運動障礙、氟哌啶醇 (haloperidol) 引起之運動障礙及多巴胺模擬藥物引起之運動障礙。

本發明亦關於一種對活體動物 (包括人) 提供神經保護作用之方法，其包含投服治療上有效量的所述之組成物至活體動物 (包括人) 體內之步驟。

本發明亦關於式 (I) 化合物作為藥物之用途。進一步，本發明關於式 (I) 化合物於製造供治療上述之疾病和病症的藥物上之用途。

進一步，本發明關於上述之組成物於製造對動物 (包括人) 提供神經保護作用的藥物上之用途。

進一步，本發明關於式 (I) 化合物於製造供治療與異常麩胺酸神經傳遞有關之病症或經調節 mGluR5 受體能產生治療功效之病症的藥物上之用途。可被治療之病症係如前述者。適宜之病症和適應症係：

a) 對 mGluR5 調節劑：慢性疼痛、神經病性疼痛、糖尿病性神經病性疼痛 (DNP)、癌症疼痛、與風濕性關節炎有關之疼痛、發炎性疼痛、L-多巴引起之運動障礙、多巴胺模擬藥物引起之運動障礙、Parkinson 氏疾病治療中由 L-多巴引起之運動障礙、Parkinson 氏疾病治療中由多巴胺模擬藥物引起之運動障礙、遲發性運動障礙、

Parkinson 氏疾病、焦慮症、恐慌症、焦慮恐慌症、社會焦慮症(SAD)、廣泛性焦慮症、藥物引起之焦慮症、進食障礙、肥胖症、狂食症、Huntington 氏舞蹈症、癲癇、Alzheimer 氏疾病、精神分裂症之陽性和陰性症狀、識別損傷、功能性胃腸疾病、胃食道返流疾病(GERD)、偏頭痛、應激性大腸徵候群(IBS)，及用於識別促進及/或神經保護作用。

b) 對 mGluR5 之陰性調節作用：慢性疼痛、神經病性疼痛、糖尿病性神經病性疼痛(DNP)、癌症疼痛、與風濕性關節炎有關之疼痛、發炎性疼痛、L-多巴引起之運動障礙、多巴胺模擬藥物引起之運動障礙、Parkinson 氏疾病治療中由 L-多巴引起之運動障礙、Parkinson 氏疾病治療中由多巴胺模擬藥物引起之運動障礙、遲發性運動障礙、Parkinson 氏疾病、焦慮症、恐慌症、焦慮恐慌症、社會焦慮症(SAD)、廣泛性焦慮症、藥物引起之焦慮症、進食障礙、肥胖症、狂食症、偏頭痛、應激性大腸徵候群(IBS)、功能性胃腸疾病、胃食道返流疾病(GERD)、Huntington 氏舞蹈症及/或癲癇。

c) 對 mGluR5 之陽性調節作用：Alzheimer 氏疾病、精神分裂症之陽性及/或陰性症狀及識別損傷，及用於識別促進及/或神經保護作用。

一般 mGluR5 陰性調節劑且尤其是本發明之式(I)化合物可特別用於治療狂食症。

對本發明之目的而言，式(I)化合物中，各個不同之

含烴部分的碳原子量係以字首表示，該字首表明該部分中碳原子之最少及最大數目，即字首 C_{i-j} 表示包括整數 i 至整數 j 個碳原子。因此，例如 C_{1-3} 烷基係指包括 1 至 3 個碳原子(即 1、2 或 3 個碳原子)之烷基(即甲基、乙基、丙基及異丙基)及其直鏈和支鏈型式；例如 C_{1-6} 係指 1 至 6 個碳原子(即 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子)。

除非另有說明，下述之定義係適用於本發明。“ C_{1-6} 烷基”代表直鏈或支鏈烷基，其可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基選自鹵、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、羥基、 C_{1-6} 烷基胺基或二- $(C_{1-6}$ 烷基)胺基。該等烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、特丁基、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-CBr_3$ 及 $-CCl_3$ 。

“ C_{2-6} 烯基”代表直鏈或支鏈烯基。“ C_{1-6} 烷氧基”代表直鏈或支鏈 $-O-C_{1-6}$ 烷基，其可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基選自鹵、三氟甲基、胺基、羥基、 C_{1-6} 烷基胺基或二- $(C_{1-6}$ 烷基)胺基。該等烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、 $-OCF_3$ 及 $-OC_2F_5$ 。

“環 C_{3-12} 烷基”代表單環、雙環或三環烷基，其包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[2.2.1]己基及金剛烷基，其可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、羥基、硝基、氰基、氰基甲基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- $(C_{1-6}$ 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基或 C_{1-6} 烷撐二氧基。

“芳基”代表苯基或萘基，其中該苯基或萘基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、羥基、硝基、氰基、氰基甲基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氧、 C_{1-6} 烷基胺基、二- $(C_{1-6}$ 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、胺基羰基、N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、二-N,N- C_{1-6} 烷基胺基羰基、吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基、哌嗪基、環 C_{3-12} 烷基或可選擇地 C_{1-6} 烷撐二氧基。

“醯基”較佳地代表 $-(C=O)-$ 烷基、 $-(C=O)-$ 芳基、 $-(C=O)-$ 芳烷基、 $-(C=O)-$ 雜環基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-7} 環烷基羰基、 C_{2-6} 烯基羰基、 C_{2-6} 炔基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基或雜環基羰基，其中所述烷基、芳基及雜環基係如上述所定義者。實例係乙醯基、丙醯基、苯甲醯基或特戊醯基。

“雜芳基”代表含有 1 至 4 個選自氧、硫或氮之雜原子的芳族 5 至 6 員環、或雙環基，該雙環基包含與苯環或含有 1 至 4 個選自氧、硫或氮之雜原子的 5 至 6 員環稠合之含有 1 至 4 個選自氧、硫或氮之雜原子的 5 至 6 員環，其中該雜芳基可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基可為相同或不同且係各別選自鹵、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、羥基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氧、 C_{1-6} 烷基胺基、二- $(C_{1-6}$ 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基

、胺基羰基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、二- $N,N-C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基、環 C_{3-12} 烷基、 C_{1-6} 烷撐二氧基或芳基。代表性雜芳基包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、吡啉基、嘧啉基、噻嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲哚嗪基、異吲哚基、吲哚滿基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、噌啉基、萘啉基及異喹啉基。實例係吡啉基、嘧啉基、噻吩基、呋喃基及其他基團。

"雜環基"代表包含 1 至 4 個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和或未飽和之非芳族 3 至 12 員環、及包含 1 至 6 個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和或未飽和之非芳族 3 至 12 員雙環系統，其中該雜環或環系統可選擇地經一或多個取代基取代，該等取代基係各別選自鹵、三氟甲基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、羥基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基、吡啉基或芳基；該等雜環基之實例包括哌啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基及哌嗪基，其中該雜環或環系統係可選擇地經氮或碳原子與該基團連接。

“鹵”代表氟、氯、溴及碘。

本發明之化合物通例地係依據 IUPAC 或 CAS 命名系

統命名。可使用熟習此技藝之人士所習知之簡稱，例如“Ph”代表苯基，“Me”代表甲基，“Et”代表乙基，“h”代表小時且“rt”代表室溫。

於慣用之藥學意義上，本文所使用之“類似物”或“衍生物”係指一種結構上相似於參考分子但已藉標的化和控制化之方式經修飾之分子，其中係藉由另一取代基替代該參考分子中的一或多個特定取代基而產生結構上與該參考分子相似之分子。合成並篩選類似物(例如使用結構及/或生化分析)以鑑別習知化合物經些微修飾所得之產物(該產物可能具有改良或傾向一方之特性，諸如對特定標的受體類型顯現較高之效能及/或選擇性、較佳之通透血腦障礙能力、較少之副作用等)係藥物化學領域所習知之藥物設計方法。

此外，使用熟習此技藝之人士所習知之方法可製備本發明之化合物的類似物和衍生物，該等類似物和衍生物具有改良之治療功效，即對特定標的受體類型顯現較高之效能及/或選擇性、較佳或較低之通透哺乳動物血腦障礙能力(例如較高或較低之血腦障礙通透率)、較少之副作用等。

與本發明之組成物有關之“藥學上可接受”一詞係指該組成物之分子實體和其他成分，該等分子實體和其他成分當被投服至哺乳動物(例如人)體內時係生理上可耐受者且典型上不會產生不易處理之反應。較佳地，本文所使用之“藥學上可接受”係指為聯邦或州政府之管制機構所許可者

或美國藥典或其他一般被認可用於哺乳動物(特別是人)之藥典所列示者。

本發明之化合物可呈藥學上可接受之鹽的型式。“藥學上可接受之鹽”係指具有母化合物之生物有效性和性質且不會於生物上或其他方面顯現不欲特性之鹽。該鹽之本性並不重要，唯其該鹽不具毒性且實質上不會干擾所欲之藥理活性。

熟習此技藝之人士當能明瞭的是，含有手性(chiral)中心之本發明的化合物可以旋光活性型式和消旋型式存在且可經分離而為旋光活性型式和消旋型式。某些化合物可存有多晶型。當能瞭解的是，本發明含括具有本文所述之有用性質的本發明之化合物的任何消旋型式、旋光活性型式、多晶型型式、互變異構體型式或立體異構型式、或彼等之混合物。

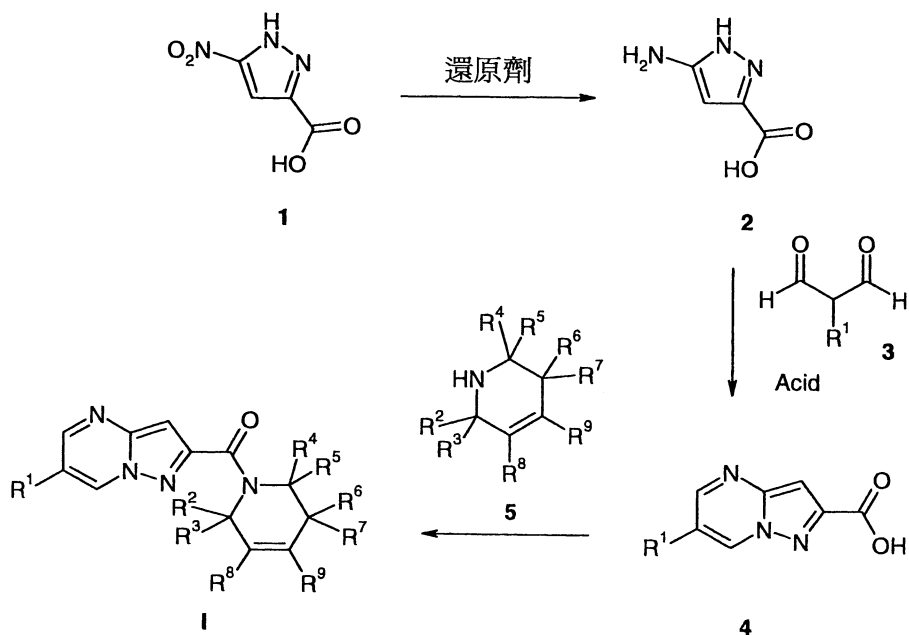
本申請案所引述之所有專利案、申請案、出版品、測試方法、文獻及其他材料皆併入本文中作為參考。

下述之反應圖 1 至 3 描述本發明之式(I)化合物的製備。所有起始物可依據該等反應圖所描述之方法或藉由熟習有機化學之人士所習知之方法加以製備或為可購得之產品。藉由該等流程圖所描述之方法或其為熟習有機化學之人士所習知之類似方法可製備本發明之所有最終化合物。該等流程圖所使用之所有變數係定義如下或述於申請專利範圍中。含有一或多個手性(chiral)中心之化合物可經製備為消旋混合物或各個不同之立體異構物的混合物並隨後

加以分離。然而，亦可藉由特定之對映選擇性合成方法以製備該含有一或多個手性(chiral)中心之化合物。對數個手性(chiral)化合物，對映異構物具有不同之藥理活性。

依據反應圖 1 可合成本發明之化合物。

於標準條件(諸如於溶劑(諸如甲醇)中且於 Pd(0)/C 之存在下與氫反應)下，令 5-硝基-1H-吡唑-3-羧酸 1 還原以生成 5-胺基-1H-吡唑-3-羧酸 2。於酸(諸如乙酸)條件且於升高溫度下，令化合物 2 與二醛 3 (於 R¹ 位置上帶有溴或氯取代基)反應以生成 6-溴-或 6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(4)。於縮合劑(包括例如 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基尿鎢(uronium)四氟硼酸鹽(TBTU)或 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺(EDC))之存在下，令化合物 4 與適當之仲胺 5 反應以製備式(I)化合物。

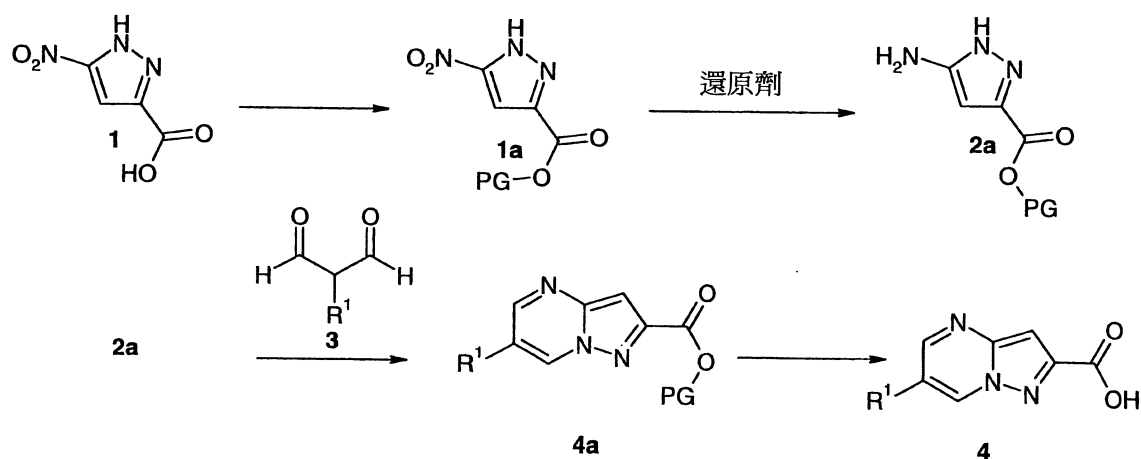


反應圖 1：製備式(I)化合物之一般方法

該胺(5)係可購得之產品或可依據文獻(例如 Bull.

Soc. Chim. Belg., v. 71, 1962, p. 592; US 2002/049223 A1 (2002/04/25); Chem. Ber., 84, 1951, p. 795-798; Bull. Soc. Chim. Fr. 5, 4, 1937, p. 1265-1269; Zh. Obshch. Khim., 7, 1937, p. 1999-2004; Chem. Pharm. Bull., EN, 31, 8, 1983, p. 2583-2592; Tetrahedron, 28, 1972, p. 5999-6004; J. Org. Chem., 34, 8, 1969, p. 2478; Pharm. Chem. J. (Engl. Tran.); 5, 5, 1971, p. 260; Khfzan. Khim. Farm. Zh., 5, 5, 1971, p. 13) 所描述之方法加以製備。

亦可依據反應圖 2 以製備化合物 4。



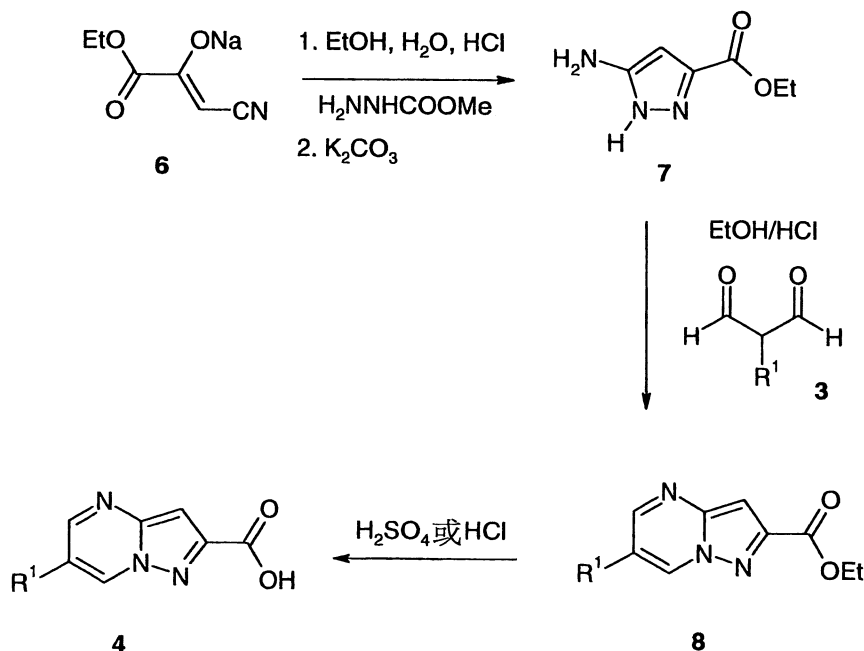
反應圖 2：製備化合物 4 之一般方法

令 5-硝基-3-吡啉羧酸 1 溶解於醇溶劑(例如甲醇或乙醇)中並與亞硫醯氯反應以生成含有烷基酯基之化合物 1a。“PG”表示包括支鏈烷基鏈之任一 C₁₋₆ 烷基鏈，例如甲基和乙基。於標準條件(諸如於溶劑(諸如甲醇)中且於 Pd(0)/C 之存在下與氫反應)下，令 5-硝基-3-吡啉-羧酸烷基酯 1a 還原以生成 5-胺基-1H-吡啉-3-羧酸烷基酯 2a。於酸(諸如乙酸)條件且於升高溫度下，令化合物 2a 與二醛 3 (於 R¹ 位置上帶有溴或氯取代基)反應以生成 6-溴-或 6-氯-

吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸烷酯(4a)。於酸性(諸如 30% 硫酸)條件下，令該酯 4a 水解以生成 6-溴-或 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸 4。如示於反應圖 1，令化合物 4 與適當之仲胺 5 反應以製備式(I)化合物。

亦可依據反應圖 3 以製備化合物 4。

令 3-氰基-2-酮基丙酸乙酯鈉鹽(NaCOPE) 6 與聯氨基甲酸甲酯反應以生成 5-氨基吡啶-3-羧酸乙酯 7。於酸性條件下，令化合物 7 與二醛 3 (於 R¹ 位置上帶有溴或氯取代基)反應以生成 6-溴-或 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸乙酯 8。於酸性條件下，令該酯 8 水解以生成 6-溴-或 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸 4。如示於反應圖 1，令化合物 4 與適當之仲胺 5 反應以製備式(I)化合物。



反應圖 3：製備化合物 4 之一般方法

當能瞭解的是，於上述之轉化反應中，保護討論中之化合物分子中之任何敏感性基團以避免產生不欲之副反應

可能係為必要或為吾人所欲的。

下文中，“DMF”代表 N,N-二甲基甲醯胺，“HCl”代表氫氯酸，“DMSO”代表二甲亞砜且“TBTU”代表 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基尿鎘四氟硼酸鹽。

【實施方式】

製備 1

5-硝基-3-吡唑-羧酸甲酯

令 5-硝基-3-吡唑羧酸 (21.44 g, 136.5 毫莫耳) 溶解於無水甲醇 (200 ml) 中。隨後於室溫下逐滴緩慢加入亞硫醯氯 (9.9 ml, 136.5 毫莫耳)。於回流和氫氣下隔夜加熱該反應混合物。經冷卻後，真空下蒸發溶劑並利用沸騰己烷 (200 ml) 加熱該粗產物。經冷卻並除去該己烷後，令該產物經戊烷 (200 ml) 沖洗 2 次。隨後除去溶劑並令該產物經真空乾燥以生成 5-硝基-3-吡唑-羧酸甲酯 (22.35 g, 95.7%)。

製備 2

5-胺基-3-吡唑-羧酸甲酯

令 5-硝基-3-吡唑-羧酸甲酯 (22.35 g, 130.61 毫莫耳) 溶解於 THF (160 mL) 和冰醋酸 (160 mL) 中。隨後加入 Pd/C (10%, 4.36 g) 並於室溫和氫氣下攪拌該反應物 6 天。隨後令該混合物經寅氏鹽過濾並於真空下除去溶劑。令粗產物溶解於二氯甲烷 (800 ml) 中並加入碳酸氫鈉 (200 g)

，隨後經過濾並再次於真空下除去溶劑。重複此步驟直至無乙酸味為止。經分離產生高產率之 5-胺基-3-吡唑-羧酸甲酯 (16.91 g, 91.7%)。

製備 3

6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯

令 5-胺基-3-吡唑羧酸甲酯 (16.91 g, 119.8 毫莫耳) 溶解於乙醇 (2.4 L) 中並加入氫氯酸 (37%, 12.5 ml, 150 毫莫耳)。室溫下逐滴迅速加入 2-溴-丙二醛 (18.9 g, 125.2 毫莫耳) 之乙醇 (1.4 L) 溶液。經 30 分鐘後，觀察到沉澱生成。經 6 小時後，移除沉澱物並令其先後經乙醇 (50 ml) 和二乙醚 (50 ml) 沖洗。經分離得到純化產物 (4.19 g)。經蒸發濾液並進行結晶後，得到額外之產物 (1.43 g) 以生成 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯 (5.62 g, 18.3% d.Th.)。在較小規模反應 (使用僅 1 g 之起始胺 5-胺基-3-吡唑羧酸甲酯) 下，得到較佳之產率 (例如 68%)。

製備 4

6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸

令 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯 (3.76 g, 14.68 毫莫耳) 於水 (600 ml) 和 30% 硫酸 (190 ml) 中加熱並藉由蒸餾自該反應混合物除去甲醇/水混合物 (50 ml)。經冷卻後，加入水 (50 ml) 並再次加熱該混合物且除去該醇水混合物 (50 ml)。重複該步驟 6 次，冷卻該反應混合物至室溫

並經玻璃濾器過濾。先後利用水(100 ml)、丙酮(20 ml)及乙醚(20 ml)沖洗粗產物並經真空乾燥以生成 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(2.61 g, 10.78 毫莫耳, 73.5%)。

物理性質： ^1H NMR(DMSO)： δ .(ppm) 13.4, 9.7, 8.7, 7.2。

6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸

於上述對 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯之類似條件下，水解 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯。

製備 5

5-胺基吡啶-3-羧酸乙酯

令三頸燒瓶(10 L)配置機械攪拌器、回流冷凝管及氮氣入口。將水(585 ml)、乙醇(3.6 L)及氫氯酸(12 N, 350 ml, 4.2 莫耳)加入至 3-氰基-2-酮基丙酸乙酯鈉鹽(NaCOPE)(653.18 g, 4.0 莫耳)中。室溫下攪拌所生成之懸浮液 15 分鐘。隨後加入聯氨基甲酸甲酯固體(356.0 g, 3.95 莫耳)。些微放熱反應發生。室溫下攪拌該混合物 6 小時後，加入另一份聯氨基甲酸甲酯(12.0 g, 133.7 毫莫耳)並於室溫下隔夜攪拌橙色懸浮液。隨後加入碳酸鉀(K_2CO_3 , 300.0 g, 2.17 莫耳)，再加入水(250 ml)。內部溫度升高至 60°C 並劇烈產生氣體。回流下加熱該混合物 4 小時。經冷卻至室溫後，蒸發醇以生成紅色糊，隨後置入水(1 L)和乙酸乙酯(3 L)中。利用另一份乙酸乙酯(500 ml)萃

取水相。利用鹽水沖洗有機萃取液並經硫酸鈉 (Na_2SO_4) 乾燥。經過濾後，蒸發溶劑以生成褐色糊 (330 g)。令該粗產物與乙醚 (1 L) 混合以生成淡褐色固體，其係藉由過濾自橙色液相分離。真空下乾燥該固體以生成化合物 7 (229.12 g)。蒸發液相，將殘餘物置入乙醚 (250 ml) 中並冷卻至 -30°C 以生成另一份化合物 7 (15.09 g)。化合物 7 之總產率係 244.21 g (1.57 莫耳, 39.3%)。物理性質： ^1H NMR (DMSO)： δ (ppm) 1.26, 4.21, 5.0, 5.76, 12.12。

製備 6

6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸乙酯

將 5-胺基吡啶-3-羧酸乙酯 (7) (44.92 g, 289.50 毫莫耳)、乙醇 (1.2 L) 及氫氯酸 (12 N, 27 ml, 324.0 毫莫耳) 載入圓底燒瓶 (2 L) 中。將 2-溴丙二醛固體 (43.71 g, 289.54 毫莫耳) 加入至所生成之黃色溶液中。生成淡褐色溶液，並經 15 分鐘後開始沉澱出黃褐色固體。室溫下隔夜攪拌該懸浮液並隨後經抽氣過濾。利用乙醚 (200 ml) 沖洗該固體並經 $40^\circ\text{C}/1\text{ Torr}$ 下乾燥以生成化合物 8a (62.50 g)。藉由濃縮濾液並冷卻至 -30°C 以自該濾液分離出額外之結晶。化合物 8a 之總產率為 74.12 g (274.4 毫莫耳, 94.8%) 且 HPLC 純度 $>97\%$ 。

物理性質： ^1H NMR (DMSO)： δ (ppm) 1.35, 4.39, 7.24, 8.74, 9.68。

製備 7

氯丙二醛之鈉鹽

將溶解於乙醇(400 ml)之黏氨酸(100.0 g, 592.0 毫莫耳)溶液載入至配置有加入漏斗(500 ml)之 Schlenk 燒瓶(2 L)中。隨後以 5 分鐘之時間加入苯胺(108 ml, 1.18 毫莫耳)之乙醇(400 ml)溶液。該反應經由生成大量之二氧化碳而放熱。加熱該橙色溶液至回流狀態達 5 分鐘並隨後冷卻至室溫。隔夜生成黃色沉澱物。加入 1N HCl (500 ml)並令該懸浮液經抽氣過濾。利用乙醇(200 ml)和乙醚(500 ml)沖洗殘餘物。經於 40°C/1 Torr 下乾燥以生成黃色固體之二醯替苯胺鹽酸鹽(A)(107.8 g, 313.8 毫莫耳, 53.7%)，其係未經進一步之純化而用於下一個步驟中。令三頸燒瓶(10 L)中之水(5 L)加熱至回流狀態並以 15 分鐘之時間將該粗二醯替苯胺(A)(81.2 g, 239.3 毫莫耳)分 6 部份加入。再加熱該生泡懸浮液 15 分鐘。隨後隔夜冷卻該混合物至室溫。經抽氣過濾後，令殘餘物懸浮於乙醇(150 ml)中並置於超音波浴中達 2 分鐘。再次抽氣過濾該混合物並經乙醚(200 ml)沖洗。於 40°C/1 Torr 下乾燥該灰黃色殘餘物以生成氯丙二醛之單醯替苯胺(B)(39.68 g, 218.5 毫莫耳, 91.2%, HPLC 純度>97%)。將該化合物(B)(39.68 g, 218.5 毫莫耳)和 2N NaOH 溶液(200 ml)載入至圓底燒瓶(1 L)中。隨後加熱至回流狀態達約 5 分鐘直至固體溶解。在內部溫度為 45°C 下，加入乙酸乙酯(40 ml)。利用乙酸乙酯(40 ml)沖洗該鹼性水層並冷卻至 5°C。經 12 小時後，過濾出

無色針狀物並經乙醇(50 ml)和乙醚(200 ml)沖洗。濃縮並冷卻母液以生成另一結晶產物。總計，經於 40℃/1 Torr 下乾燥後，分離出氯丙二醛鈉鹽(C)之三水合物(29.16 g, 159.7 毫莫耳，73.1%)。

製備 8

6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸乙酯

將 5-胺基吡啶-3-羧酸乙酯(7)(2.0 g, 12.89 毫莫耳)和乙醇(50 ml)載入至圓底燒瓶(100 ml)中。將氯化氫(12N, 1.2 ml, 14.4 毫莫耳)加入至該溶液中。隨後一次加入氯丙二醛鈉鹽(C)固體(2.35 g, 12.89 毫莫耳)。室溫下隔夜攪拌所生成之懸浮液。隨後經抽氣過濾並經乙醚(50 ml)沖洗。於 Soxhlet 抽提器中利用氯仿(120 ml)萃取殘餘物 5 小時。隨後自該有機萃取液蒸發溶劑以生成化合物 8b (2.44 g, 10.8 毫莫耳，83.9%，HPLC 純度 >97%)。

物理性質：¹H NMR (DMSO)：δ (ppm) 1.35, 4.39, 7.25, 8.72, 9.63。

製備 9

6-鹵-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸

利用酸水溶液水解 6-鹵-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸乙酯(8)以生成具有良好產率(>80%)之羧酸(4)。利用氫氯酸以水解該 6-氯-酯。利用硫酸以水解該 6-溴-衍生物。於典型之水解反應中，令化合物(8)懸浮於水中並加入酸。隨

後蒸餾少量之醇-水-共沸混合物直至藉由 TLC (MeCN + H₂O = 10 + 2, 板型: Alugram, SIL G/UV254)偵測未發現酯為止。藉由冰水浴冷卻該懸浮液並經抽氣過濾。利用水、丙酮及乙醚沖洗殘餘物。經於 40°C / 1 Torr 下乾燥後, 藉由 HPLC 檢驗該 6-鹵-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸(6)。

6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸

將 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸乙酯(2.0 g, 7.41 毫莫耳)和水(240 ml)載入至圓底燒瓶(500 ml)中。經加入稀硫酸(30 體積%, 62 ml)後, 加熱該懸浮液至回流狀態並蒸餾除去乙醇-水-共沸混合物(20 ml)。將水(20 ml)加入至該懸浮液中並蒸餾除去另一份 20 ml。經該步驟重複 8 次後, 經 TLC 偵測未發現酯。藉由冰浴冷卻該混合物至 10°C。經抽氣過濾並先後經水(100 ml)、丙酮(20 ml)及乙醚(100 ml)沖洗。於 40°C / 1 Torr 下乾燥殘餘物以生成亮灰褐色之化合物(6a)(1.54 g, 6.36 毫莫耳, 83.5%)。

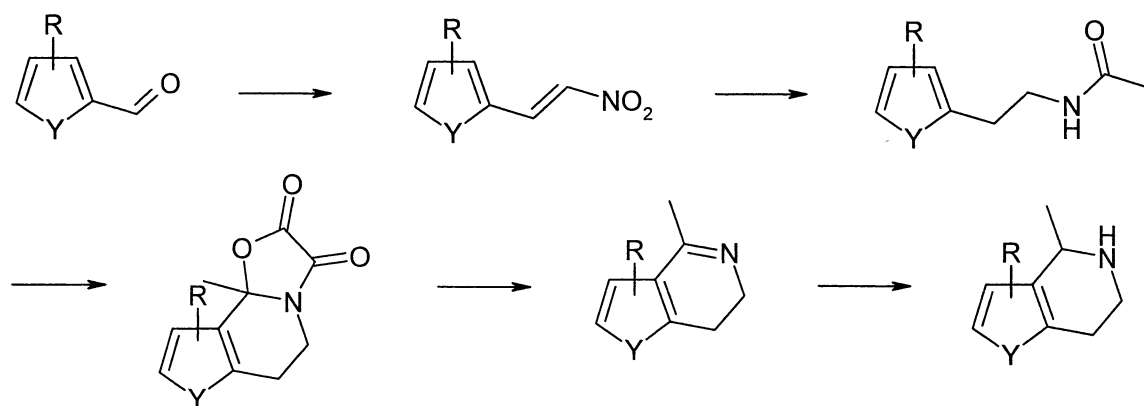
物理性質: ¹H NMR (DMSO): δ (ppm) 7.21, 8.75, 9.70, 13.44。

6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸

如上述對 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸乙酯之類似條件下, 水解 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸乙酯。

為製備式(I)之吡啶并嘧啶化合物的胺成分, 可使用下述之一般反應圖:

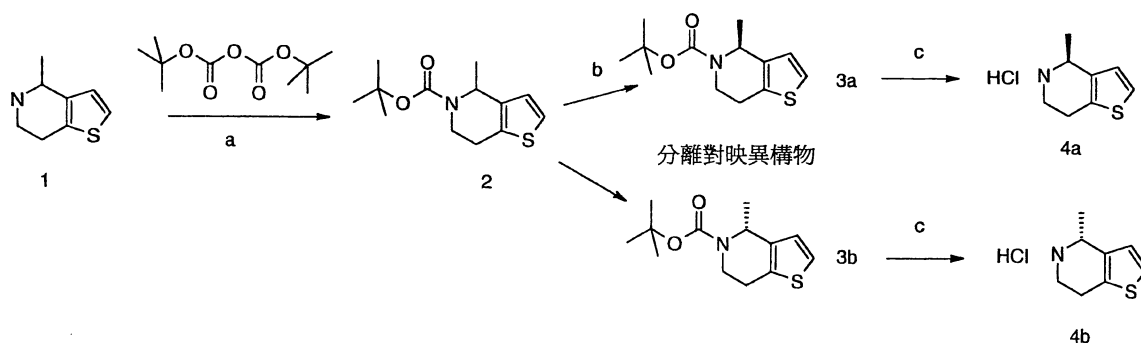
一般反應圖



經由手性管柱層析進行分離

令胺基建構區塊 1 之消旋物於二氯甲烷中與重碳酸特丁酯 (Boc₂O) 反應，生成具良好產率之 4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸特丁酯 2。藉由製備性 HPLC (利用手性管柱 Chiralpak AD-H 20 x 250) 分離該經 Boc 保護之衍生物 2，生成 S 和 R 對映異構物 3a 和 3b。

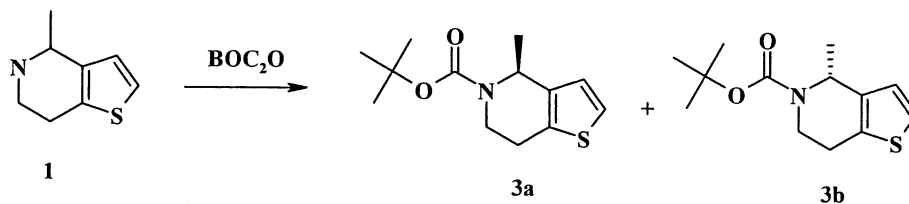
藉由室溫下於二噁烷中與氫氯酸反應以生成鹽酸鹽。藉由分析型 HPLC (利用管柱 Chiralcel OD-H 4.6 x 250 mm) 已確認該等對映異構物之手性純度。



反應圖 xx. a) Boc₂O, DCM; b) 手性 HPLC; c) HCl/二噁

烷。

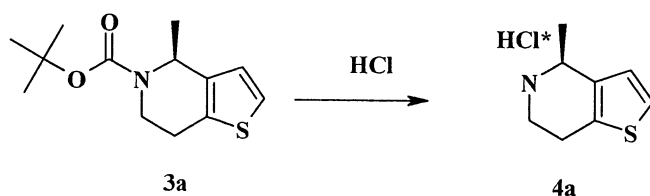
(S)-4-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶(3a)和(R)-4-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶(3b)氫氯化物



令胺 1 (624 mg, 4.007 毫莫耳)溶解於乾燥之二氯甲烷中並加入 Boc₂O (1068 mg, 4.9 毫莫耳)。室溫下攪拌反應物 4 小時。藉由 TLC 監測該反應。當該反應終了時，利用 10% K₂CO₃ 溶液、水及飽和 NaCl 溶液沖洗分離漏斗內之該反應混合物，經 Na₂SO₄ 乾燥並經減壓下濃縮。得到透明油狀之化合物 3a 和 3b 之混合物(0.469 g)。藉由製備性管柱 Chiralpak AD-H 20 x 250 (顆粒大小 5 μm，洗提液：己烷/異丙醇:95/5，流速 10 ml/分鐘，經 UV 230 nm 偵測)分離該等異構物。

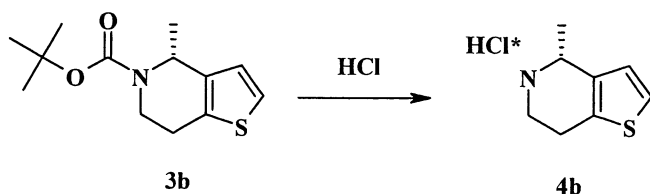
分離具有 S 構型之異構物 3a (120 mg; 約 24%; RT 5.143 分鐘; 3 至 61 mg; 約 12%; RT 5.975 分鐘)。

除去 Boc 保護基



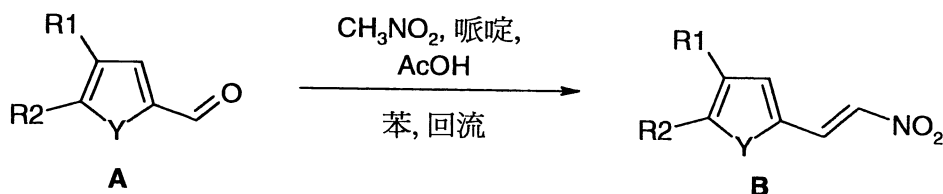
室溫下於經 HCl 飽和之二噁烷(其中 HCl 量為 12%)中

攪拌該化合物 3a (120 mg) 達 3 小時並經減壓下濃縮。生成白色粉末且具 S 構型之化合物 4a (81 mg, 約 89%, 以氫氯化物計)。



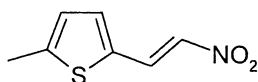
依據合成化合物 4a 之相同方法，合成具 R 構型之化合物 4b (43 mg, 約 93%, 以氫氯化物計)。

一般反應圖：



將硝基甲烷 (1.2 莫耳)、哌啶 (0.1 莫耳) 及乙酸 (0.1 莫耳) 加入至醛 A (1 莫耳) 之苯 (約 20 ml/1 g 起始化合物) 溶液中。藉由共沸混合物並除去水，令該反應混合物再回流 2.5 小時。隨後於真空下蒸發溶劑。利用冰甲醇碾製殘餘物，經過濾並經冰甲醇沖洗，生成具有良好至中度產率之產物結晶。

2-甲基-5-(2-硝基-乙烯基)-噻吩

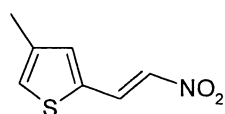


極類似上述之方法，令 5-甲基-噻吩-2-甲醛與硝基甲烷反應以生成該標的化合物。

產率：76%

LC/MS：m/z = 170 (MH⁺)

4-甲基-2-(2-硝基-乙烯基)-噻吩

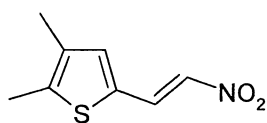


極類似上述之方法，令 4-甲基-噻吩-2-甲醛與硝基甲烷反應以生成該標的化合物。

產率：78%

LC/MS：m/z = 170 (MH⁺)

2,3-二甲基-5-(2-硝基-乙烯基)-噻吩

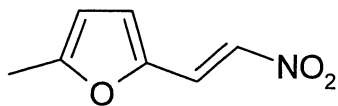


極類似上述之方法，令 2,3-二甲基-噻吩-2-甲醛與硝基甲烷反應以生成該標的化合物。

產率：58%

LC/MS：m/z = 184 (MH⁺)

2-甲基-5-(2-硝基-乙烯基)-呋喃



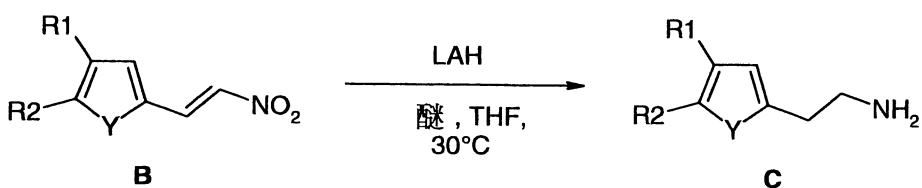
極類似上述之方法，令 5-甲基-呋喃-2-甲醛與硝基甲烷反應以生成該標的化合物。

產率：88%

LC/MS：m/z = 154 (MH⁺)

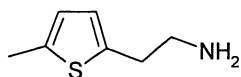
¹H NMR (CDCl₃) δ：2.25, 2.39, 4.37-4.40, 4.79, 6.21, 6.81, 7.48, 7.71。

一般反應圖：



於攪拌下且於 30 分鐘內，將對應之硝基衍生物 B (1 莫耳)之乾燥 THF 溶液逐滴加入至氫化鋁鋰(2 莫耳)之二乙醚(約 20 ml/1 g LAH)懸浮液中。於 35°C 下攪拌該反應混合物 2 小時並經冰水冷卻。隨後小心地一步一步加入 20% NaOH 水溶液及水 (n ml, n ml, 3n ml/n g LAH)。攪拌所生成之混合物 30 分鐘，經過濾並藉由旋轉蒸發器加以濃縮。藉由矽膠閃蒸管柱層析(洗提液：氯仿/甲醇自 0 至 20%)純化殘餘物，生成良好至中度產率之產物。

2-(5-甲基-噻吩-2-基)-乙胺

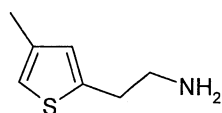


極類似上述之方法，令 2-甲基-5-(2-硝基-乙烯基)-噻吩與氫化鋁鋰反應以生成該標的化合物。

產率：85%

LC/MS：m/z = 142 (MH⁺)

2-(4-甲基-噻吩-2-基)-乙胺

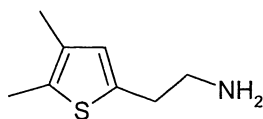


極類似上述之方法，令 4-甲基-2-(2-硝基-乙烯基)-噻吩與氫化鋁鋰反應以生成該標的化合物。

產率：85%

LC/MS：m/z = 142 (MH⁺)

2-(4,5-二甲基-噻吩-2-基)-乙胺

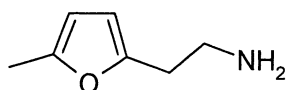


極類似上述之方法，令 2,3-二甲基-5-(2-硝基-乙烯基)-噻吩與氫化鋁鋰反應以生成該標的化合物。

產率：55%

LC/MS：m/z = 156 (MH⁺)

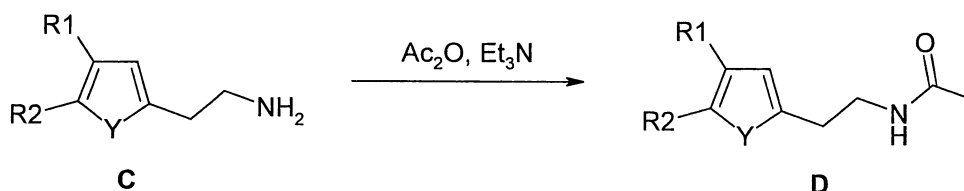
2-(5-甲基-呋喃-2-基)-乙胺



極類似上述之方法，令 2-甲基-5-(2-硝基-乙 烯基)-呋喃與氫化鋁鋰反應以生成該標的化合物。

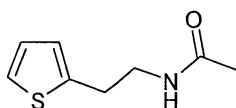
LC/MS : $m/z = 126$ (MH^+)

一般反應圖：



將三乙胺 (1.1 莫耳) 和乙酸酐 (1.2 莫耳) 加入至胺 C (1 莫耳) 之 CH_2Cl_2 (約 10 ml/1 g 起始化合物) 溶液中。室溫下攪拌該反應混合物 1 小時並藉由旋轉蒸發器加以濃縮。利用己烷碾製殘餘物，經過濾並經己烷沖洗以生成具有良好產率之結晶化合物。

N-(2-噻吩-2-基-乙基)-乙 醯胺

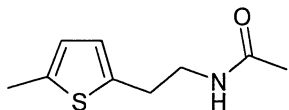


極類似上述之方法，令 2-噻吩-2-基-乙胺與乙酸酐反應以生成該標的化合物。

產率：90%

LC/MS : $m/z = 170$ (MH^+)

N-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)-乙基]-乙醯胺

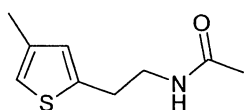


極類似上述之方法，令 2-(5-甲基-噻吩-2-基)-乙胺與乙酸酐反應以生成該標的化合物。

產率：78%

LC/MS：m/z = 184 (MH⁺)

N-[2-(4-甲基-噻吩-2-基)-乙基]-乙醯胺

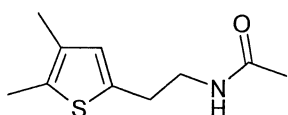


極類似上述之方法，令 2-(4-甲基-噻吩-2-基)-乙胺與乙酸酐反應以生成該標的化合物。

產率：95%

LC/MS：m/z = 184 (MH⁺)

N-[2-(4,5-二甲基-噻吩-2-基)-乙基]-乙醯胺

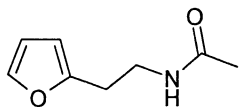


極類似上述之方法，令 2-(4,5-二甲基-噻吩-2-基)-乙胺與乙酸酐反應以生成該標的化合物。

產率：79%

LC/MS : $m/z = 198$ (MH^+)

N-(2-呋喃-2-基-乙基)-乙醯胺



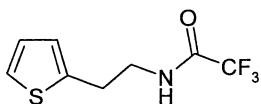
極類似上述之方法，令 2-呋喃-2-基-乙胺與乙酸酐反應以生成該標的化合物。

產率：41%

LC/MS : $m/z = 154$ (MH^+)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.05, 2.85, 3.53, 5.68, 6.07, 6.31, 7.34。

2,2,2-三氟-N-(2-噻吩-2-基-乙基)-乙醯胺

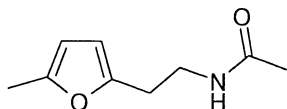


極類似上述之方法，令 2-噻吩-2-基-乙胺與三氟乙酸乙酯反應以生成該標的化合物。

產率：86%

LC/MS : $m/z = 224$ (MH^+)

N-[2-(5-甲基-呋喃-2-基)-乙基]-乙醯胺



極類似上述之方法，令 2-(5-甲基-呋喃-2-基)-乙胺與乙酸酐反應以生成該標的化合物。

產率：55%

LC/MS：m/z = 167 (MH⁺)

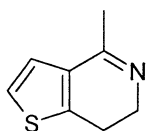
¹H NMR (d₆-DMSO) δ：1.97, 2.26, 2.78, 3.51, 5.62, 5.86, 5.94。

一般反應圖：



將五氧化二磷(約 1.5 g/1 g 起始化合物)和磷酰氯(2至 3 莫耳)加入至醯胺 D (1 莫耳)之甲苯(約 10 ml/1 g 起始化合物)溶液中。令該反應混合物再回流達 3 小時並冷卻至 0℃。將一些冰小心地加入至該反應混合物中並攪拌 1 小時。隨後過濾該混合物。分離有機層並經水沖洗。令結合之水層經苯沖洗，隨後經 25%氫氧化鈉溶液鹼化，經苯萃取，置於 Na₂SO₄ 上乾燥並藉由旋轉蒸發器加以濃縮。所生成之油係未經純化而用於下一個步驟中。

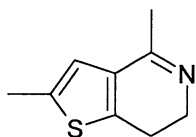
4-甲基-6,7-二氫-噻吩并[3,2-c]吡啶



極類似上述之方法，令 N-(2-噻吩-2-基-乙基)-乙醯胺與五氧化二磷反應以生成該標的化合物。

LC/MS : $m/z = 152$ (MH^+)

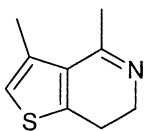
2,4-二甲基-6,7-二氫-噻吩并[3,2-c]吡啶



極類似上述之方法，令 N-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)-乙基]-乙醯胺與五氧化二磷反應以生成該標的化合物。

LC/MS : $m/z = 166$ (MH^+)

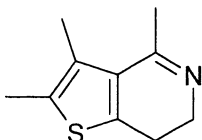
3,4-二甲基-6,7-二氫-噻吩并[3,2-c]吡啶



極類似上述之方法，令 N-[2-(4-甲基-噻吩-2-基)-乙基]-乙醯胺與五氧化二磷反應以生成該標的化合物。

LC/MS : $m/z = 167$ (MH^+)

2,3,4-三甲基-6,7-二氫-噻吩并[3,2-c]吡啶

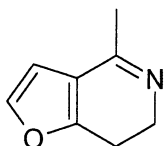


極類似上述之方法，令 N-[2-(4,5-二甲基-噻吩-2-基)-

乙基]-乙醯胺與五氧化二磷反應以生成該標的化合物。

LC/MS : $m/z = 180$ (MH^+)

4-甲基-6,7-二氫-呋喃并[3,2-c]吡啶

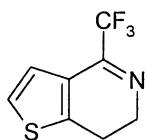


極類似上述之方法，令 N-(2-呋喃-2-基-乙基)-乙醯胺與五氧化二磷反應以生成該標的化合物。

產率：94%

LC/MS : $m/z = 136$ (MH^+)

4-甲基-6,7-二氫-噻吩并[3,2-c]吡啶

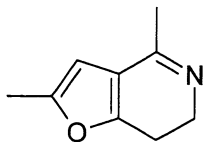


極類似上述之方法，令 2,2,2-三氟-N-(2-噻吩-2-基-乙基)-乙醯胺與五氧化二磷反應以生成該標的化合物。

產率：25%

LC/MS : $m/z = 206$ (MH^+)

2,4-二甲基-6,7-二氫呋喃并[3,2-c]吡啶

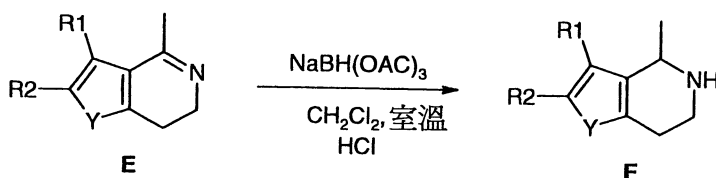


極類似上述之方法，令 N-[2-(5-甲基-呋喃-2-基)-乙基]-乙醯胺與五氧化二磷反應以生成該標的化合物。

LC/MS : $m/z = 150$ (MH^+)

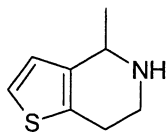
^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18, 2.30, 2.70, 3.84, 3.88, 6.01。

一般反應圖：



將三乙醯氧基氫硼化鈉 (1.5 莫耳) 加入至化合物 E (1 莫耳) 之 CH_2Cl_2 (約 20 ml/1 g 起始化合物) 溶液中。室溫下攪拌反應混合物 12 小時。將該反應混合物倒入至飽和碳酸氫鈉溶液中並攪拌 30 分鐘。分離有機層並令水層經氯仿萃取。令結合之有機相置於 Na_2SO_4 上乾燥並藉由旋轉蒸發器加以濃縮。藉由矽膠閃蒸管柱層析 (洗提液：氯仿/甲醇由 0 至 20%) 純化殘餘物以生成微黃色油。隨後將 6N 異丙醇 HCl 加入至該油中，經攪拌 5 分鐘，藉由旋轉蒸發器加以濃縮，經二乙醚碾製，經過濾、乙醚沖洗及真空下乾燥，經 2 步驟生成具有可接受產率之結晶化合物。

4-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶



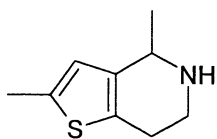
極類似上述之方法，令 4-甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶與三乙鹽氧基氫硼化鈉反應以生成該標的化合物。

產率：22% (經兩步驟)

LC/MS：m/z = 155 (MH⁺)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ：1.59, 2.95-3.57, 4.49-4.52, 6.99, 7.42, 9.70。

2,4-二甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶



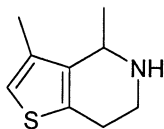
極類似上述之方法，令 2,4-二甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶與三乙鹽氧基氫硼化鈉反應以生成該標的化合物。

產率：14% (經兩步驟)

LC/MS：m/z = 169 (MH⁺)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ：1.51, 2.48, 2.83-3.55, 6.65, 9.62。

3,4-二甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶

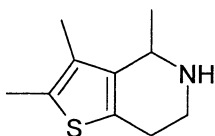


極類似上述之方法，令 3,4-二甲基-6,7-二氫噻吩并 [3,2-c]吡啶與三乙醯氧基氫硼化鈉反應以生成該標的化合物。

產率：8% (經兩步驟)

LC/MS：m/z = 169 (MH⁺)

2,3,4-三甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并 [3,2-c]吡啶



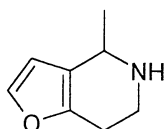
極類似上述之方法，令 2,3,4-三甲基-6,7-二氫噻吩并 [3,2-c]吡啶與三乙醯氧基氫硼化鈉反應以生成該標的化合物。

產率：14% (經兩步驟)

LC/MS：m/z = 183 (MH⁺)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ：1.68, 2.00, 2.28, 2.89-3.60, 4.50-4.61, 10.09。

4-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并 [3,2-c]吡啶

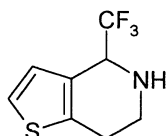


極類似上述之方法，令 4-甲基-6,7-二氫呋喃并 [3,2-

c)吡啶與三乙醯氧基氫硼化鈉反應以生成該標的化合物。

LC/MS : $m/z = 138$ (MH^+)

4-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶



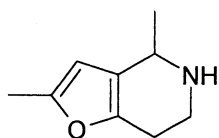
極類似上述之方法，令 4-甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-

c]吡啶與三乙醯氧基氫硼化鈉反應以生成該標的化合物。

產率：25%

LC/MS : $m/z = 206$ (MH^+)

2,4-二甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶

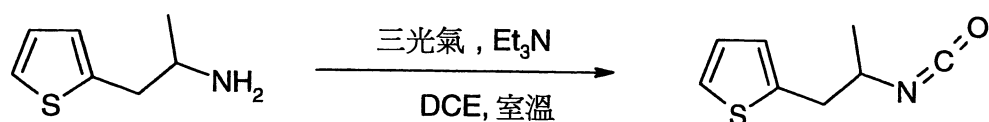


極類似上述之方法，令 2,4-二甲基-6,7-二氫呋喃并[3,2-c]吡啶與三乙醯氧基氫硼化鈉反應以生成該標的化合物。

產率：45% (經兩步驟)

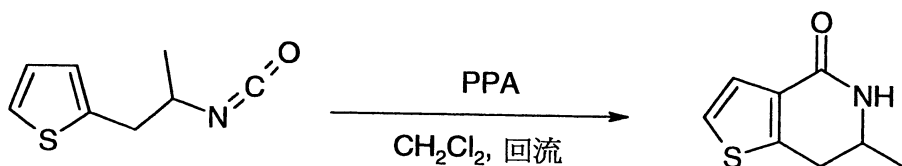
LC/MS : $m/z = 151$ (MH^+)

2-(2-異氰酸根絡-丙基)-噻吩



將三乙胺 (4.3 g, 42.6 毫莫耳) 和三光氣 (2.1 g, 7.1 毫莫耳) 加入至 1-甲基-2-噻吩-2-基乙胺 (2 g, 14.2 毫莫耳) 之二氯乙烷 (30 ml) 溶液中。攪拌該反應混合物 1 小時並藉由旋轉蒸發器加以濃縮。加入二乙醚並過濾所生成之混合物。濃縮該醚溶液且所生成之油係未經純化而用於下一個步驟中。

6-甲基-6,7-二氫-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮

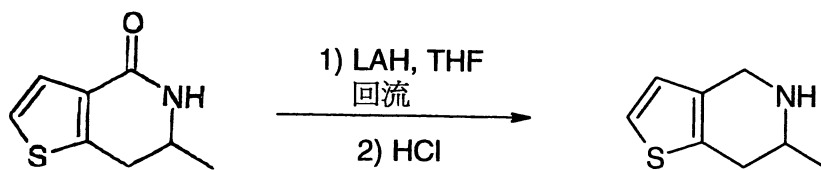


將 2-(2-異氰酸根絡-丙基)-噻吩之 CH_2Cl_2 (15 ml) 溶液加入至 PPA (15 ml) 中。於回流下攪拌該反應混合物 3 小時，經冷卻，倒入至冰中並經濃氨水加以鹼化。隨後，令該混合物經氯仿萃取，置於 Na_2SO_4 上乾燥並藉由旋轉蒸發器加以濃縮。藉由矽膠閃蒸管柱層析 (洗提液：氯仿 / 丙酮由 0 至 30%) 純化殘餘物以生成白色固體之標的化合物 (0.5 g)。

產率：22% (經兩步驟)

LC/MS：m/z = 168 (MH^+)

6-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶



將 6-甲基-6,7-二氫-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (0.5 g, 3 毫莫耳) 之 THF (10 ml) 溶液逐滴加入至 LAH (0.38 g, 10 毫莫耳) 之 THF (10 ml) 懸浮液中。於回流下攪拌該混合物 3 小時並藉由冰冷卻至 0℃。小心地一步一步加入水 (0.4 ml) 之 THF (2 ml) 溶液、25% NaOH 溶液 (0.4 ml) 及水 (1.2 ml)。攪拌該混合物 30 分鐘，經過濾並藉由旋轉蒸發器加以濃縮。藉由矽膠閃蒸管柱層析 (洗提液：氯仿/甲醇由 0 至 20%) 純化殘餘物以生成微黃色油。隨後將 6N 異丙醇 HCl 加入至該油中，經攪拌 5 分鐘，藉由旋轉蒸發器加以濃縮，經二乙醚碾製，經過濾、乙醚沖洗及真空下乾燥，生成結晶化合物 (0.37 g)。

產率：67%

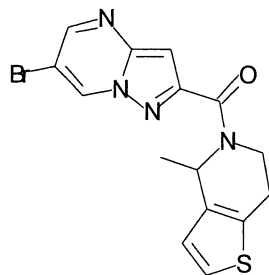
LC/MS: $m/z = 155$ (MH^+)

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.40, 2.76-3.19, 3.49-3.65, 4.08-4.37, 6.93, 7.44, 9.69。

製備本發明之下述化合物以作為實例：

實施例 1

6-溴-2-[(4-甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡啶并[1,5-a]嘧啶



將三乙胺 (1 ml, 7.25 毫莫耳, 2.5 當量) 和 4-甲基-4,5,6,7-四氫-噻吩并[3,2-c]吡啶 (0.45 g, 2.9 毫莫耳, 1 當量) 加入至 6-溴-吡啶並[1,5-a]嘧啶-2-羧酸 (0.7 g, 2.9 毫莫耳, 1.0 當量) 和 TBTU (1.0 g, 3.1 毫莫耳, 1.1 當量) 之乾燥乙腈 (20 ml) 溶液中。於 50℃ 下攪拌該反應混合物 2 小時，再於室溫下攪拌 8 小時。令該反應混合物經水 (10 ml) 稀釋。令沉澱物經過濾，先後經 50% 乙醇水溶液、水、5% 氨水溶液及二乙醚沖洗，隨後經乾燥以生成標的化合物 (0.524 g)。

產率：48%

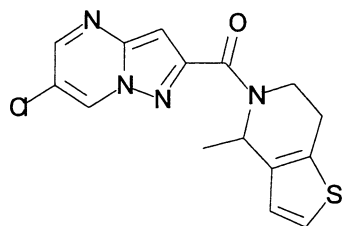
LC/MS: $m/z = 377$ (MH^+)

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.46, 2.70-3.00, 3.32-3.52, 4.37, 4.65-4.82, 5.18-5.33, 5.57, 6.70-7.10, 7.20-7.40, 8.66, 9.53。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 2

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：57%

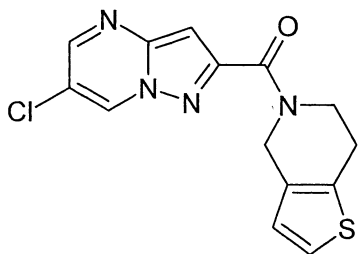
LC/MS：m/z = 333 (MH⁺)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ：1.46, 2.70-3.00, 3.32-3.52, 4.37, 4.65-4.82, 5.18-5.33, 5.57, 6.70-7.10, 7.20-7.40, 8.66, 9.53。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 3

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

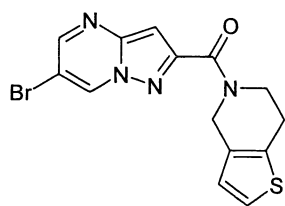


極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 320$ (MH^+)

實施例 4

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

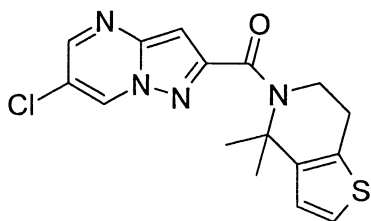


極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 364$ (MH^+)

實施例 5

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

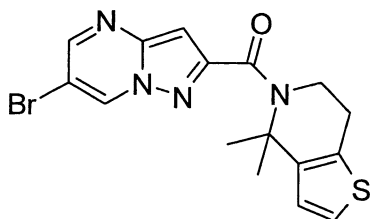


極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4,4-二甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 348$ (MH^+)

實施例 6

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

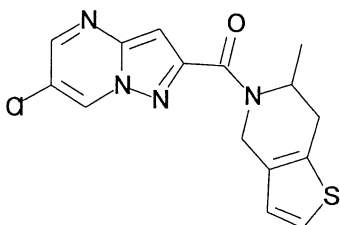


極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4,4-二甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 392$ (MH^+)

實施例 7

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 6-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：51%

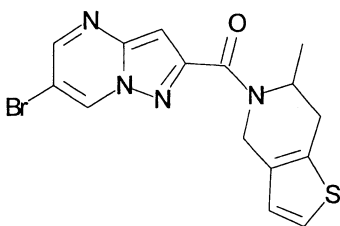
LC/MS : $m/z = 333$ (MH^+)

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.10-1.25, 2.60-2.85, 3.00-3.15, 4.05-4.50, 4.70-5.40, 6.70-7.10, 7.22-7.42, 8.66, 9.54。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 8

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 6-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：62%

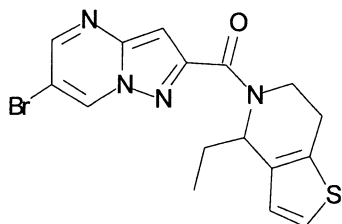
LC/MS : $m/z = 378$ (MH^+)

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.10-1.27, 2.60-2.90, 3.00-3.20, 4.05-4.50, 4.70-5.40, 6.70-7.10, 7.22-7.42, 8.68, 9.60。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 9

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-乙基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4-乙基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：79%

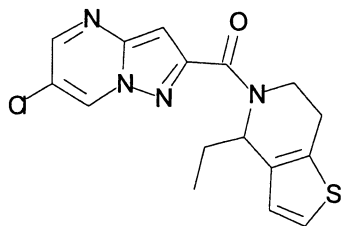
LC/MS：m/z = 392 (MH⁺)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ：0.98, 1.70-2.00, 2.70-3.00, 3.36-3.51, 4.25-4.37, 5.50-5.62, 6.70-7.10, 7.25-7.38, 8.67, 9.59。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 10

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-乙基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4-乙基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：60%

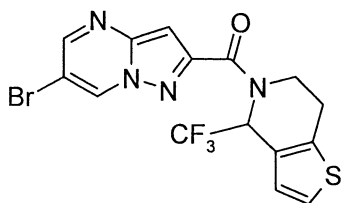
LC/MS：m/z = 347 (MH⁺)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ：0.98, 1.70-2.00, 2.70-3.00, 3.37-3.52, 4.25-4.37, 5.50-5.62, 6.70-7.10, 7.23-7.37, 8.66, 9.56。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 11

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-三氟甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



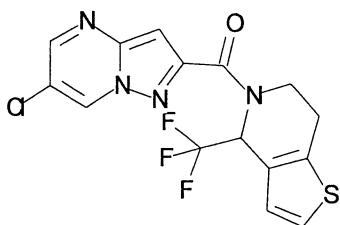
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4-三氟甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 378$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 12

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-三氟甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4-三氟甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：28%

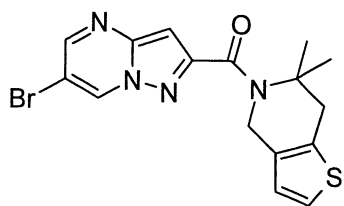
LC/MS : $m/z = 387$ (MH^+)

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 2.85-3.12, 3.48-3.63, 4.58-4.72, 6.30-6.45, 7.00-7.20, 7.43-7.55, 8.70, 9.58。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 13

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,6-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

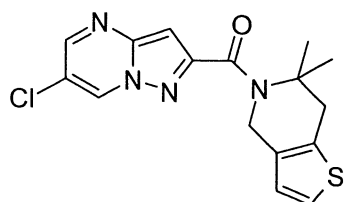


極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 6,6-二甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 392$ (MH^+)

實施例 14

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,6-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

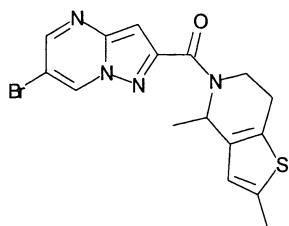


極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 6,6-二甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 348$ (MH^+)

實施例 15

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2,4-二甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：40%

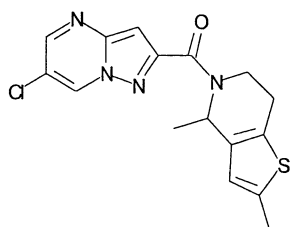
LC/MS：m/z = 392 (MH⁺)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ：1.41, 2.36, 2.60-2.95, 3.32-3.47, 4.25-4.37, 5.40-5.52, 6.64, 7.00, 8.68, 9.58。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 16

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2,4-二甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：46%

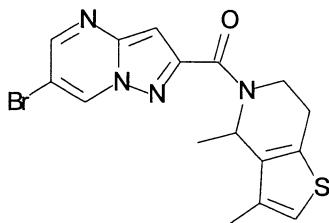
LC/MS : $m/z = 347$ (MH^+)

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.41, 2.36, 2.60-2.95, 3.30-3.45, 4.25-4.37, 5.40-5.52, 6.65, 7.02, 8.66, 9.55。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 17

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(3,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2,5-二甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：71%

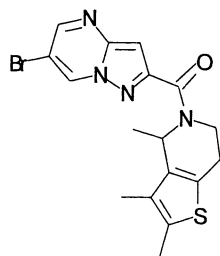
LC/MS : $m/z = 392$ (MH^+)

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.41, 2.16, 2.70-3.00, 3.42-3.55, 4.25-4.37, 5.46-5.59, 6.86-7.10, 8.68, 9.59。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 18

6-溴-2-[(2,3,4-三甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]-吡啶并[1,5-a]嘧啶



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2,3,4-三甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：64%

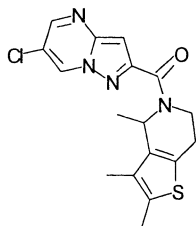
LC/MS：m/z = 406 (MH⁺)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ：1.39, 2.02, 2.24, 2.60-2.95, 3.41-3.55, 4.20-4.35, 5.40-5.52, 7.00, 8.68, 9.58。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 19

6-氯-2-[(2,3,4-三甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]-吡啶并[1,5-a]嘧啶



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]

嘧啶-2-羧酸與 2,3,4-三甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：57%

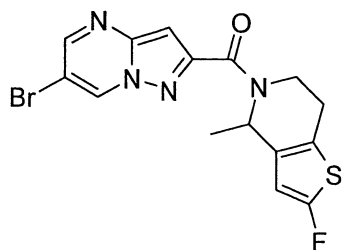
LC/MS：m/z = 361 (MH⁺)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ：1.40, 2.01, 2.23, 2.60-2.95, 3.41-3.55, 4.20-4.35, 5.40-5.52, 7.01, 8.66, 9.53。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 20

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-氟-4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



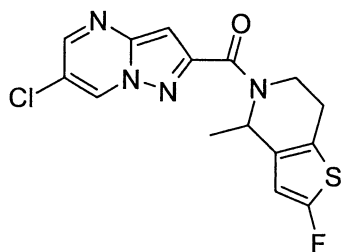
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2-氟-4-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS：m/z = 396 (MH⁺)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 21

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-氟-4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



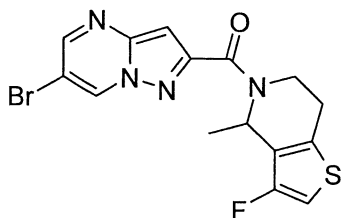
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2-氟-4-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 352$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 22

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(3-氟-4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



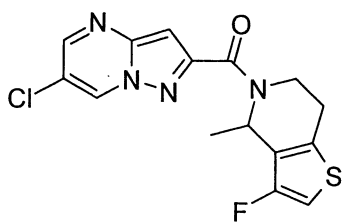
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 3-氟-4-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 396$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 23

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(3-氟-4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



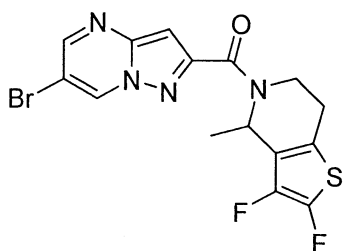
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 3-氟-4-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS: $m/z = 352$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 24

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,3-二氟-4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



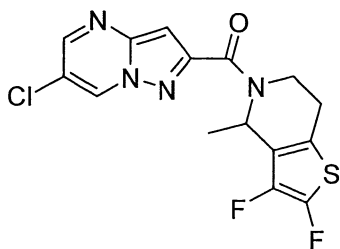
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2,3-二氟-4-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 414$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 25

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,3-二氟-4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



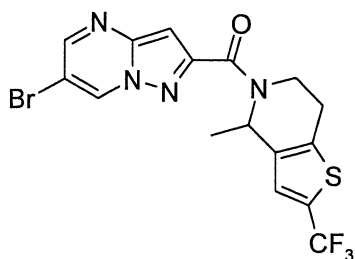
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2,3-二氟-4-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 370$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 26

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-2-三氟甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



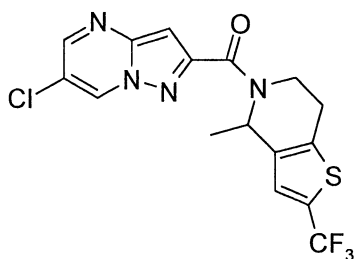
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4-甲基-2-三氟甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 392$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 27

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-2-三氟甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

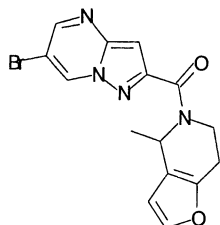


極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4-甲基-2-三氟甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 348$ (MH^+)

實施例 28

6-溴-2-[(4-甲基-6,7-二氫呋喃并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡啶并[1,5-a]嘧啶



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：39%

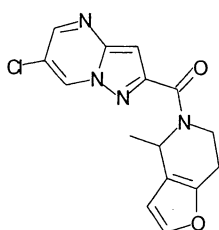
LC/MS：m/z = 362 (MH⁺)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ：1.40, 2.52-2.93, 3.33-3.53, 4.31, 5.38-5.53, 6.45, 7.02, 7.40-7.55, 8.68, 9.59。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 29

6-氯-2-[(4-甲基-6,7-二氫呋喃并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡啶并[1,5-a]嘧啶



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：49%

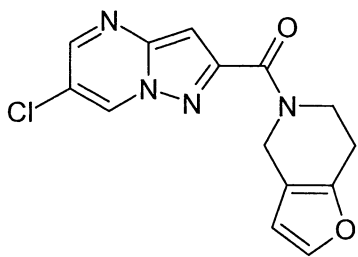
LC/MS：m/z = 317 (MH⁺)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ：1.41, 2.50-2.90, 3.30-3.55, 4.31, 5.45, 6.46, 7.02, 7.40-7.60, 8.66, 9.55。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 30

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



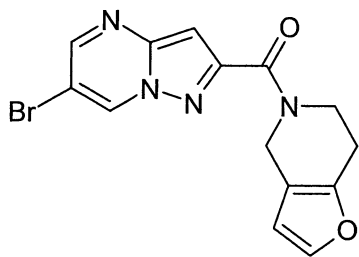
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS：m/z = 304 (MH⁺)

實施例 31

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]

c]吡啶-5-基)-甲酮

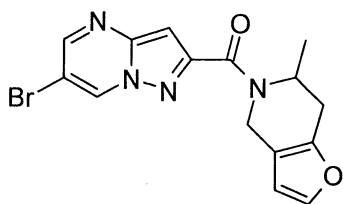


極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 348$ (MH^+)

實施例 32

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



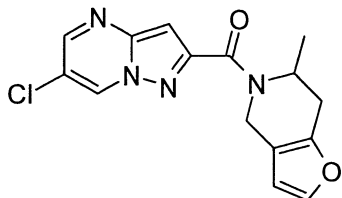
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 6-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 362$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 33

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



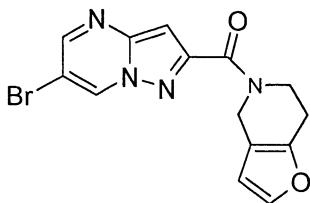
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 6-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS: $m/z = 318$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 34

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,4,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



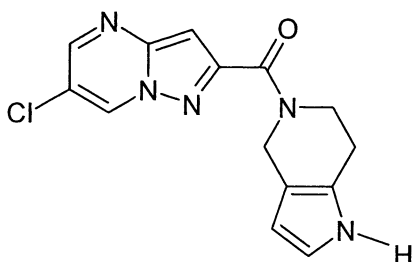
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS: $m/z = 348$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 35

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,4,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



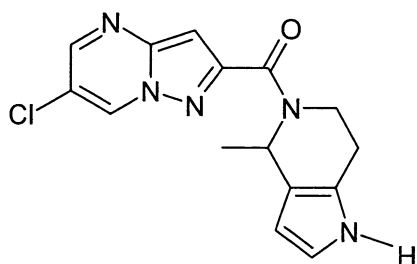
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS: $m/z = 317$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 36

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-1,4,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



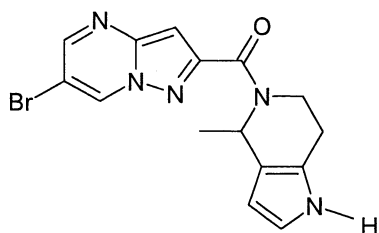
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS: $m/z = 331$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 37

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-1,4,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



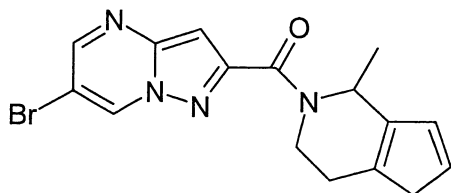
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 4-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS: $m/z = 375$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 38

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(8-甲基-5,8-二氫-6H-[1,7]萘啶-7-基)-甲酮



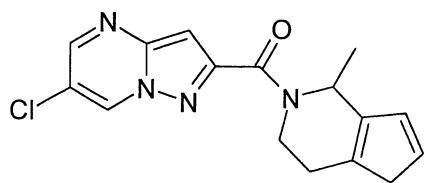
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-[2]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 360$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 39

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-3,4-二氫-1H-[2,7]萘啶-2-基)-甲酮



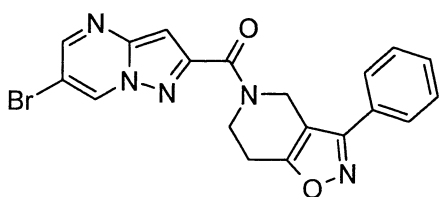
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-[2]吡啶反應以生成中度產率之標的化合物。

LC/MS : $m/z = 316$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 40

5-[(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)羰基]-3-苯基-4,5,6,7-四氫異噁唑并[4,5-c]吡啶



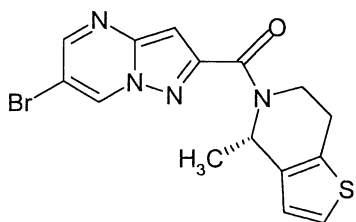
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 3-苯基-4,5,6,7-四氫異噁唑并[4,5-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：69%

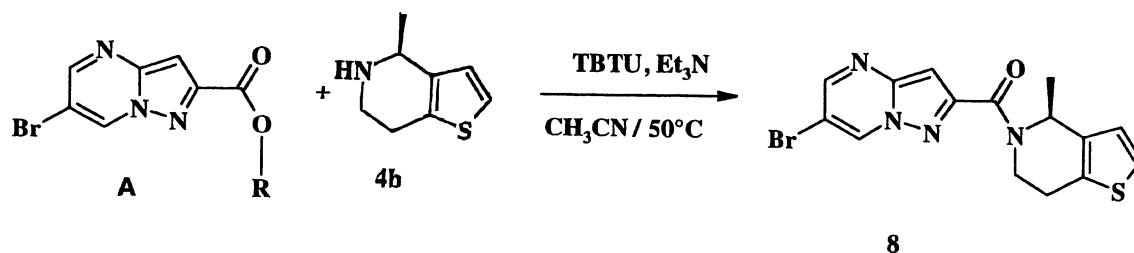
LC/MS：m/z = 529 (MH⁺)

實施例 41

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮，呈 S-構型異構物之型式



係藉由下述之反應圖加以製備，其中 R 代表例如氫。

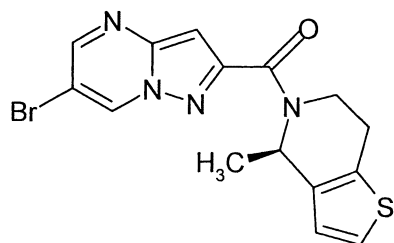


藉由如製備化合物 7 之相同方法，合成並分離化合物 8 (48 mg, 約 55%, 白色結晶, m.p. 136-137 °C)。m/z (APCI⁺) 377 (MH⁺)。

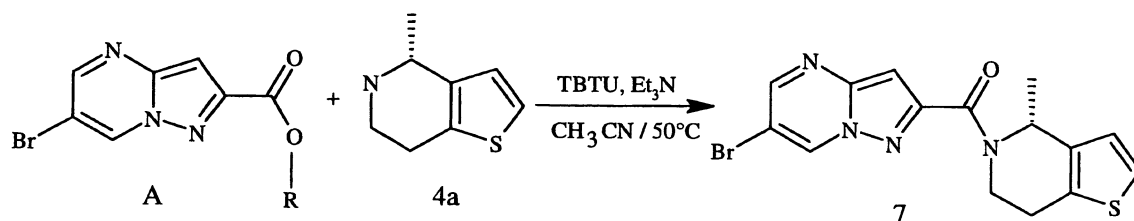
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: H 1.45 (m, 3H), 2.9-2.7 (m, 2H), 3.5-3.4 (t, 1H), 4.7-4.3 (m, 1H), 5.6-5.2 (m, 1H), 7.0-6.7 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.4-7.3 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.6 (s, 1H)。HPLC (Chiralcel OD-H 4.6 x 250 mm 5 μm, 己烷/IPA 65/35, 1 ml/分鐘, 周溫, UV_{245 nm}) ; RT 21.480 分鐘 ; e.e. > 99.5%。

實施例 42

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮，呈 R-構型異構物之型式



藉由下述之方法製備該化合物：

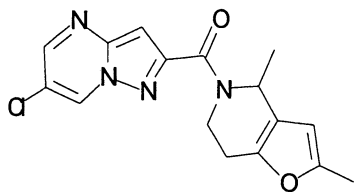


於 50°C 下且於乾燥乙腈中攪拌吡啶并嘧啶羧酸 A ($\text{R}=\text{H}$; 103 mg, 0.427 毫莫耳)、胺 4a (R 構型 ; 氫氯化物, 81 mg, 0.427 毫莫耳)、TBTU (223 mg, 0.694 毫莫耳)及 Et_3N (113 mg, 1.12 毫莫耳)約 3 小時。藉由 TLC 監測該反應。當該反應終了時, 令該反應混合物經真空濃縮。藉由製備性管柱層析(矽膠 60/100, 提洗液: 己烷-己烷/乙酸乙酯, 1/4)分離化合物 7。生成白色結晶(93 mg, 約 58%) ; m.p. $142-144^{\circ}\text{C}$; m/z (APCI⁺) 377 (MH^+)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : H 1.5 (m, 3H), 2.9-2.7 (m, 2H), 3.4-3.4 (t, 1H), 4.7-4.4 (m, 1H), 5.6-5.3 (m, 1H), 7.0-6.8 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.4-7.3 (m, 1H), 8.7 (s, 1H), 9.6 (s, 1H)。HPLC (Chiralcel OD-H 4.6 x 250 mm 5 μm , 己烷/IPA 65/35, 1 ml/分鐘, 周溫, $\text{UV}_{245\text{ nm}}$) ; RT 25.453 分鐘 ; e.e. >99.0%。

實施例 43

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2,4-二甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：10%

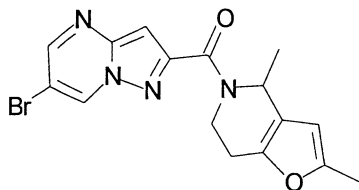
LC/MS：m/z = 331 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ：1.28, 1.46-1.51, 1.59, 2.26, 2.59, 2.97, 3.21, 3.45, 4.52, 4.96, 5.24, 5.57, 5.70, 5.87, 7.06, 8.49, 8.72。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 44

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2,4-二甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：12%

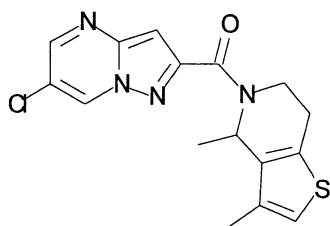
LC/MS : $m/z = 377$ (MH^+)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26, 1.45-1.51, 2.26, 2.61, 2.97, 3.21, 3.46, 4.52, 4.96, 5.24, 5.57, 5.70, 5.87, 7.05, 8.53, 8.83。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 45

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(3,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2,4-二甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶反應以生成標的化合物。

產率：68%

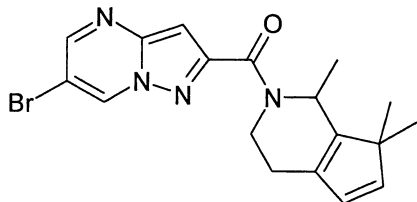
LC/MS : $m/z = 347$ (MH^+)

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.41, 2.16, 2.70-3.00, 3.45-3.55, 4.25-4.37, 5.46-5.59, 6.86-7.10, 8.66, 9.55。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 46

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,7,7-三甲基-1,3,4,7-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮



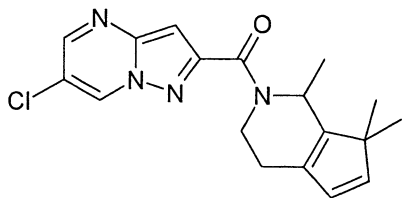
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 1,7,7-三甲基-2,3,4,7-四氫-1H-[2]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS: $m/z = 388$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 47

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,7,7-三甲基-1,3,4,7-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮



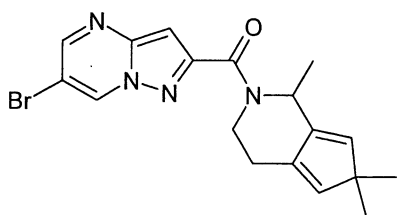
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 1,7,7-三甲基-2,3,4,7-四氫-1H-[2]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS: $m/z = 343$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 48

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,7,7-三甲基-1,3,4,7-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮



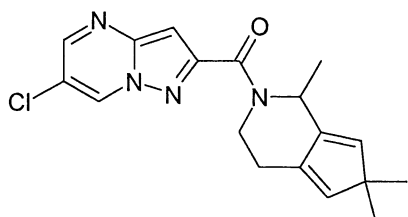
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 1,6,6-三甲基-2,3,4,6-四氫-1H-[2]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS: $m/z = 388$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 49

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,7,7-三甲基-1,3,4,7-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]

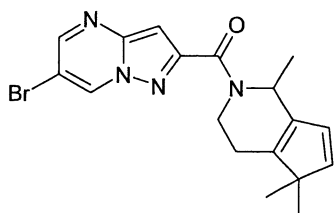
嘧啶-2-羧酸與 1,6,6-三甲基-2,3,4,6-四氫-1H-[2]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 343$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 50

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,5,5-三甲基-1,3,4,5-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮



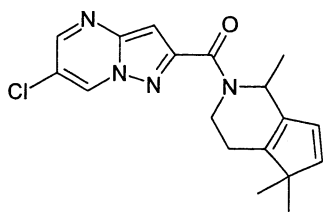
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 1,5,5-三甲基-2,3,4,5-四氫-1H-[2]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 388$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 51

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,5,5-三甲基-1,3,4,5-四氫-[2]吡啶-2-基)-甲酮



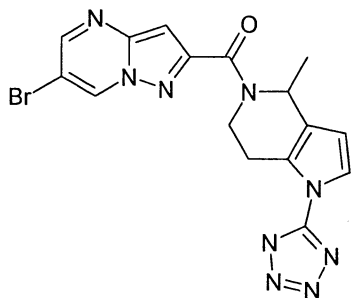
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 1,5,5-三甲基-2,3,4,5-四氫-1H-[2]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 343$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 52

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-1-(1H-四唑-5-基)-1,4,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮



於 Buchwald 反應條件下令 (6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-1,4,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮與 1H-四唑反應以生成標的化合物。

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

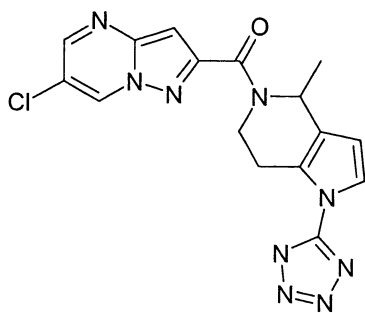
LC/MS : $m/z = 429$ (MH^+)

(參閱文獻 S. L. Buchwald, Acc. Chem. Res. 1998,

31, 805; S. L. Buchwald, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 125,37; S. L. Buchwald, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1999, 38, 2413)。

實施例 53

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-[4-甲基-1-(1H-四唑-5-基)-1,4,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基]-甲酮



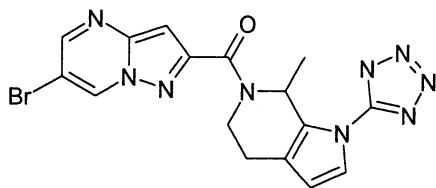
極類似實施例 52 所述之方法，令(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-1,4,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮與 1H-四唑反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 384$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 54

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-[7-甲基-1-(1H-四唑-5-基)-1,4,5,7-四氫吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]-甲酮



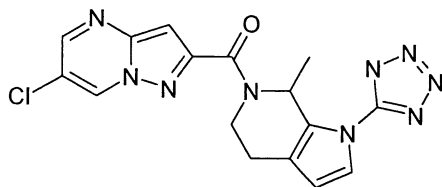
極類似實施例 52 所述之方法，令 (6-溴-吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2-基)-(7-甲基-1,4,5,7-四氫吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -6-基)-甲酮與 1H-四唑反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 429$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 55

(6-氯-吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2-基)-[7-甲基-1-(1H-四唑-5-基)-1,4,5,7-四氫吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -6-基]-甲酮



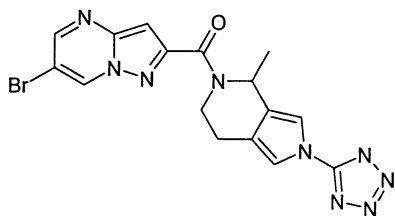
極類似實施例 52 所述之方法，令 (6-氯-吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2-基)-(7-甲基-1,4,5,7-四氫吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -6-基)-甲酮與 1H-四唑反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 384$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 56

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-[4-甲基-1-(1H-四唑-5-基)-2,4,6,7-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基]-甲酮



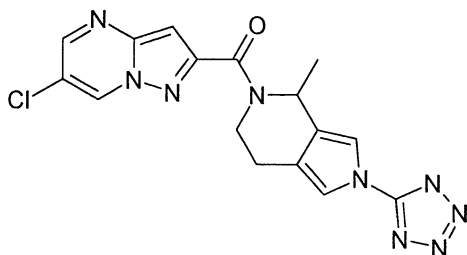
極類似實施例 52 所述之方法，令(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-2,4,6,7-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)-甲酮與 1H-四唑反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 429$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 57

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-[4-甲基-1-(1H-四唑-5-基)-2,4,6,7-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基]-甲酮



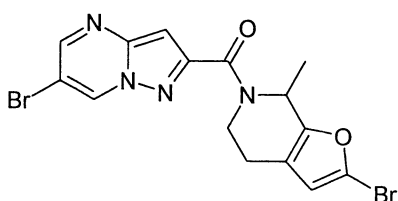
極類似實施例 52 所述之方法，令(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-2,4,6,7-四氫吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)-甲酮與 1H-四唑反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 384$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 58

(2-溴-7-甲基-4,7-二氫-5H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



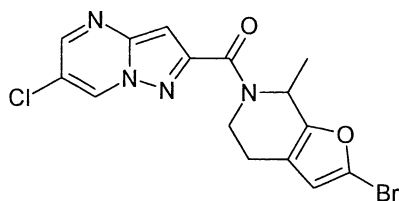
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2-溴-7-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS: $m/z = 441$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 59

(2-氯-7-甲基-4,7-二氫-5H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2-溴-7-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

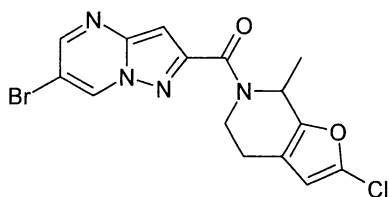
嘧啶-2-羧酸與 2-溴-7-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 396$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 60

(2-溴-7-甲基-4,7-二氫-5H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



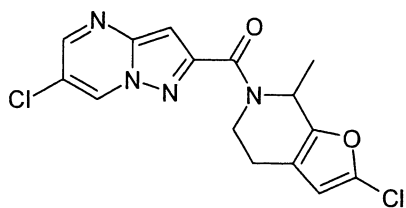
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2-氯-7-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 396$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 61

(2-氯-7-甲基-4,7-二氫-5H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



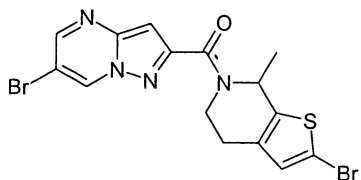
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2-氯-7-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS: $m/z = 351$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 62

(2-溴-7-甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



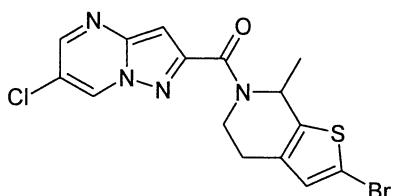
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2-溴-7-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS: $m/z = 457$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 63

(2-氯-7-甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



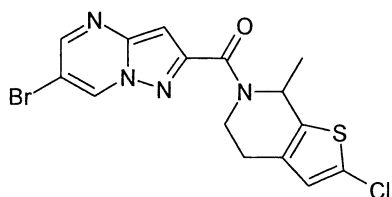
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2-溴-7-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 412$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 64

(2-溴-7-甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2-氯-7-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

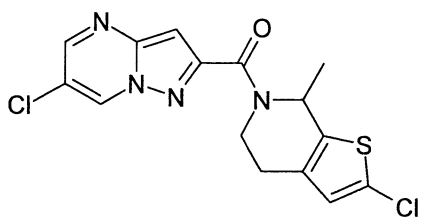
LC/MS : $m/z = 412$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型

化合物具有不同之活性。

實施例 65

(2-氯-7-甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



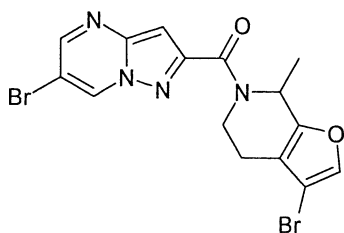
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 2-氯-7-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS: $m/z = 367$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 66

(3-溴-7-甲基-4,7-二氫-5H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 3-溴-7-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[2,3-c]吡啶

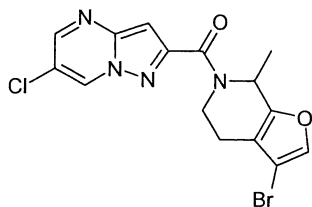
啖反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 441$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 67

(3-氯-7-甲基-4,7-二氫-5H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



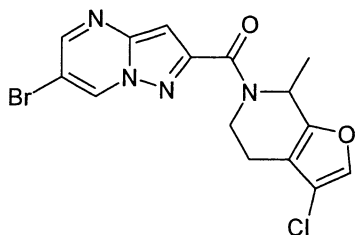
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 3-溴-7-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 396$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 68

(3-溴-7-甲基-4,7-二氫-5H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



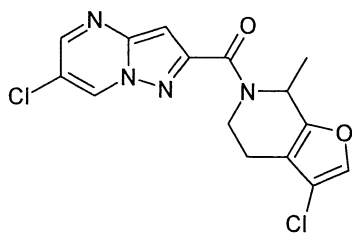
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 3-氯-7-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 396$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 69

(3-氯-7-甲基-4,7-二氫-5H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



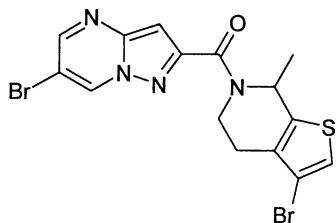
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 3-氯-7-甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 351$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 70

(3-溴-7-甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



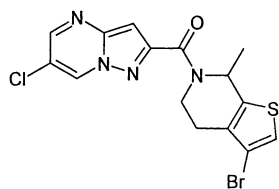
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 3-溴-7-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 457$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 71

(3-氯-7-甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



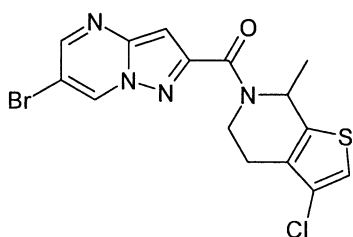
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 3-溴-7-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 412$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 72

(3-溴-7-甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



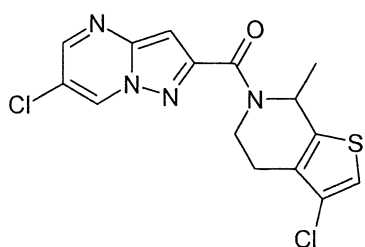
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 3-氯-7-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS: $m/z = 412$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 73

(3-氯-7-甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)-(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-甲酮



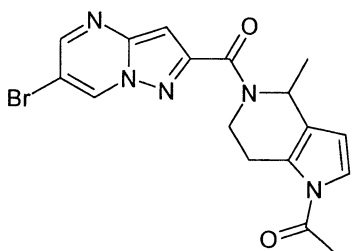
極類似實施例 1 所述之方法，令 6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸與 3-氯-7-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 367$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 74

1-[5-(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-乙酮



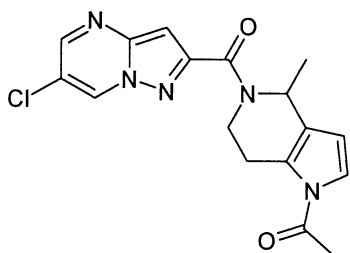
令 (6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-1,4,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮與乙酸反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 403$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 75

1-[5-(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基]-乙酮



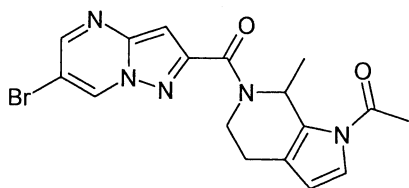
令 (6-氯 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2-基)-(4-甲 基 -1,4,6,7-四 氫 吡 咯 并 [3,2-c] 吡 啶 -5-基)-甲 酮 與 乙 酸 反 應 以 生 成 標 的 化 合 物 。

LC/MS : $m/z = 358$ (MH^+)

分 離 該 化 合 物 之 立 體 異 構 物 。 S 構 型 化 合 物 與 R 構 型 化 合 物 具 有 不 同 之 活 性 。

實 施 例 76

1-[6-(6-溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2-羰 基)-7-甲 基 -4,5,6,7-四 氫 吡 咯 并 [2,3-c] 吡 啶 -1-基]-乙 酮



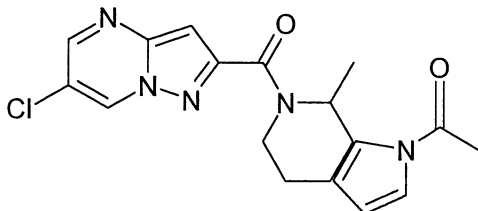
令 (6-溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2-基)-(7-甲 基 -1,4,5,7-四 氫 吡 咯 并 [2,3-c] 吡 啶 -6-基)-甲 酮 與 乙 酸 反 應 以 生 成 標 的 化 合 物 。

LC/MS : $m/z = 403$ (MH^+)

分 離 該 化 合 物 之 立 體 異 構 物 。 S 構 型 化 合 物 與 R 構 型 化 合 物 具 有 不 同 之 活 性 。

實施例 77

1-[6-(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-羰基)-7-甲基-4,5,6,7-四氫吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]-乙酮



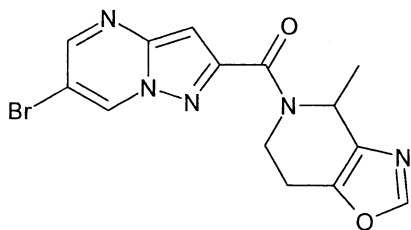
令(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(7-甲基-1,4,5,7-四氫吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-甲酮與乙酸反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 358$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 78

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮



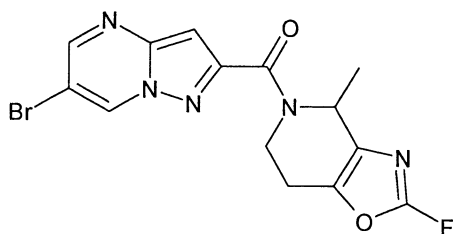
令(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(7-甲基-1,4,5,7-四氫吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-甲酮與 4-甲基-4,5,6,7-四氫噁唑并[4,5-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 363$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 79

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-氟-4-甲基-6,7-二氫-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮



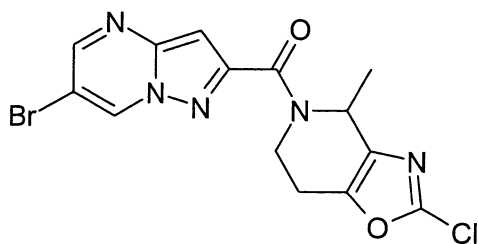
令(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(7-甲基-1,4,5,7-四氫吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-甲酮與 2-氟-4-甲基-4,5,6,7-四氫噁唑并[4,5-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 318$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 80

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-氟-4-甲基-6,7-二氫-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮



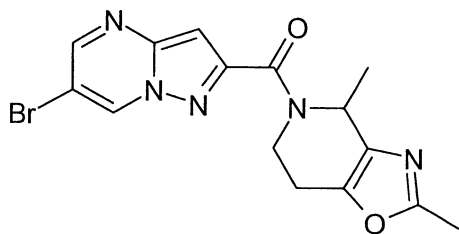
令 (6-溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2-基)-(7-甲 基 -1,4,5,7-四
氫 吡 咯 并 [2,3-c] 吡 啶 -6-基)-甲 酮 與 2-氯 -4-甲 基 -4,5,6,7-
四 氫 噁 唑 并 [4,5-c] 吡 啶 反 應 以 生 成 標 的 化 合 物 。

LC/MS : $m/z = 397$ (MH^+)

分 離 該 化 合 物 之 立 體 異 構 物 。 S 構 型 化 合 物 與 R 構 型
化 合 物 具 有 不 同 之 活 性 。

實 施 例 81

(6-溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2-基)-(2,4-二 甲 基 -6,7-二 氫 -4H-
噁 唑 并 [4,5-c] 吡 啶 -5-基)-甲 酮



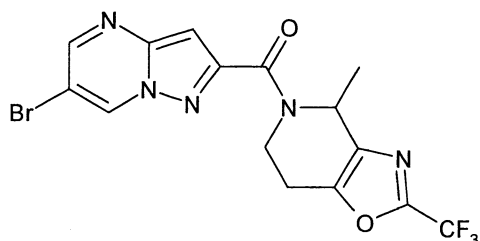
令 (6-溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2-基)-(7-甲 基 -1,4,5,7-四
氫 吡 咯 并 [2,3-c] 吡 啶 -6-基)-甲 酮 與 2,4-二 甲 基 -4,5,6,7-四
氫 噁 唑 并 [4,5-c] 吡 啶 反 應 以 生 成 標 的 化 合 物 。

LC/MS : $m/z = 377$ (MH^+)

分 離 該 化 合 物 之 立 體 異 構 物 。 S 構 型 化 合 物 與 R 構 型
化 合 物 具 有 不 同 之 活 性 。

實施例 82

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-2-三氟甲基-6,7-二氫-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮



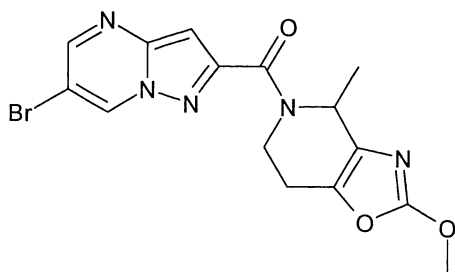
令 (6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(7-甲基-1,4,5,7-四氫吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-甲酮與 4-甲基-2-三氟甲基-4,5,6,7-四氫噁唑并[4,5-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 431$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

實施例 83

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-甲氧基-4-甲基-6,7-二氫-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮



令 (6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(7-甲基-1,4,5,7-四氫吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-甲酮與 2-甲氧基-4-甲基-4,5,6,7-四氫噁唑并[4,5-c]吡啶反應以生成標的化合物。

LC/MS : $m/z = 393$ (MH^+)

分離該化合物之立體異構物。S 構型化合物與 R 構型化合物具有不同之活性。

藉由使用此技藝習知之方法可得到本發明之化合物和中間產物的純立體異構型式(特別係旋光異構物)。藉由物理分離方法(諸如選擇性結晶和層析技術，例如使用手性(chiral)靜相之液相層析)，可分離得到非對映異構物。藉由使用旋光活性酸使對映異構物(旋光活性異構物)之非對映異構鹽選擇性結晶，可個別分離得到該對映異構物(旋光活性異構物)。可替代地，藉由使用手性靜相之層析技術，可分離得到對映異構物。

該純立體異構型式亦可衍生自適當起始物之對應純立體異構型式，唯其該反應係立體選擇性地進行。式(I)之立體異構型式係含括於本發明之範疇內。

為治療用途，式(I)化合物之鹽係其中抗衡離子為藥學上可接受者。然而，酸和鹼的非藥學上可接受之鹽亦可用於例如製備和純化藥學上可接受之化合物。所有無論是藥學上可接受或是非藥學上可接受之鹽皆含括於本發明之範疇內。

上述藥學上可接受之鹽包含式(I)化合物可形成之具治療活性之非毒性鹽型式。藉由令鹼性化合物與適當之酸(諸如無機酸(例如氫鹵酸(諸如氫氯酸、氫溴酸及類似酸)、硫酸、硝酸、磷酸及類似酸)或有機酸(諸如乙酸、丙酸、羥基乙酸、2-羥基丙酸、氧代丙酸、草酸、丙二酸、琥

珀酸、順式丁烯二酸、反式丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、2-羥基-1,2,3-丙烷三羧酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、環己烷磺酸、2-羥基苯甲酸、4-胺基-2-羥基苯甲酸及類似酸))反應，可便利地製備該鹽型式。相反地，藉由與鹼反應可將該鹽型式轉化為自由鹼型式。

醫藥組成物

本發明之式(I)活性成分與一或多種慣用之佐劑、載體或稀釋劑可一起形成醫藥組成物之型式及彼之單位劑量，且該醫藥組成物之型式對口服用途可為填充該式(I)活性成分之固體(諸如經塗覆或未經塗覆之藥片或填充膠囊)或液體(諸如溶液、懸浮液、乳化液、酏劑或膠囊)、對直腸投藥可為栓劑或膠囊之型式或對非經腸(包括靜脈內或皮下)投藥可為無菌可注射溶液之型式。

該醫藥組成物及彼之單位劑量型式可包含呈慣用或特定比例之慣用或新穎之成分且包含或未包含額外之活性化合物或要素，且該單位劑量型式可含有與欲使用之每日劑量範圍相應之任一適當有效量之活性成分。含有 1 至 100 mg 活性成分或較廣泛之 0.5 至 500 mg 活性成分/藥片量之藥片係適宜之代表性單位劑量型式。

應用至本發明之醫藥組成物的"載體"係指用於投服活性化合物之稀釋劑、賦形劑或載劑。該藥學載體可為無菌液體，諸如水、鹽水溶液、葡萄糖水溶液、甘油水溶液、及油(包括石油所產生之油、動物油、植物油或合成油，

諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及類似油)。文獻 A.R. Gennaro, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 第 20th 版描述適宜之藥學載體。

治療方法和醫藥調製劑

因本發明之式(I)活性成分具有高活性和低毒性(該高活性和低毒性一起表示最有益之治療指數)，該式(I)活性成分可經投服至需要之個體(例如活體動物(包括人))體內以治療、減輕、改善、緩和或消除易受感染之適應徵或病症或本申請案中他處所述及之各別適應徵或病症，且較佳地該式(I)活性成分可與一或多種藥學上可接受之賦形劑、載體或稀釋劑一併、同時或一起投服，且特別且較佳地該式(I)活性成分係以其醫藥組成物之型式投服，該投服係以有效量經口服、直腸或非經腸(包括靜脈內和皮下)途徑或於某些情況下經局部途徑。適當之劑量範圍係 1 至 1000 mg/天、較佳地 10 至 500 mg/天且特別地 50 至 500 mg/天，該劑量通常係取決於特定之投藥模式、投藥型式、投藥所欲治療之適應徵、欲治療之個體及其體重、及負責醫師或獸醫師之偏好和經驗。

“治療上有效”劑量或量係指經投服至需要之活體動物體內足以產生所欲的活性之化合物或醫藥組成物量。

可藉由劑量單位調製劑經口服、局部、非經腸或經黏膜(例如經頰、吸入或經直腸)途徑以投服本發明之式(I)活性劑，該劑量單位調製劑含有慣用之非毒性藥學上可接受

之載體。通常所欲的是使用口服途徑。可以膠囊、藥片或類似物(參閱文獻 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20th 版)之型式口服投遞該活性劑。該口服投遞藥物可以控制時間釋出之載劑(包括擴散控制系統、滲透裝置、溶解控制基塊、及可腐蝕/可降解基塊)型式投服。

對口服投遞藥片或膠囊型式，式(I)之活性藥物成分可與非毒性藥學上可接受之賦形劑(諸如結合劑(例如預先膠凝之玉米澱粉、聚乙烯吡咯啉酮或羥丙基甲基纖維素)；填充料(例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇及其他還原和非還原糖、微結晶纖維素、硫酸鈣或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石、二氧化矽、硬脂酸、硬脂醯反式丁烯二酸鈉、山萘酸甘油酯、硬脂酸鈣及類似物)；崩解劑(例如馬鈴薯澱粉或澱粉乙醇酸鈉)；或濕潤劑(例如十二烷基硫酸鈉)、著色劑和芳香劑、明膠、甜味劑、天然和合成膠(諸如金合歡、黃蓍膠或藻阮酸鹽)、緩衝鹽、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及類似物)結合。對口服投遞液體型式，該藥物成分可與非毒性藥學上可接受之惰性載體(例如乙醇、甘油及水)、懸浮劑(例如山梨糖醇漿、纖維素衍生物或氫化食用脂)、乳化劑(例如卵磷脂或金合歡)、非水溶性載劑(例如杏仁油、油酯、乙醇或分級之蔬菜油)、防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)、及類似物結合。亦可加入安定劑(諸如抗氧化劑(BHA、BHT、鞣酸丙酯、抗壞血酸鈉及檸檬酸)以安定該

劑量型式。

可藉由此技藝習知之方法塗覆含有作為活性化合物之式(I)化合物的藥片。含有作為活性化合物之式(I)化合物的本發明之組成物亦可注入至經例如聚乙醇酸/乳酸(PGLA)所製造之珠、微小球或微膠囊中。口服投遞之液體製劑可為例如溶液、漿、乳化液或懸浮液之型式或可呈乾燥產物以便於使用前與水或其他適當之載劑重組。口服投遞製劑可經適當調製以控制或遲延釋出該活性化合物。

亦可以脂質體投遞系統(諸如小單層囊、大單層囊及多層囊)之型式投服式(I)之活性藥物。可自習知之各種不同之磷脂(諸如膽固醇、硬脂醯胺或磷脂醯膽鹼)形成脂質體。

藉由使用單株抗體作為與該作為活性化合物之式(I)化合物分子偶合的個別載體，亦可投遞含有該式(I)化合物的本發明之藥物。活性藥物亦可與作為可標的之藥物載體的可溶之聚合物偶合。該聚合物包括聚乙烯吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥基丙基甲基丙烯酸醯胺、聚羥基乙基天冬醯胺、或經十六烷醯基殘基取代之聚氧化乙烯聚離胺酸。再者，活性藥物可與用於達到控制藥物釋出之多種生物可降解之聚合物(例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸與聚乙醇酸之共聚物、聚 ϵ 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、多氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯、及水凝膠之交聯或兩親(amphipathic)嵌段共聚物)偶合。

對吸入投藥，含有作為活性化合物之式(I)化合物的

本發明之治療劑可方便地以氣溶膠噴霧之型式投遞，該氣溶膠噴霧係自加壓包或噴霧器藉由使用適當之推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適當之氣體)噴出。對於加壓氣溶膠，藉由提供閥以投遞計量可決定劑量單位。用於吸入器或吹入器中之例如明膠膠囊和筒可經調製以含有該化合物之粉末混合物和適當之粉末底質(諸如乳糖或澱粉)。

藉由直接注射(經由例如大劑量注射或持續輸液)，可非經腸(即藉由靜脈內(i.v.)、腦室內(i.c.v.)、皮下(s.c.)、腹膜內(i.p.)、肌內(i.m.)、皮下(s.d.)或皮內(i.d.)投藥)投遞含有式(I)化合物之本發明的調製劑。注射用調製劑可於例如安瓿或多劑量容器中呈添加有防腐劑之單位劑量型式。該組成物之型式可為賦形劑、懸浮液、溶液、或油性或水性載劑之乳化液，且可含有調製助劑，諸如懸浮劑、安定劑及/或分散劑。可替代地，該活性成分可為粉末型式以便於使用前與適當之載劑(例如無菌不含熱原之水)重組。

含有式(I)化合物之本發明的組成物亦可經調製以用於直腸投藥，例如呈栓劑或保留灌腸(例如含有慣用之栓劑底質，諸如椰子油或其他甘油酯)。

如所欲地，含有式(I)化合物之組成物可置於包裝或分配器裝置中，該包裝和分配器裝置可含有一或多個單位劑量型式，該單位劑量型式含有該活性成分及/或可含有不同劑量以便於給藥劑量滴定(dosage titration)。該包裝

可包含例如金屬箔或塑料箔，諸如發泡包。該包裝或分配器裝置可伴隨有投藥指示。亦可於相容之藥學載體中調製本發明之組成物，置於適當之容器中並標示用於治療所指之病症。

如本文所揭示者，經考慮動物試驗之結果和病患之個別條件後，決定本發明之組成物中的成分劑量以確保持續或間歇性投服之劑量將不會超過所定之量。取決於給藥方法和病患或個體動物之條件(諸如年齡、體重、性別、敏感度、飲食、給藥期間、併用之藥物、疾病之嚴重程度等)，特定之劑量自然會有所改變。基於上述之指標，藉由測試可決定於某些條件下之適當給藥劑量和給藥時間，但是依循標準臨床技術並根據執業者之判斷和各別病患之條件(年齡、一般狀況、徵狀嚴重程度、性別等)，可精確並最終決定該給藥劑量和給藥時間。

藉由實驗動物之標準藥學方法，例如藉由測定 LD_{50} 值(使族群之 50%致死之劑量)和 ED_{50} 值(對族群之 50%為治療上有效之劑量)，可決定本發明之組成物的毒性和治療功效。治療功效與毒性間之劑量比係治療指數且可以比例 ED_{50}/LD_{50} 表示。較佳的是具有大治療指數之組成物。

調製劑實施例

藉由使用慣用之溶劑、輔助劑及載體，可將反應產物加工製成藥片、經塗覆之藥片、膠囊、滴液、栓劑、注射和輸液製劑、及類似物，且可經口服、直腸、非經腸及其

他途徑治療性施予該等加工產物。本發明之代表性醫藥組成物係如下所述：

(a) 含有活性成分且適於口服投藥之藥片，其可藉由慣用之製錠技術加以製備。

(b) 栓劑，藉由平常方法將活性成分併入任一慣用之栓劑底質中，該栓劑底質係諸如聚乙二醇，其於正常室溫下係固體但於體溫或約為體溫之溫度下熔化。

(c) 非經腸(包括靜脈內和皮下)無菌溶液，其係依據慣用之方法(諸如過濾、無菌填充入安瓿或 IV 滴瓶中及壓熱滅菌)使用一般用量之活性成分和慣用之成分，諸如例如氯化鈉和二次蒸餾水(足量)。

其他適當之醫藥組成物當為熟習此技藝之人士所能立即明瞭者。

式(I)化合物之調製劑實施例

提供下述之調製劑實施例加以說明。使用實施例 76 之化合物作為活性成分。

調製劑實施例 1：藥片調製劑

含有 10 mg 活性成分之適當藥片調製劑：

	mg
活性成分	10
乳糖	61

微結晶纖維素	25
滑石	2
硬脂酸鎂	1
二氧化矽膠體	1

調製劑實施例 2：經塗覆之藥片調製劑

含有 100 mg 活性成分之另一適當藥片調製劑：

	mg
活性成分	100
交聯之聚乙烯吡咯啉酮	10
馬鈴薯澱粉	20
聚乙烯吡咯啉酮	19
硬脂酸鎂	1
微結晶纖維素	50
膜係經塗覆及著色	
膜塗覆材料係由下述所組成：	
羥丙基甲基纖維素	10
微結晶纖維素	5
滑石	5
聚乙二醇	2
著色顏料	5

調製劑實施例 3：膠囊調製劑

含有 50 mg 活性成分之適當膠囊調製劑：

	mg
活性成分	50
玉米澱粉	26
磷酸氫二鈣	50
滑石	2
二氧化矽膠體	2

該調製劑係填充入明膠膠囊中。

調製劑實施例 4：注射用溶液

可注射溶液之適當調製劑：

活性成分	mg	10
氯化鈉	mg	足量
注射用水	ml	加至 1.0

調製劑實施例 5：口服液體調製劑

含有 2 mg 活性成分/mL 混合物之適當口服溶液調製劑 (1 L)：

	mg
活性成分	2

蔗糖	250
葡萄糖	300
山梨糖醇	150
橙香料	10
著色劑	足量
純化水	加至 1000 ml

調製劑實施例 6：口服液體調製劑

含有 20 mg 活性成分/mL 混合物之另一適當液體混合物調製劑 (1 L)：

	g
活性成分	20.00
黃蓍膠	7.00
甘油	50.00
蔗糖	400.00
對羥基苯甲酸甲酯	0.50
對羥基苯甲酸丙酯	0.05
黑紅醋栗香料	10.00
可溶性紅色料	0.02
純化水	加至 1000 ml

調製劑實施例 7：口服液體調製劑

含有 2 mg 活性成分/mL 混合物之另一適當液體混合物

物調製劑 (1 L)：

	g
活性成分	2
蔗糖	400
苦橙皮味	20
甜橙皮味	15
純化水	加至 1000 ml

調製劑實施例 8：氣溶膠調製劑

氣溶膠溶液 (180 g) 含有：

	g
活性成分	10
油酸	5
乙醇	81
純化水	9
四氟乙烷	75

將該溶液 (15 ml) 填充入鋁氣溶膠罐中，蓋上計量閥並以 3.0 巴排出。

調製劑實施例 9：經皮系統調製劑

溶液 (100 g) 含有：

	g
活 性 成 分	10.0
乙 醇	57.5
丙 二 醇	7.5
二 甲 亞 砒	5.0
羥 乙 基 纖 維 素	0.4
純 化 水	19.6

將該溶液 (1.8 ml)置於覆蓋有膠黏支撐箔之羊毛軟織物上。藉由保護性襯墊密封該系統且於使用前除去該保護性襯墊。

調製劑實施例 10：奈米顆粒調製劑

聚氰基丙烯酸丁酯奈米顆粒 (10 g)含有：

	g
活 性 成 分	1.00
聚 羥 亞 烴	0.10
氰 基 丙 烯 酸 丁 酯	8.75
甘 露 糖 醇	0.10
氯 化 鈉	0.05

於作為聚合反應基質之水 / 0.1 N HCl / 乙醇混合物中，

藉由乳化聚合反應，製備聚氰基丙烯酸丁酯奈米顆粒。該懸浮液中之奈米顆粒最終係於真空下經冷凍乾燥。

調製劑實施例 11：懸浮液調製劑

懸浮液 (1.0 g) 含有：

	g
活性成分	0.10
羥丙基甲基纖維素	0.01
純化水	加至 1.0 g

令羥丙基甲基纖維素分散於水中並經高速混合器/摻合器加以均質化。該羥丙基甲基纖維素之水合時間經約 1 小時後，將活性成分均質摻合入該羥丙基甲基纖維素溶液中。可藉由適量之羥丙基甲基纖維素調整該懸浮液之黏度，產生極安定之懸浮液，其顯現極緩慢之顆粒沉降和顆粒附聚傾向。

調製劑實施例 12：注射用溶液

溶液 (1.0 ml) 含有：

	g
活性成分	0.05
甘露糖醇	足量

二甲亞砜 (DMSO)	0.10
注射用水	加至 1.0 ml

藉由攪拌和加熱將活性成分溶解於 DMSO 中 (溶液 1)。
令甘露糖醇溶解於 WFI 中 (溶液 2)。經冷卻至室溫後，
藉由持續攪拌使該溶液 1 與該溶液 2 混合。藉由過濾或壓
熱使該溶液呈無菌。

藥理學

藉由獨特且便利之性質界定本發明之活性成分、含彼
之醫藥組成物及利用彼之治療方法。藉由標準已接受且可
信賴之測試方法，該等化合物及含彼之醫藥組成物具有下
述之重要性質和特性。

界定 mGluR5 拮抗劑特徵之結合分析

[³H]-MPEP (2-甲基-6-(苯基乙炔基)吡啶)與皮質膜
mGluR5 受體之跨膜變構調節部位結合。

製備大鼠皮質膜：

令 Sprague-Dawley 雄性大鼠 (200-250 g) 斷頭並將其
腦迅速取出。解剖出皮質並利用玻璃-Teflon 均質機於冰
冷 0.32 M 蔗糖溶液 (20 倍體積) 中加以均質化。令均質液
離心 (1000 x g) 10 分鐘。丟棄沉降物並離心上清液
(20,000 x g) 20 分鐘。令所生成之沉降物再懸浮於蒸餾水

(20 倍體積)中並進行離心($8000 \times g$) 20 分鐘。隨後於 50 mM Tris-HCl, pH 8.0 之存在下, 離心($48,000 \times g$)上清液和淺黃色被覆 20 分鐘。隨後再懸浮沉降物並於 50 mM Tris-HCl, pH 8.0 之存在下進行離心($48,000 \times g$, 20 分鐘) 2 或 3 次。所有離心步驟係於 4°C 下進行。經再懸浮於 50 mM Tris-HCl, pH 8.0 (5 倍體積)中後, 於 -80°C 下迅速冷凍該膜懸浮液。

在進行分析之當日, 令該膜解凍並藉由再懸浮於 50 mM Tris-HCl, pH 8.0 中經沖洗 4 次, 經離心($48,000 \times g$, 20 分鐘)且最終再懸浮於 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 中。依據 Lowry (Lowry O. H. et al., 1951. J. Biol. Chem. 193, 256-275)所描述之方法, 測定最終膜製備物中之蛋白質量 ($500-700 \mu\text{g/ml}$)。

$[^3\text{H}]$ -MPEP 分析

藉由將 $[^3\text{H}]$ -MPEP (50.2 Ci/毫莫耳, 5 nM, Tocris, GB) 加入至含有 125-250 μg 蛋白質(總體積為 0.25 ml)和不同濃度之試劑的小瓶中以起始培育。可替代地, 利用 $[^3\text{H}]$ -MMPEP (2-(3-甲氧基苯基乙炔基)-6-甲基吡啶氫氯化物)作為放射性配體以進行分析。室溫下持續進行培育 60 分鐘(於所使用之條件下達成平衡)。藉由加入未經標記之 MPEP (10 μM)以界定非特異性結合。利用 Millipore 過濾系統中止培育。於固定真空條件下且於玻璃纖維濾器(Schleicher & Schuell, Germany)上, 利用冰冷分析緩衝液(4 ml)輕洗

樣品 2 次。經分離和輕洗後，將濾器置入閃爍液體 (5 ml Ultima Gold, Perkin Elmer, Germany) 中並利用慣用之液體閃爍計數器 (Canberra Packard, Germany) 測定該濾器上殘留之放射活性。

特性界定：

特異性結合極高 (即正常地係大於 85%) 且本質上係與緩衝液 (Tris 或 HEPES, 皆為 50 mM) 和 pH (6.8-8.9) 無關。存有清楚可飽和之蛋白質依附性且用於隨後分析之所選用之蛋白質濃度 (500-700 $\mu\text{g/ml}$) 係位於該依附性之線性部分範圍內。冷 MPEP 置換熱配體之 IC_{50} 值係 11.2 ± 0.64 nM。藉由 Scatchard 分析測定 [^3H]-MPEP 之 K_d 值為 13.6 nM 且依據 Cheng Prussoff 關係該 K_d 值係用於計算置換物之親和性 K_d 值 (冷 MPEP 之 IC_{50} 值等於 K_i 值 8.2 nM)。 B_{max} 為 0.56 pm/mg 蛋白質。

mGluR5 受體之功能性分析

利用經安定轉染之細胞進行細胞溶質鈣之研究

將經安定轉染用於可誘導表現人代謝性麩胺酸受體 mGluR5 之中國倉鼠卵巢細胞 (CHO-K1 細胞) 接種於黑色澄清底部之 96 孔槽盤中，其中細胞密度為 35,000 細胞/孔槽。所使用之標準生長培養基 (Dulbecco 經改質之 Eagle 培養基, DMEM+L-脯胺酸) 含有適當之誘導子異丙基- β -D-硫代半乳糖吡喃糖苷 (IPTG) 以達到最適之受體表現。接種

後 1 天，替換該生長培養基為重構之 Ca-套組 (Ca-Kit, Molecular Devices, USA)並進行培育 1 小時。於分析緩衝液(含有 20 mM HEPES pH 7.4, 麩胺酸-丙酮酸轉胺酶, 磷酸吡哆醛和丙酮酸鈉, Hank 氏平衡鹽溶液(HBBS))中重構該 Ca-套組。對該受體為激動劑之化合物誘出增加之細胞溶質鈣，該細胞溶質鈣可藉由利用螢光影像盤讀數器 (Molecular Devices)測量增加之螢光訊號而加以測定。為分析測試化合物調節 Ca 反應之功效，在該激動劑與該受體結合前之 5 分鐘整，加入溶解於最終 DMSO 濃度為 0.5%之測試化合物(L-使君子酸於某一濃度下產生最大訊號之~80%)。

培養星形膠質細胞

如述於文獻 Booher and Sensenbrenner, 1972, Neurobiology 2(3):97-105，自新生大鼠之皮質製備原始星形膠質細胞培養物。簡言之，使 Sprague-Dawley 大鼠仔(出生 2 至 4 天)斷頭並解剖出新生皮質，令該皮質崩解於耐綸濾膜(孔徑 80 μm)上並小心地加以碾製。將該細胞懸浮液覆蓋在經聚-D-離胺酸先行塗覆之燒瓶 (Costar, Netherlands)上，並於 37°C 和 5%CO₂/95%空氣之潮濕環境下，在添加 10%胎牛血清(FCS, Sigma, Germany)、4 mM 麩胺醯胺及 50 $\mu\text{g/ml}$ 正大黴素(皆屬 Biochrom, Germany)之 Dulbecco 經改質之 Eagle 培養基(DMEM, Invitrogen, Germany)中培養 7 天，且於第 2 和 6 天替換培養基。

經於活體外 7 天後，於 250 rpm 下隔夜晃動該細胞以除去少突膠質細胞和小神經膠質。隔天，利用 CMF-PBS (不含有鈣和鎂之磷酸鹽緩衝液，Biochrom, Germany) 輕洗星形膠質細胞 2 次，經胰蛋白酶處理並塗覆於經聚-D-離胺酸先行塗覆之 96 孔槽盤 (Greiner, Germany) 上且細胞密度為 40,000 細胞/孔槽。經建立繼代培養物後 24 小時，利用 PBS⁺⁺ (磷酸鹽緩衝液，Biochrom, Germany) 輕洗該星形膠質細胞並以星形膠質細胞特定培養基 (ADM) 飼養該星形膠質細胞，該星形膠質細胞特定培養基 (ADM) 係由含有 1x G5-補充品 (Invitrogen, Germany)、0.5 µg/ml 硫酸乙醯肝素及 1.5 µg/ml 纖維連蛋白 (皆屬 Sigma, Germany) 之 DMEM 所構成 (Miller et al., (1993) Brain Res. 618(1): 175-8)。3 天後，替換培養基並再培養該細胞 2 至 3 天，使得於進行實驗時該星形膠質細胞係於活體外達 14 至 15 天。

免疫細胞化學

進行免疫染色以證實存有星形膠質細胞標記 (諸如膠質原纖維酸性蛋白 (GFAP)) 並監測 mGluR5 受體之表現。

利用星形膠質細胞進行細胞溶質鈣之研究

利用螢光測定影像盤讀數器 (FLIPR) 和該 Ca 套組 (皆屬 Molecular Devices) 測量經 mGluR5 激動劑 L-使君子酸鹽刺激後細胞溶質鈣之增加。在添加激動劑或拮抗劑之前

，吸出培養基並於室溫下利用承載緩衝液(150 μ l)承載細胞 2 小時，該承載緩衝液係由對 Ca 敏感之染料於氯化鈉(123 mM)、氯化鉀(5.4 mM)、氯化鎂(0.8 mM)、氯化鈣(1.8 mM)、D-葡萄糖(15 mM)及 HEPES (20 mM), pH 7.3 中重構所組成。隨後，將盤移至該 FLIPR 中以偵測經添加 L-使君子酸鹽(100 nM)所引起之鈣增加，該測量係以相對螢光單位(RFU)表示。若測試拮抗劑，該等化合物係在添加各別激動劑之前於室溫下先行培育 10 分鐘。

對陽性調節劑，在存在或不存在 10 μ M 調節劑下，繪出君子酸鹽之濃度反應曲線以測定功效範圍/激動劑功效增加。隨後，在固定濃度之使君子酸鹽的存在下，繪出陽性調節劑之濃度反應曲線，顯示最大之功效窗(正常為 10 至 30 nM)。

數據分析

經添加激動劑後螢光訊號之增加係反映細胞溶質鈣之增加。藉由使用 FLIPR 軟體之空間一致校正，使細胞數目/孔槽之不一致現象正常化。計算重複之當時數據(n=3 至 5)之平均值並藉以圖表表示。為評估藥理作用，利用最大減去最小(MaxMin)計算，測定對不同濃度之激動劑或拮抗劑反應之鈣變化。

測定所有反應值(RFU 值)為對照組(=最大反應)之百分比。依據利用 GraFit 5.0 (Erithacus 軟體, GB)或 Prism 4.0 (GraphPad 軟體, USA)之邏輯方程式，計算 EC₅₀ 和

IC₅₀ 值。本發明之化合物顯現之功效(IC₅₀ 值)係介於約 0.5 nM 至約 100 μM。

總結，由上述可知，本發明提供本發明之化合物的新穎且重要之應用和用途(其中該化合物包含本發明之活性要素)、彼之新穎醫藥組成物、製備彼之方法及利用彼之治療方法。

如測試報告所顯示者，基於本發明之活性劑於人和低等動物體內所顯現之重要活性，本發明之活性劑及其組成物的高次數活性顯現具有利用性。人體臨床評估尚未完成。明確瞭解的是，在獲得為負責並獲授權以判斷上述活性和利用性等問題的政府機構之先行許可時，用於人體之本發明範圍內之任何化合物或組成物的配售和市場銷售當然將必須確定。

本發明之式(I)化合物代表一類新穎之 mGluR5 調節劑。考量該式(I)化合物之功效，該式(I)化合物對廣泛涉及過度麩胺酸所誘發之刺激的疾病(特別是 CNS 病症)係有用之治療劑。

因此，該等化合物係用於治療活動物體(特別係人體)之前述說明之疾病。

該等化合物亦可用於治療活動物體(特別係人體)之適應症(其中某一特定狀態並不必然存在但其中藉由投服本發明之化合物可改善某一特定生理參數)，其包括識別促進。

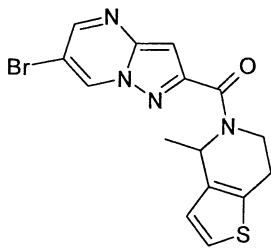
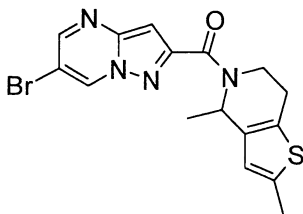
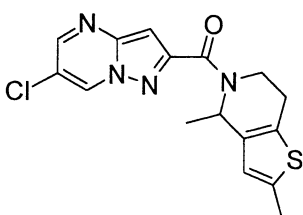
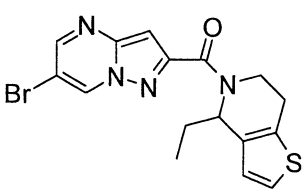
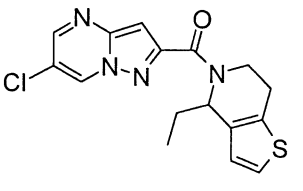
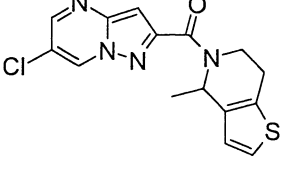
藉由結合使用該等化合物和 NMDA 受體拮抗劑(如美

金胺和奈拉美生)亦可達成神經保護作用和識別促進。

藉由任何正常可接受之藥學途徑並使用能有效緩和欲被緩和之特定疾病/失調的所選擇之劑量，利用本發明之化合物藉由抑制所選擇的疾病/失調之進展或緩和所選疾病/失調以治療活動物體之方法係如上所述。以慣用之方式實施本發明之化合物於製備供治療活動物以抑制所選擇的疾病/失調或徵狀之進展或緩和所選疾病/失調或徵狀(特別是易罹患經第 I 群組 mGluR 調節劑治療之疾病/失調或徵狀)的藥物上之用途(其包含混合有效量之本發明的化合物及藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載體的步驟)、治療方法、醫藥組成物及本發明之化合物於製備藥物上之用途。

藉由混合活性成分與適當藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載體所製備之代表性醫藥組成物包括藥片、膠囊、注射用溶液、口服液體調製劑、氣溶膠調製劑、TDS 調製劑及奈米顆粒調製劑，因此生成口服、可注射或經皮施用或前述用途之藥物。

表 A1 (經安定轉染之細胞進行細胞溶質鈣之研究)

化合物	化學名	mGluR5_FLIPR _h_CHO_NAM_ IC ₅₀ [μM]
	6-溴-2-[(4-甲基-6,7-二氫噻吩并 [3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并 [1,5-a]嘧啶	0.0807
	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)- (2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并 [3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮	0.1044
	(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)- (2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并 [3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮	0.0929
	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4- 乙基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡 啶-5-基)-甲酮	0.0636
	(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4- 乙基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡 啶-5-基)-甲酮	0.0820
	(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4- 甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡 啶-5-基)-甲酮	0.0440

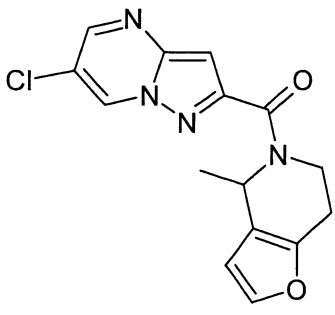
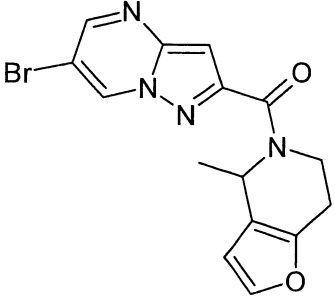
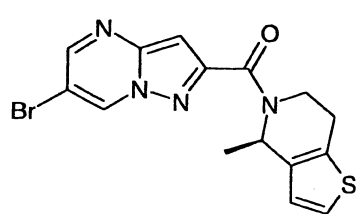
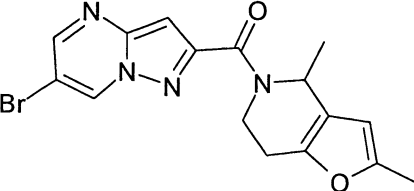
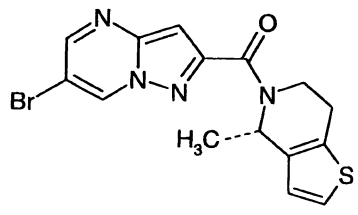
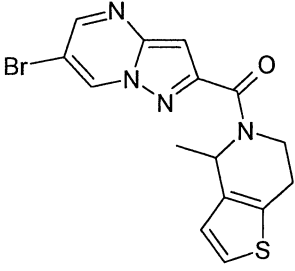
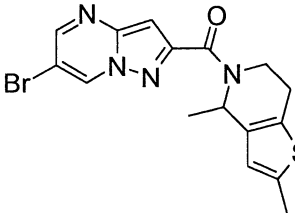
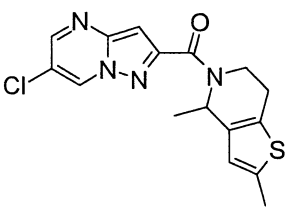
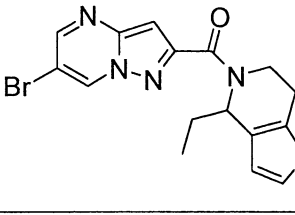
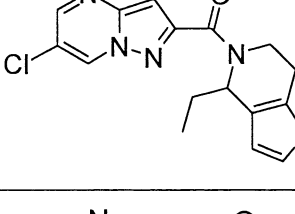
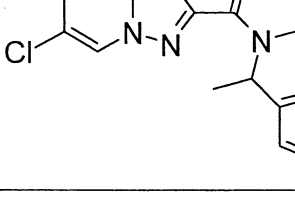
	6-氯-2-[(4-甲基-6,7-二氢呋喃并 [3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并 [1,5-a]嘧啶	0.2055
	6-溴-2-[(4-甲基-6,7-二氢呋喃并 [3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并 [1,5-a]嘧啶	0.1072
 手性	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4- 甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡 啶-5-基)-甲酮；R-異構物；旋光 度：-22.2°	0.0234
	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)- (2,4-二甲基-6,7-二氢-4H-呋喃并 [3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮	0.1473
 手性	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4- 甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡 啶-5-基)-甲酮；S-異構物；旋光 度：+22.2°	4.4167

表 A2 (星形膠質細胞培養物測試)

化合物	化學名	mGluR5_FLIPR _r_rpA_ IC ₅₀ [μM]
	6-溴-2-[(4-甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶	0.023
	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)- (2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并 [3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮	0.0228
	(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)- (2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并 [3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮	0.021
	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4- 乙基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡 啶-5-基)-甲酮	0.021
	(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4- 乙基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡 啶-5-基)-甲酮	0.021
	(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4- 甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡 啶-5-基)-甲酮	0.024

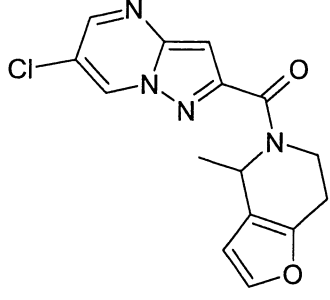
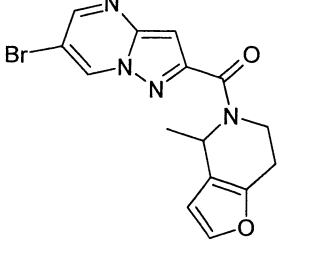
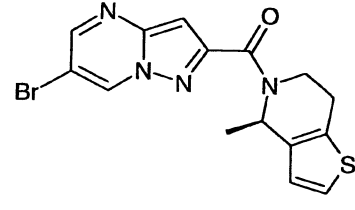
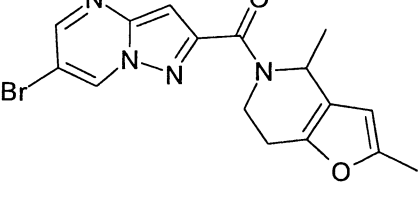
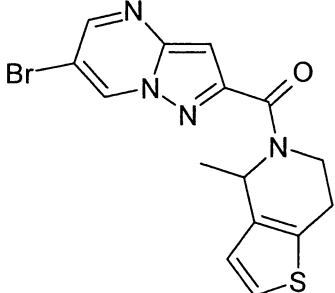
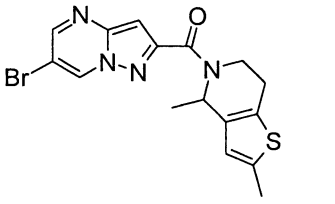
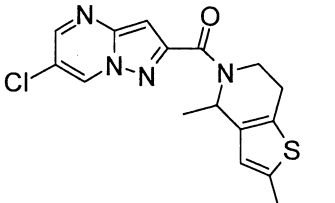
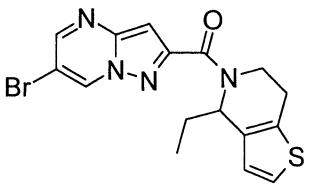
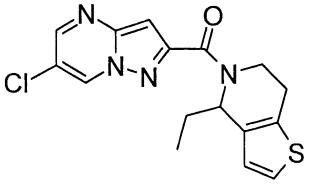
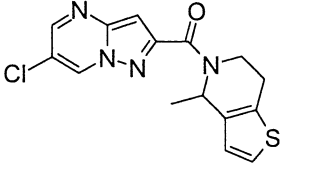
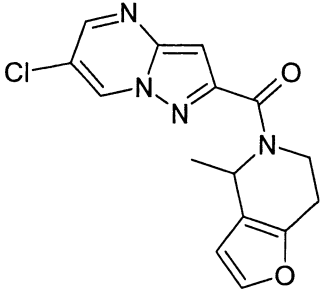
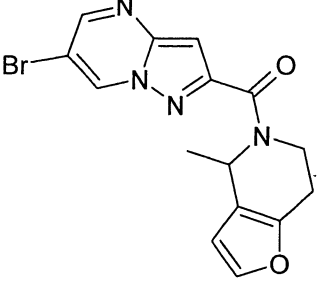
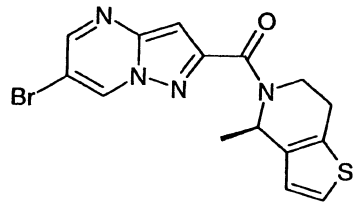
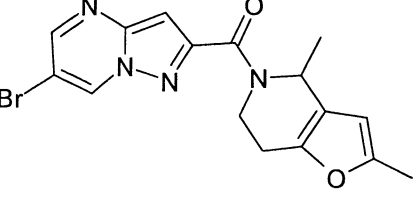
	6-氯-2-[(4-甲基-6,7-二氢呋喃并 [3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并 [1,5-a]嘧啶	0.064
	6-溴-2-[(4-甲基-6,7-二氢呋喃并 [3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并 [1,5-a]嘧啶	0.0805
 手性	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4- 甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡 啶-5-基)-甲酮 (R-異構物)	0.02
	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)- (2,4-二甲基-6,7-二氢-4H-呋喃并 [3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮	0.036

表 A3 (^3H -MPEP 分析)之結果

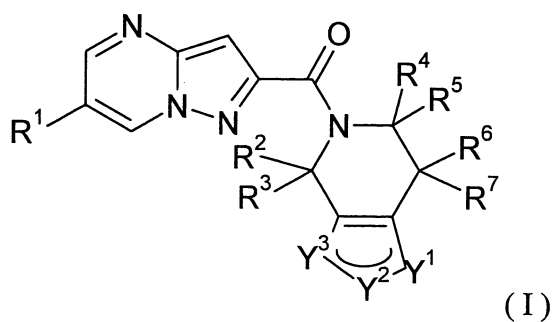
化合物	化學名	mGluR5_M_MP EP_r_CTX IC ₅₀ [μM]
	6-溴-2-[(4-甲基-6,7-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶	0.08
	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮	0.012
	(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮	0.02
	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-乙基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮	0.117
	(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-乙基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮	0.15
	(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮	0.055

	6-氯-2-[(4-甲基-6,7-二氢呋喃并 [3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并 [1,5-a]嘧啶	0.11
	6-溴-2-[(4-甲基-6,7-二氢呋喃并 [3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并 [1,5-a]嘧啶	0.214
	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4- 甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡 啶-5-基)-甲酮 (R-異構物)	0.01
	(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)- (2,4-二甲基-6,7-二氢-4H-呋喃并 [3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮	0.017

五、中文發明摘要

發明之名稱：吡啶并嘧啶類，彼之製法以及作為藥物的應用

本發明關於式(I)之吡啶并嘧啶衍生物



其中

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 係各別為例如 CR^{10} 、NH、S 或 O，其中 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中至少一者表示 CR^{10} ；

R^1 代表氯或溴；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 代表例如氫或 C_{1-6} 烷基；

且

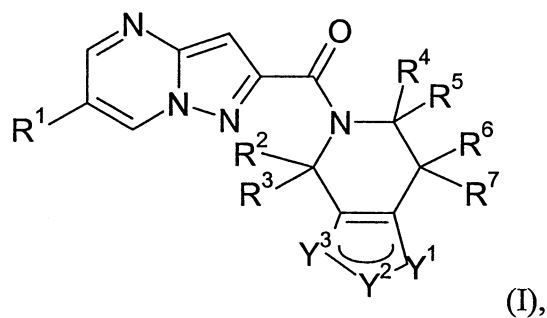
R^{10} 代表例如氫、鹵或苯基；

該式(I)之吡啶并嘧啶衍生物係有效之 mGluR5 調節劑且係用於例如治療各種不同之神經系統疾病。

六、英文發明摘要

發明之名稱：**PYRAZOLOPYRIMIDINES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICINE**

The invention relates to pyrazolopyrimidine derivatives of formula (I)



wherein

Y¹, Y² and Y³ independantly are e.g. CR¹⁰, NH, S or O,

whereby at least one of Y¹, Y² and Y³ denotes CR¹⁰;

R¹ represents chloro or bromo;

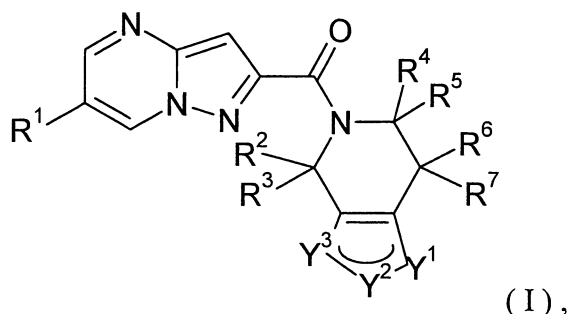
R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ represent e.g. hydrogen or C₁-C₆-alkyl, and

R¹⁰, represents e.g. hydrogen, halogen or phenyl;

which are potent mGluR5 modulators and are e. g. useful for the treatment of various neurological disorders.

十、申請專利範圍

1. 一種式 (I) 之吡啶并嘧啶化合物，



(I),

其中

Y¹、Y² 及 Y³ 係各別為 CR¹⁰、CR¹¹、CR¹⁰R¹¹、NR¹²、S 或 O，其中 Y¹、Y² 及 Y³ 中至少一者係 CR¹⁰；

或 Y¹ 與 Y² 一起表示 R¹⁰C=N、R¹⁰C=CR¹¹、R¹⁰R¹¹C-C(=O) 或 R¹²N-(C=O)；

或 Y² 與 Y³ 一起表示 R¹⁰C=N、R¹⁰C=CR¹¹、R¹⁰R¹¹C-C(=O) 或 R¹²N-(C=O)；

R¹ 代表氯或溴；

R² 代表氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基或三氟甲基；

R³ 代表氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基或三氟甲基；或

R² 和 R³ 與該環之碳原子一起代表羰基；

R⁴ 代表氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基或三氟甲基；

R⁵ 代表氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基或三氟甲基；或

R⁴ 和 R⁵ 與該環之碳原子一起代表羰基；

R⁶ 代表氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基或三氟甲基；

R⁷ 代表氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基或三氟甲基；或

R⁶ 和 R⁷ 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^2 或 R^3 與 R^6 或 R^7 可一起形成 CH_2-CH_2 或 CH_2-O 型之二價基；

R^{10} 和 R^{11} 係各別代表氫、鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、雜芳基、雜環基、芳氧基、雜芳氧基、雜環氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 環烷基胺基、二- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 烯基胺基、 C_{2-6} 炔基胺基、二- C_{2-6} 烯基胺基、二- C_{2-6} 炔基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{2-6} 烯基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{2-6} 炔基胺基、 C_{2-6} 烯基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 炔基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 烯基- C_{2-6} 炔基胺基、芳基胺基、二芳基胺基、芳基- C_{1-6} 烷基胺基、芳基- C_{2-6} 烯基胺基、芳基- C_{2-6} 炔基胺基、芳基- C_{3-7} 環烷基胺基、雜芳基胺基、二雜芳基胺基、雜芳基- C_{1-6} 烷基胺基、雜芳基- C_{2-6} 烯基胺基、雜芳基- C_{2-6} 炔基胺基、雜芳基- C_{3-7} 環烷基胺基、雜芳基芳基胺基、雜環胺基、二雜環胺基、雜環基- C_{1-6} 烷基胺基、雜環基- C_{2-6} 烯基胺基、雜環基- C_{2-6} 炔基胺基、雜環基- C_{3-7} 環烷基胺基、雜環基芳基胺基、雜環基雜芳基胺基、醯基、醯氧基、醯基胺基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-7} 環烷氧羰基、 C_{2-6} 烯氧羰基、 C_{2-6} 炔氧羰基、芳氧羰基、雜芳氧羰基、雜環氧羰基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、二- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{3-7} 環烷基胺基羰基、二- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基

、 C_{2-6} 烯基胺基羰基、 C_{2-6} 炔基胺基羰基、二- C_{2-6} 烯基胺基羰基、二- C_{2-6} 炔基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基- C_{2-6} 烯基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、 C_{2-6} 烯基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、 C_{2-6} 炔基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、 C_{2-6} 烯基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、芳基胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳基- C_{1-6} 烷基胺基羰基、芳基- C_{2-6} 烯基胺基羰基、芳基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、芳基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、二雜芳基胺基羰基、雜芳基- C_{1-6} 烷基胺基羰基、雜芳基- C_{2-6} 烯基胺基羰基、雜芳基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、雜芳基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、雜芳基芳基胺基羰基、雜環胺基羰基、二雜環胺基羰基、雜環基- C_{1-6} 烷基胺基羰基、雜環基- C_{2-6} 烯基胺基羰基、雜環基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、雜環基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、雜環基芳基胺基羰基、雜環基雜芳基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{3-7} 環烷基亞磺醯基、 C_{2-6} 烯基亞磺醯基、 C_{2-6} 炔基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、雜環基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基磺醯基、 C_{2-6} 烯基磺醯基、 C_{2-6} 炔基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、雜環基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基或芳基磺醯胺基；且

R^{12} 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、醯基、芳基、雜芳基、雜環基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、二- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基或雜芳基磺醯基；

及其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑

化物及多晶型物。

2.如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中 Y^2 表示 CR^{10} 且 Y^3 表示 CR^{11} 或其中 Y^2 和 Y^3 一起表示 $R^{10}C=CR^{11}$ 。

3.如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中 Y^2 和 Y^3 一起表示 $R^{10}C=CR^{11}$ 且其中 Y^1 係 CR^{11} 、 NR^{12} 、S 或 O。

4.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式(I)化合物，其中 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之一表示 CR^{10} 且 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中之一表示 CR^{11} ，其中 R^{10} 和 R^{11} 之一代表氫且另一代表鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

5.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式(I)化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各別代表氫、甲基、乙基或三氟甲基，且 R^6 和 R^7 代表氫或甲基。

6.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式(I)化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各別代表氫、甲基或乙基。

7.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式(I)化合物，其中 R^2 和 R^3 各別代表氫、甲基或乙基。

8.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式(I)化合物，其中 R^2 代表甲基或乙基且 R^3 代表氫，且該式(I)化合物含有至少一個手性(chiral)碳原子。

9.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式(I)化合物

，其中 Y^2 和 Y^3 之一表示 CR^{10} 且 Y^2 和 Y^3 之一表示 CR^{11} ，其中 R^{10} 和 R^{11} 係各別選自氫、甲基、氟、溴、三氟甲基或苯基，且其中 Y^1 係 CR^{11} 、NH、S 或 O。

10.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式(I)化合物，其中 R^1 表示氯。

11.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式(I)化合物，其中 R^1 表示溴。

12.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式(I)化合物，其中 Y^1 代表 O、S 或 NH。

13.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式(I)化合物，其中 Y^1 代表 O 或 S，且 Y^2 與 Y^3 一起表示 $R^{10}C=CR^{11}$ 或 $R^{10}C=N$ 。

14.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之式(I)化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各別代表氫、甲基、乙基或三氟甲基， R^6 和 R^7 代表氫或甲基且 R^{10} 和 R^{11} 係各別選自氫、甲基、氟、溴、三氟甲基或苯基。

15.如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其係選自下述之化合物：

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4,4-二甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4,4-二甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-乙基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-乙基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-三氟甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-三氟甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,6-二甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,6-二甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(3,4-二甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,3,4-三甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,3,4-三甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-氟-4-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-氟-4-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(3-氟-4-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(3-氟-4-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,3-二氟-4-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,3-二氟-4-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-2-三氟甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-2-三氟甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氢-4H-
呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氢-4H-
呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,7-二氢-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6,7-二氢-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氢-4H-
呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氢-4H-
呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二
氢-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二
氢-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,4,6,7-四氢-吡咯并
[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1,4,6,7-四氢-吡咯并
[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-1,4,6,7-四氢-
吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡啶并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-1,4,6,7-四氢-
吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(8-甲基-5,8-二氢-6H-[1,7]萘啶-7-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(8-甲基-5,8-二氢-6H-[1,7]萘啶-7-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-3,4-二氢-1H-[2,7]萘啶-2-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-3,4-二氢-1H-[2,7]萘啶-2-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-3,4-二氢-1H-[2,6]萘啶-2-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-3,4-二氢-1H-[2,6]萘啶-2-基)-甲酮

5-[(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)羰基]-3-苯基-4,5,6,7-四氢異噁唑并[4,5-c]吡啶

5-[(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)羰基]-3-苯基-4,5,6,7-四氢異噁唑并[4,5-c]吡啶

6-溴-2-[(4-甲基-6,7-二氢嚟吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氢-4H-嚟吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(3,4-二甲基-6,7-二氢-4H-嚟吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氢-4H-嚟吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-乙基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-乙基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

6-氯-2-[(4-甲基-6,7-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

6-氯-2-[(2,3,4-三甲基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

6-溴-2-[(4-甲基-6,7-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

6-溴-2-[(2,3,4-三甲基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基)羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-三氟甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(6-甲基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氢-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氢-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(4-甲基-6,7-二氢-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-氟-4-甲基-6,7-二氢-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-氯-4-甲基-6,7-二氢-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氢-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2,4-二甲基-6,7-二氢-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(2-甲氧基-4-甲基-6,7-二氢-4H-噁唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-1,3,4,5-四氢-[2]吡啶-2-基)-甲酮

(6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-1,3,4,7-四氢-[2]吡啶-2-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-1,3,4,5-四氢-[2]吡啶-2-基)-甲酮

(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-(1-甲基-1,3,4,7-四氢-[2]吡啶-2-基)-甲酮

(6- 溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2- 基)-(1,5,5- 三 甲 基 - 1,3,4,5-四 氫 -[2]吡 啶 -2-基)-甲 酮

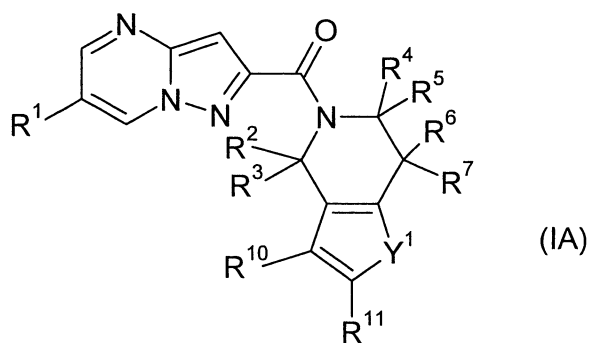
(6- 溴 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2- 基)-(1,7,7- 三 甲 基 - 1,3,4,7-四 氫 -[2]吡 啶 -2-基)-甲 酮

(6- 氯 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2- 基)-(1,5,5- 三 甲 基 - 1,3,4,5-四 氫 -[2]吡 啶 -2-基)-甲 酮

(6- 氯 - 吡 啶 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2- 基)-(1,7,7- 三 甲 基 - 1,3,4,7-四 氫 -[2]吡 啶 -2-基)-甲 酮

及彼等之旋光異構物、多晶型物、藥學上可接受之酸和鹼加成鹽、水合物及溶劑化物。

16.如申請專利範圍第 1 項之式 (I)化合物，其具有下述之式 (IA)



其中

Y¹ 代表 NH、S 或 O；

R¹ 代表氯或溴；

R² 代表氫、C₁₋₆ 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

R³ 代表氫、C₁₋₆ 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

R⁴ 代表氫、C₁₋₆ 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

R⁵ 代表氫、C₁₋₆ 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；

R^6 代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；
 R^7 代表氫、 C_{1-6} 烷基、胺基、羥基、鹵或三氟甲基；且
 R^{10} 和 R^{11} 各別代表氫、鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，

及彼等之旋光異構物、多晶型物、藥學上可接受之酸和鹼加成鹽、水合物及溶劑化物。

17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各別代表氫或甲基， R^6 和 R^7 代表氫，且 R^{10} 和 R^{11} 各別代表氫、鹵、三氟甲基或 C_{1-6} 烷基。

18. 一種式 (I) 化合物，其係作為藥物。

19. 一種申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項所定義之式 (I) 化合物或其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物於製備藥物上之用途。

20. 一種申請專利範圍第 19 項之化合物或其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物於製備供治療或預防與異常麩胺酸神經傳遞有關之病症或疾病的藥物上之用途。

21. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其係用於製備供預防及/或治療動物(包括人)病症或疾病之藥物，其中係藉由 mGluR5 調節劑之陰性調節作用對該病症或疾病發生作用或加以促進。

22. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其係用於製備藥物，該藥物係用於預防及/或治療選自 Alzheimer 氏疾病

、Creutzfeld-Jakob 氏徵候群/疾病、牛海綿樣腦病(BSE)
 、與朊病毒有關之感染、涉及粒腺體功能不良之疾病、涉及 β 澱粉樣及/或 τ 蛋白蓄積症之疾病、Down 氏徵候群、肝性腦病、Huntington 氏疾病、運動神經元疾病、肌萎縮性側索硬化(ALS)、橄欖體橋腦小腦萎縮、手術後識別缺損(POCD)、全身性紅斑狼瘡、全身性硬化症、Sjogren 氏徵候群、神經元蠟質脂褐質沉積病、神經變性小腦共濟失調、Parkinson 氏疾病、Parkinson 氏癡呆、輕度識別損傷、各種不同型式之輕度識別損傷所呈現之識別缺損、各種不同型式之癡呆所呈現之識別缺損、拳擊手受擊性癡呆、血管和額葉性癡呆、識別損傷、學習損傷、眼傷、眼疾、眼症、青光眼、視網膜病變、黃斑變性、頭或腦或脊髓損傷、頭或腦或脊髓創傷、創傷、低血糖症、低氧症、圍產期低氧症、局部缺血、因心跳驟停或中風或分流手術或移植所導致之局部缺血、驚厥、癲癇性驚厥、癲癇、顳葉性癲癇、肌陣攣性癲癇、內耳損傷、耳鳴性內耳損傷、耳鳴、聲音或藥物引起之內耳損傷、聲音或藥物引起之耳鳴、L-多巴引起之運動障礙、Parkinson 氏疾病治療中由 L-多巴引起之運動障礙、運動障礙、Huntington 氏疾病之運動障礙、藥物引起之運動障礙、精神安定劑引起之運動障礙、氟哌啶醇(haloperidol)引起之運動障礙、多巴胺模擬藥物引起之運動障礙、舞蹈症、Huntington 氏舞蹈症、手足徐動症、組織張力障礙、刻板症、運動過度症、遲發性運動障礙、抽搐、斜頸性痙攣、臉痙攣、局限性和全面性組織

張力障礙、眼球震顫、遺傳性小腦共濟失調、皮質基底變性、震顫、特發性震顫、濫用、成癮、尼古丁成癮、尼古丁濫用、酒精成癮、酒精濫用、鴉片成癮、鴉片濫用、古柯鹼成癮、古柯鹼濫用、苯丙胺成癮、苯丙胺濫用、焦慮症、恐慌症、焦慮恐慌症、社會焦慮症(SAD)、注意力不集中過度反應症(ADHD)、注意力不集中徵候群(ADS)、腿不寧徵候群(RLS)、兒童過動症、孤獨癖、癡呆、Alzheimer 氏疾病所呈現之癡呆、Korsakoff 氏徵候群所呈現之癡呆、Korsakoff 氏徵候群、血管性癡呆、與 HIV 感染有關之癡呆、HIV-1 腦病、AIDS 腦病、AIDS 癡呆綜合徵、與 AIDS 有關之癡呆、重度抑鬱症、重度抑鬱、抑鬱、由 Borna 病毒感染所導致之抑鬱、由 Borna 病毒感染所導致之重度抑鬱、雙相性躁狂抑鬱症、藥物耐受性、對類鴉片之藥物耐受性、運動疾病、脆性染色體 X 徵候群、應激性大腸徵候群(IBS)、偏頭痛、多發性硬化(MS)、肌肉痙攣、疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、神經病性疼痛、糖尿病性神經病性疼痛(DNP)、與風濕性關節炎有關之疼痛、異常性疼痛、痛覺過敏、傷害感受性疼痛、癌症疼痛、創傷後應激性精神障礙(PTSD)、精神分裂症、精神分裂症之陽性或識別性或陰性症狀、痙攣狀態、Tourette 氏徵候群、小便失禁、嘔吐、瘙癢狀態、瘙癢症、睡眠障礙、排尿困難、泌尿道下段之神經肌肉疾病、胃食道返流疾病(GERD)、胃腸功能不良、下食道括約肌(LES)疾病、功能性胃腸疾病、消化不良、反胃、呼吸道

感染、神經性暴食症、慢性喉炎、氣喘、與返流有關之氣喘、肺疾、進食障礙、肥胖症、與肥胖症有關之疾病、肥胖症受虐、食物成癮、狂食症、廣場恐怖症、廣泛性焦慮症、強迫性人格障礙、恐慌症、創傷後應激性精神障礙、社會恐怖症、恐怖症、藥物引起之焦慮症、妄想性精神障礙、情感分裂性精神障礙、精神分裂症樣精神障礙、藥物引起之精神病或妄想之病症或疾病，或該藥物係用於抑制周邊組織、周邊神經系統及 CNS 中之腫瘤細胞生長、遷移、侵入、黏附及毒性，或該藥物係用於預防及/或治療贅瘤形成、增生、異型增生、惡性瘤、癌瘤、肉瘤、口腔癌、鱗狀細胞癌(SCC)、口腔鱗狀細胞癌(SCC)、肺癌、肺腺癌、乳癌、前列腺癌、胃癌、肝癌、結腸癌、結腸直腸癌、橫紋肌肉瘤、腦腫瘤、神經組織腫瘤、膠瘤、惡性膠瘤、星形膠瘤、神經膠瘤、神經母細胞瘤、神經膠母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、皮膚細胞癌、黑色素瘤、惡性黑色素瘤、上皮贅瘤、淋巴瘤、骨髓瘤、Hodgkin 氏疾病、Burkitt 氏淋巴瘤、白血病、胸腺瘤及其他腫瘤。

23.如申請專利範圍第 19 項之用途，其係用於製備供治療或預防下述病症或疾病之藥物：慢性疼痛、神經病性疼痛、糖尿病性神經病性疼痛(DNP)、癌症疼痛、與風濕性關節炎有關之疼痛、發炎性疼痛、L-多巴引起之運動障礙、多巴胺模擬藥物引起之運動障礙、Parkinson 氏疾病治療中由 L-多巴引起之運動障礙、Parkinson 氏疾病治療中由多巴胺模擬藥物引起之運動障礙、遲發性運動障礙、

Parkinson 氏疾病、焦慮症、恐慌症、焦慮恐慌症、社會焦慮症(SAD)、廣泛性焦慮症、藥物引起之焦慮症、進食障礙、肥胖症、狂食症、Huntington 氏舞蹈症、癲癇、Alzheimer 氏疾病、精神分裂症之陽性和陰性症狀、識別損傷、功能性胃腸疾病、胃食道返流疾病(GERD)、偏頭痛及應激性大腸徵候群(IBS)，或用於製備供識別促進及/或神經保護作用之藥物。

24.如申請專利範圍第 19 項之用途，其係用於製備供治療或預防下述病症或疾病之藥物：慢性疼痛、神經病性疼痛、糖尿病性神經病性疼痛(DNP)、癌症疼痛、與風濕性關節炎有關之疼痛、發炎性疼痛、L-多巴引起之運動障礙、多巴胺模擬藥物引起之運動障礙、Parkinson 氏疾病治療中由 L-多巴引起之運動障礙、Parkinson 氏疾病治療中由多巴胺模擬藥物引起之運動障礙、遲發性運動障礙、Parkinson 氏疾病、焦慮症、恐慌症、焦慮恐慌症、社會焦慮症(SAD)、廣泛性焦慮症、藥物引起之焦慮症、進食障礙、肥胖症、狂食症、偏頭痛、應激性大腸徵候群(IBS)、功能性胃腸疾病、胃食道返流疾病(GERD)、Huntington 氏舞蹈症及/或癲癇。

25.如申請專利範圍第 19 項之用途，其係用於製備供治療或預防下述病症或疾病之藥物：Alzheimer 氏疾病、精神分裂症之陽性及/或陰性症狀及識別損傷，或用於製備供識別促進及/或神經保護作用之藥物。

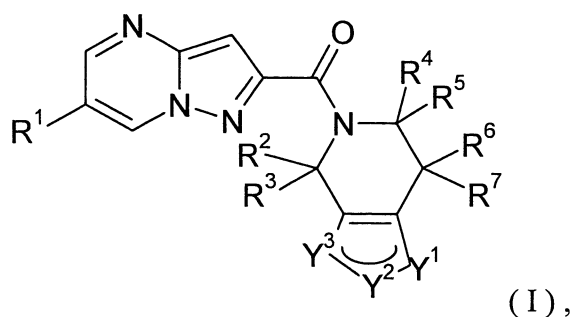
26.如申請專利範圍第 19 項之用途，其係用於製備供

預防及/或治療狂食症之藥物。

27. 一種醫藥組成物，其包含作為活性成分之至少一種申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項所定義之式 (I) 化合物或其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物及一或多種藥學上可接受之賦形劑。

28. 一種醫藥組成物，其包含至少兩種不同之活性成分，該等活性成分含有至少一種申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項所定義之式 (I) 化合物或其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物和至少一種 NMDA 拮抗劑，及一或多種藥學上可接受之賦形劑。

29. 一種合成選自式 (I) 之化合物之方法，



其中

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 係各別為 CR^{10} 、 CR^{11} 、 $CR^{10}R^{11}$ 、 NR^{12} 、S 或 O，其中 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中至少一者係 CR^{10} ；

或 Y^1 與 Y^2 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$ ；

或 Y^2 與 Y^3 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$ ；

R^1 代表氯或溴；

R^2 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^3 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^2 和 R^3 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^4 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^5 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^6 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^7 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^6 和 R^7 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^2 或 R^3 與 R^6 或 R^7 可一起形成 CH_2-CH_2 或 CH_2-O 型之二價基；

R^{10} 和 R^{11} 係各別代表氫、鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、雜芳基、雜環基、芳氧基、雜芳氧基、雜環氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 環烷基胺基、二- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 烯基胺基、 C_{2-6} 炔基胺基、二- C_{2-6} 烯基胺基、二- C_{2-6} 炔基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{2-6} 烯基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{2-6} 炔基胺基、 C_{2-6} 烯基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 炔基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 烯基- C_{2-6} 炔基胺基、芳基胺基、二芳基胺基、芳基- C_{1-6} 烷基胺基、芳基- C_{2-6} 烯基胺基、芳基- C_{2-6} 炔基胺基、芳基- C_{3-7} 環烷基胺基、雜芳基胺基、二雜芳基胺基、雜芳基- C_{1-6} 烷基胺基、雜芳基- C_{2-6} 烯基胺基、雜芳基- C_{2-6} 炔基胺基、雜芳基- C_{3-7} 環烷基胺基

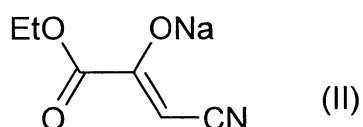
基、雜芳基芳基胺基、雜環胺基、二雜環胺基、雜環基- C_{1-6} 烷基胺基、雜環基- C_{2-6} 烯基胺基、雜環基- C_{2-6} 炔基胺基、雜環基- C_{3-7} 環烷基胺基、雜環基芳基胺基、雜環基雜芳基胺基、醯基、醯氧基、醯基胺基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-7} 環烷氧羰基、 C_{2-6} 烯氧羰基、 C_{2-6} 炔氧羰基、芳氧羰基、雜芳氧羰基、雜環氧羰基、胺基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、二- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{3-7} 環烷基胺基羰基、二- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、 C_{2-6} 烯基胺基羰基、 C_{2-6} 炔基胺基羰基、二- C_{2-6} 烯基胺基羰基、二- C_{2-6} 炔基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基- C_{2-6} 烯基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、 C_{2-6} 烯基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、 C_{2-6} 炔基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、 C_{2-6} 烯基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、芳基胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳基- C_{1-6} 烷基胺基羰基、芳基- C_{2-6} 烯基胺基羰基、芳基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、芳基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、二雜芳基胺基羰基、雜芳基- C_{1-6} 烷基胺基羰基、雜芳基- C_{2-6} 烯基胺基羰基、雜芳基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、雜芳基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、雜芳基芳基胺基羰基、雜環胺基羰基、二雜環胺基羰基、雜環基- C_{1-6} 烷基胺基羰基、雜環基- C_{2-6} 烯基胺基羰基、雜環基- C_{2-6} 炔基胺基羰基、雜環基- C_{3-7} 環烷基胺基羰基、雜環基芳基胺基羰基、雜環基雜芳基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{3-7} 環烷基亞磺醯基、 C_{2-6} 烯基亞磺醯基、 C_{2-6} 炔基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、雜環基亞磺醯基、

C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₃₋₇ 環烷基磺醯基、C₂₋₆ 烯基磺醯基、C₂₋₆ 炔基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、雜環基磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯胺基或芳基磺醯胺基；且

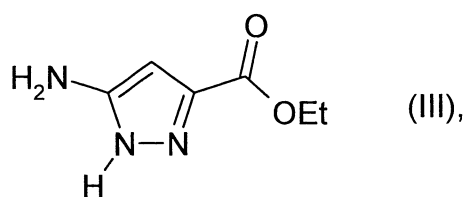
R¹² 代表氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、醯基、芳基、雜芳基、雜環基、C₁₋₆ 烷基胺基羰基、二-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、芳基磺醯基或雜芳基磺醯基；

及其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物及多晶型物，

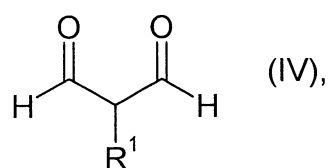
其中令式(II)化合物



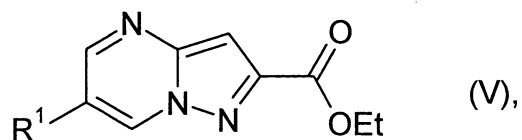
懸浮於乙醇和水之混合物中並與氫氯酸反應，隨後再與 H₂NNHCOOCH₃ 反應以生成式(III)化合物



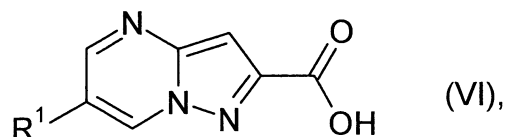
該式(III)化合物與式(IV)化合物反應



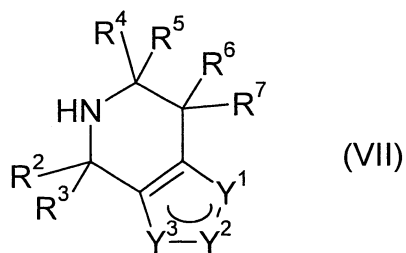
以生成式(V)之化合物



該式 (V) 化合物於酸性條件下經水解以生成式 (VI) 化合物

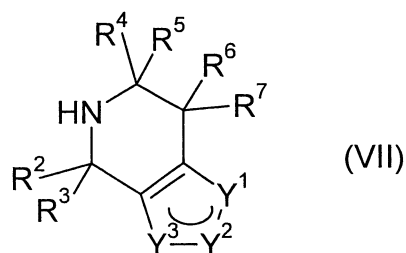


該式 (VI) 化合物於縮合劑之存在下與式 (VII) 之胺反應



以生成式 (I) 化合物，該式 (I) 化合物若有需要係被轉化為藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物。

30. 一種式 (VII) 之胺化合物，



其中所述基團具有下述之意義：

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 係各別為 CR^{10} 、 CR^{11} 、 $CR^{10}R^{11}$ 、 NR^{12} 、S 或 O，其中 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中至少一者係 CR^{10} ；

或 Y^1 與 Y^2 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$ ；

或 Y^2 與 Y^3 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$ ；

R^1 代表氯或溴；

R^2 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^3 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^2 和 R^3 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^4 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^5 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

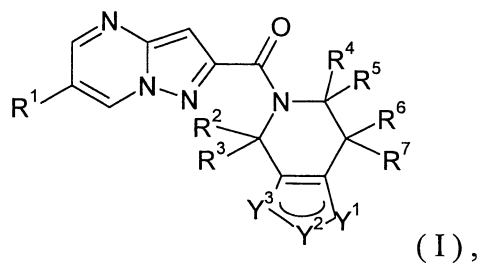
R^6 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；

R^7 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或三氟甲基；或

R^6 和 R^7 與該環之碳原子一起代表羰基；

R^2 或 R^3 與 R^6 或 R^7 可一起形成 CH_2-CH_2 或 CH_2-O 型之二價基。

31. 一種合成式 (I) 化合物之方法，



其中

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 係各別為 CR^{10} 、 CR^{11} 、 $CR^{10}R^{11}$ 、 NR^{12} 、S 或 O，其中 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 中至少一者係 CR^{10} ；

或 Y^1 與 Y^2 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$ ；

或 Y^2 與 Y^3 一起表示 $R^{10}C=N$ 、 $R^{10}C=CR^{11}$ 、 $R^{10}R^{11}C-$

$C(=O)$ 或 $R^{12}N-(C=O)$;

R^1 代表 氯 或 溴 ;

R^2 代表 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 或 三氟甲基 ;

R^3 代表 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 或 三氟甲基 ; 或

R^2 和 R^3 與該環之碳原子一起代表 羰基 ;

R^4 代表 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 或 三氟甲基 ;

R^5 代表 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 或 三氟甲基 ; 或

R^4 和 R^5 與該環之碳原子一起代表 羰基 ;

R^6 代表 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 或 三氟甲基 ;

R^7 代表 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 或 三氟甲基 ; 或

R^6 和 R^7 與該環之碳原子一起代表 羰基 ;

R^2 或 R^3 與 R^6 或 R^7 可一起形成 CH_2-CH_2 或 CH_2-O 型之二價基 ;

R^{10} 和 R^{11} 係各別代表 氫、鹵、胺基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、雜芳基、雜環基、芳氧基、雜芳氧基、雜環氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-7} 環烷基胺基、二- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 烯基胺基、 C_{2-6} 炔基胺基、二- C_{2-6} 烯基胺基、二- C_{2-6} 炔基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{2-6} 烯基胺基、 C_{1-6} 烷基- C_{2-6} 炔基胺基、 C_{2-6} 烯基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 炔基- C_{3-7} 環烷基胺基、 C_{2-6} 烯基- C_{2-6} 炔基胺基、芳基胺基、二芳基胺基、芳基- C_{1-6} 烷基胺基、芳基- C_{2-6} 烯基胺基

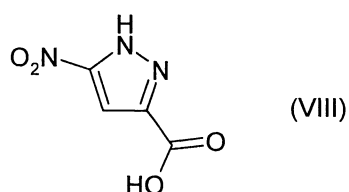
、芳基-C₂₋₆ 炔基胺基、芳基-C₃₋₇ 環烷基胺基、雜芳基胺基、二雜芳基胺基、雜芳基-C₁₋₆ 烷基胺基、雜芳基-C₂₋₆ 烯基胺基、雜芳基-C₂₋₆ 炔基胺基、雜芳基-C₃₋₇ 環烷基胺基、雜芳基芳基胺基、雜環胺基、二雜環胺基、雜環基-C₁₋₆ 烷基胺基、雜環基-C₂₋₆ 烯基胺基、雜環基-C₂₋₆ 炔基胺基、雜環基-C₃₋₇ 環烷基胺基、雜環基芳基胺基、雜環基雜芳基胺基、醯基、醯氧基、醯基胺基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₃₋₇ 環烷氧羰基、C₂₋₆ 烯氧羰基、C₂₋₆ 炔氧羰基、芳氧羰基、雜芳氧羰基、雜環氧羰基、胺基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基羰基、二-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、二-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、C₂₋₆ 烯基胺基羰基、C₂₋₆ 炔基胺基羰基、二-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、二-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、C₁₋₆ 烷基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、C₂₋₆ 烯基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、C₂₋₆ 炔基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、C₂₋₆ 烯基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、芳基胺基羰基、二芳基胺基羰基、芳基-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、芳基-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、芳基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、芳基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、二雜芳基胺基羰基、雜芳基-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、雜芳基-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、雜芳基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、雜芳基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、雜芳基芳基胺基羰基、雜環胺基羰基、二雜環胺基羰基、雜環基-C₁₋₆ 烷基胺基羰基、雜環基-C₂₋₆ 烯基胺基羰基、雜環基-C₂₋₆ 炔基胺基羰基、雜環基-C₃₋₇ 環烷基胺基羰基、雜環基芳基胺基

羰基、雜環基雜芳基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{3-7} 環烷基亞磺醯基、 C_{2-6} 烯基亞磺醯基、 C_{2-6} 炔基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、雜環基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基磺醯基、 C_{2-6} 烯基磺醯基、 C_{2-6} 炔基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、雜環基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基或芳基磺醯胺基；且

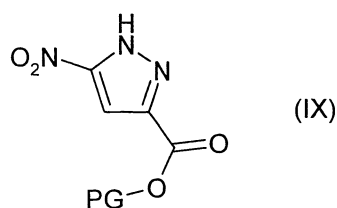
R^{12} 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、醯基、芳基、雜芳基、雜環基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、二- C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基或雜芳基磺醯基；

及其旋光異構物、藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物及多晶型物，

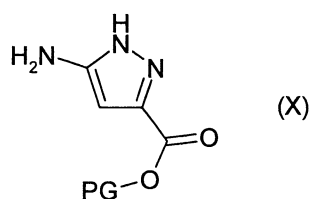
其中令式 (VIII) 化合物



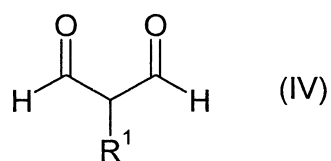
溶解於醇溶劑中並與亞硫醯氯反應以生成式 (IX) 化合物



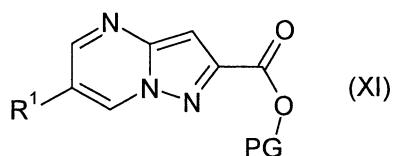
其中 PG 代表 C_{1-6} 烷基，該式 (IX) 化合物係於標準條件下經還原以生成式 (X) 化合物



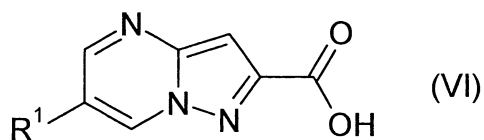
該式 (X) 化合物係與式 (IV) 化合物反應



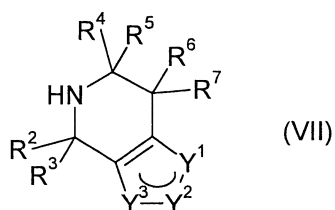
以生成式 (XI) 之化合物



該式 (XI) 化合物係於酸性條件下經水解以生成式 (VI) 化合物



該式 (VI) 化合物係於縮合劑之存在下與式 (VII) 之胺反應



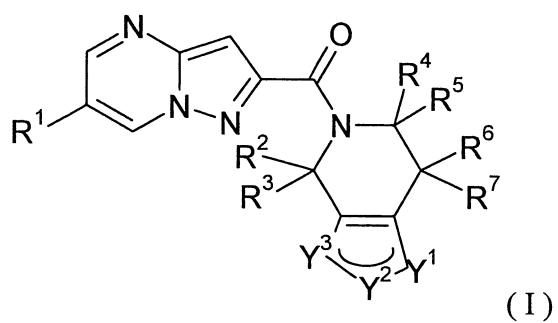
以生成式 (I) 化合物，該式 (I) 化合物若有需要係被轉化為藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑化物或多晶型物。

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：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式(I)



(I)