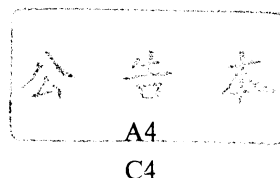


申請日期	87. 7. 6
案 號	87110887
類 別	C07D>B34



544448

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	吡啶衍生物
	英 文	PYRIDINE DERIVATIVES
二、發明 人	姓 名	1. 漢斯 亞吉爾 2. 幽維斯 武伯生 3. 米奇 伯拉斯 4. 尼古拉斯 大衛 科斯佛 5. 費伯里茲 格斯巴尼 6. 羅蘭德 哈根多 7. 艾德溫 卡爾 強生 8. 雷納 古恩 9. 馬克 安卓 法尼 10. 古納 維里拉比
	國 籍	1. 8. 德國 2. 3. 5. 6. 瑞士 4. 9. 英國 7. 10. 美國 1. 德國勞拉市里希威格路20號 2. 瑞士亞西威市克斯蘭威路7A號 3. 瑞士班尼根市因庫格芬路31號 4. 美國加州聖地牙哥市洛克維利郡7161號 5. 瑞士勞生市威賀佛街10號 6. 瑞士亞蘭雪市布魯門威格路20號 7. 美國加州聖地牙哥市古納路13240號 8. 德國勞雷市約瑟夫-菲佛-威格路7號 9. 美國加州聖地牙哥市聖雷石路13202號 10. 美國加州聖地牙哥市泰雷達拉巷4688號
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	1. 瑞士商諾華公司 2. 美商汽巴神經科學公司
	國 籍	1. 瑞士 2. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 瑞士巴塞爾市史克瓦司伍德利路215號 2. 美國加州拉傑拉市南克斯特大道第300棟505號
	代 表 人 姓 名	1. 漢斯 魯道夫 豪斯 尼可拉 寇可 2. 威廉 T. 康瑪

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權美國 1997年7月11日 08/891,691 ☒有 ☐無主張優先權美國 1997年7月11日 08/890,689 ☒有 ☐無主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

五、發明說明(1)

本發明係關於2-芳基鏈烯基-、2-雜芳基鏈烯基-、2-芳基鏈炔基-、2-雜芳基鏈炔基-、2-芳基偶氮-和2-雜芳基偶氮-吡啶於緩和mGluR類活性及於治療mGluR5媒介疾病方面之使用，係關於用於這些治療的藥用組合物上之使用，及係關於新穎的2-芳基鏈烯基、2-雜芳基鏈烯基、2-芳基鏈炔基、2-雜芳基鏈炔基、2-芳基偶氮-和2-雜芳基偶氮-吡啶。

已經發現到2-芳基鏈烯基、2-雜芳基鏈烯基、2-芳基鏈炔基、2-雜芳基鏈炔基、2-芳基偶氮-和2-雜芳基偶氮-吡啶(包括藥用可接受的鹽類)(下文稱為本發明之物劑)可作為mGluR的緩和劑。mGluR的緩和作用由幾種方式得到證實，尤其是在結合分析及官能性分析(如：第二個信使分析或測定細胞間鈣濃度變化)。舉例言之，表達mGluR5a之測定重組細胞鏈中的肌醇反轉顯示本發明之選定物劑的IC₅₀約1 nM／升至約50 μM／升。

特別地，本發明之物劑具有價值的藥用性質。例如，它們在人體代謝谷胺酸鹽受體(mGluR)具有顯著及選定的緩和(特別是拮抗)作用。此可由活體外測定，如：於重組的人體代謝谷胺酸鹽受體(特別是其與PLC-耦合的次類，如：mGluR5)的例子中，使用不同程序(如：根據L.P. Dagget等人，Neuropharm., 34, 871-886 (1995), P.J. Flor等人，J. Neurochem., 67, 58-63 (1996))測定拮抗誘發細胞間Ca²⁺濃度提高之抑制作用，或者由T. Knoepfel等人，J. Pharmacol., 288, 389-392 (1994)，L.P. Daggett等人，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(2)

Neuropharm., 67, 58-73 (1996)及所列的文獻所述測定拮抗誘導的肌醇磷酸鹽反轉受到抑制的程度。人體mGluR次類的隔離和表示述於US Patent No. 5,521,297。本發明選定的物劑在重組細胞中之抑制奎思奎特(quisqualate)誘發的肌醇磷酸鹽反轉的 IC_{50} 值顯示hmGluR5a約1 nM／升至約50 μ M／升。

據此，本發明係關於本發明之物劑於治療與谷胺酸訊息傳遞不規則有關的失調方面之使用及於與完全或部分由mGluR5媒介的神經系統失調方面之使用。

與谷胺酸訊息傳遞不規則有關的疾病如：癲癇、大腦局部貧血(特別是急性貧血)、眼部貧血疾病、肌肉抽筋(如：局部或全部抽筋)，及特別是驚風或疼痛。

完全或部分由mGluR5媒介的神經系統失調如：神經系統的急性外傷和慢性退化、精神病和疼痛。

本發明亦係關於本發明的物劑於治療與谷胺酸訊息傳遞不規則有關的失調方面之使用，及治療完全或部分由第I類mGluR媒介的神經系統失調方面之使用。

此外，本發明係關於本發明之物劑於製造用以治療與谷胺酸訊息傳遞不規則有關的失調及治療完全或部分由第I類mGluR媒介的神經系統失調之藥用組合物方面之使用。

本發明的另一特點係關於及治療完全或部分由第I類mGluR(以mGluR5為佳)媒介的神經系統失調的方法，此方法包含在需要此治療的溫血生物上施用療效量的本發明之物劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

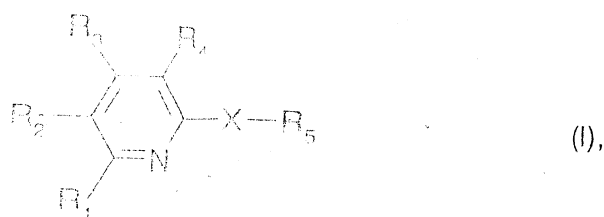
線

五、發明說明 (3)

另一特點中，本發明係關於新穎的2-芳基鏈烯基-、2-雜芳基鏈烯基-、2-芳基鏈炔基-、2-雜芳基鏈炔基-、2-芳基偶氮-和2-雜芳基偶氮-吡啶及它們的鹽類及其製法。

此外，本發明係關於一種藥用組合物，包含藥用活性成分及慣用的藥用賦形劑、新穎的2-芳基鏈烯基-、2-雜芳基鏈烯基-、2-芳基鏈炔基-、2-雜芳基鏈炔基-、2-芳基偶氮-和2-雜芳基偶氮-吡啶或其於藥用上可被接受的鹽類。

本發明的物劑如式I化合物



其中，

R_1 代表氫、低碳烷基、羥基-低碳烷基、低碳烷基-胺基、哌啶基、羧基、酯化的羧基、醯胺化的羧基、不飽和或經低碳烷基-、低碳烷氧基-、鹵基-和／或三氟甲基-取代的N-低碳烷基-N-苯基胺基甲醯基、低碳烷氧基、鹵基-低碳烷基或鹵基-低碳烷氧基，

R_2 代表氫、低碳烷基、羧基、酯化的羧基、醯胺化的羧基、羥基-低碳烷基、羥基、低碳烷氧基或低碳烷醯氧基、4-(4-氟-苄醯基)-哌啶-1-基羧基、4-第三丁氧基羰基-哌嗪-1-基-羧基、4-(4-疊氮基-2-羥基苄醯基)-

五、發明說明(4)

哌嗪-1-基-羧基或4-(4-疊氮基-2-羥基-3-碘-苄醯基)-哌嗪-1-基羧基，

R₃ 代表氫、低碳烷基、羧基、低碳烷氧基-羰基、低碳烷基-胺甲醯基、羥基-低碳烷基、二-低碳烷基-胺基甲基、嗎啉代羰基或4-(4-氟-苄醯基)-哌啶-1-基羧基，

R⁴ 代表氫、低碳烷基、羥基、羥基-低碳烷基、胺基-低碳烷基、低碳烷基胺基-低碳烷基、二-低碳烷基胺基-低碳烷基、不飽和或經羥基取代的低碳伸烷基胺基-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷醯氧基、胺基-低碳烷氧基、低碳烷基胺基-低碳烷氧基、二-低碳烷基胺基-低碳烷氧基、酞醯亞胺-低碳烷氧基、不飽和或經羥基或經2-氧-咪唑烷-1-基取代的低碳伸烷基胺基-低碳烷氧基、羧基、酯化的或醯胺化的羧基、羧基-低碳烷氧基或酯化的羧基-低碳烷氧基，

X 代表視情況經鹵基取代的低碳伸烯基或伸炔基，其經由附近的不飽和碳原子或偶氮(-N=N-)基鍵結，而

R₅ 代表芳族或雜芳族，其為未經取代或被一或多個取代基所取代，其取代基選自低碳烷基、鹵基、鹵基-低碳烷基、鹵基-低碳烷氧基、低碳鏈烯基、低碳鏈炔基、未經取代或經低碳烷基-、低碳烷氧基-、鹵基-和／或三氟甲基-取代的苯基、未經取代或經低碳烷基-、低碳烷氧基-、鹵基-和／或三氟甲基-取代的苯基-低碳炔基、羥基、羥基-低碳烷基、低碳烷醯氧基-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烯氧基、低碳伸烷二氧基、低

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

碳烷醯氧基、胺基-、低碳烷胺基-、低碳烷醯胺基-或
N-低碳烷基-N-低碳烷基-N-低碳烷醯胺基-低碳烷氧
基、未經取代或經低碳烷基-、低碳烷氧基-、鹵基-和
／或三氟甲基-取代的苯氧基、未經取代或經低碳烷基
-、低碳烷氧基-、鹵基-和／或三氟甲基-取代的苯基-
低碳烷氧基、醯基、羧基、酯化的羧基、醯胺化的羧
基、氰基、羧基-低碳烷基胺基、酯化的羧基-低碳烷
胺基、醯胺化的羧基-低碳烷胺基、亞磷酸基-低碳烷
胺基、酯化的亞磷酸基-低碳烷胺基、硝基、胺基、低
碳烷胺基、二-低碳烷胺基、醯胺基、N-醯基-N-低碳
烷胺基、苯胺基、苯基-低碳烷胺基、環烷基-低碳烷
胺基或雜環芳基-低碳烷胺基，其中的每一者未經取代
或經低碳烷基-低碳烷氧基-、鹵基-和／或三氟甲基-
取代，

慣用的親光性配位子和慣用的射線活性標記物(包括它們的
N-氧化物)及它們於藥用上可被接受的鹽類。

式I化合物有鹼性基團能夠形成酸加成鹽，式I化合物有
酸性基團能夠形成鹼加成鹽。式I化合物有鹼係基團及至少
一個酸性基團，可形成內鹽。

亦包括全鹽或部分鹽，即，式I的每莫耳酸有1，2或
3(以2為佳)當量鹼之鹽類，或式I的每莫耳鹼有1，2或
3(以1為佳)當量酸之鹽類。

就分離或純化的目的，也能夠使用藥用上無法接受的鹽
類。僅藥用上可接受、無毒鹽類可用於治療，因此以它們

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

為佳。

此描述中的鹵素是指氟、氯、溴或碘。

X代表鏈烯基時，以順式構形為佳。

較佳的式I化合物中，

X 代表經由附近的不飽和碳原子鏈接視情況被鹵基取代的(C₂₋₄)伸鏈烷基，

R₁ 是氫、(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、羥基(C₁₋₄)烷基、氟基、乙炔基、羧基、(C₁₋₄)烷氧基羰基、二(C₁₋₄)烷基胺基、(C₁₋₆)烷基胺基羰基、三氟甲基苯基胺基羰基，

R₂ 是氫、羥基、(C₁₋₄)烷基、羥基(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、羧基、(C₂₋₅)烷醯氧基、(C₁₋₄)烷氧基羰基、二(C₁₋₄)烷基胺基(C₁₋₄)烷醯基、二(C₁₋₄)烷基胺基甲基、4-(4-氟苄醯基)-哌啶-1-基-羧基、4-第三丁氧基羰基哌嗪-1-基-羧基、4-(4-疊氮基-2-羥基苄醯基)-哌嗪-1-基-羧基或4-(4-疊氮基-2-羥基-3-碘-苄醯基)-哌嗪-1-基羧基，

R₃ 是氫、(C₁₋₄)烷基、羧基、(C₁₋₄)烷氧基羰基、(C₁₋₄)烷基胺甲醯基、羥基(C₁₋₄)烷基、二(C₁₋₄)烷基胺基甲基、嗎啉代羰基或4-(4-氟苄醯基)-哌啶-1-基羧基，

R₄ 是氫、羥基、(C₁₋₄)烷氧基、(C₂₋₅)烷醯氧基、(C₁₋₄)烷氧基羰基、胺基(C₁₋₄)烷氧基、二(C₁₋₄)烷基胺基(C₁₋₄)烷氧基、二(C₁₋₄)烷基胺基(C₁₋₄)烷基、羧基(C₁₋₄)烷基羰基、(C₁₋₄)烷氧基羰基(C₁₋₄)烷氧基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

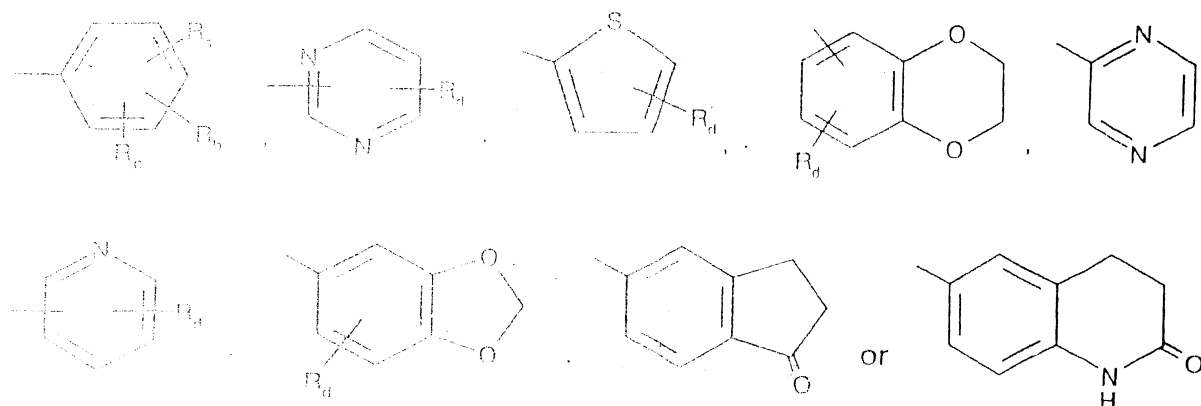
裝

訂

線

五、發明說明(7)

羥基(C_{1-4})烷基、二(C_{1-4})烷基胺基(C_{1-4})烷氧基、
間-羥基-對-疊氮基苯基羰基胺基(C_{1-4})烷氧基，而
 R_5 是下列基團



其中，

R_a 和 R_b 分別是氫、羥基、鹵素、硝基、氰基、羧基、(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、羥基(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基羰基、(C_{2-7})烷醯基、(C_{2-5})烷醯氧基、(C_{2-5})烷醯氧基(C_{1-4})烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、三甲基甲矽烷基乙炔基、(C_{2-5})鏈炔基、胺基、疊氮基、胺基(C_{1-4})烷氧基、(C_{2-5})烷醯基胺基(C_{1-4})烷氧基、(C_{1-4})烷基胺基(C_{1-4})烷氧基、二-(C_{1-4})烷基胺基(C_{1-4})烷氧基、(C_{1-4})烷基胺基、二(C_{1-4})烷基胺基、一鹵苄基胺基、噻吩基甲基胺基、噻吩基羰基胺基、三氟甲基苯基胺基羰基、四唑基、(C_{2-5})烷醯基胺基、苄基羰基胺基、(C_{1-4})烷基胺基羰基胺基、(C_{1-4})烷氧基羰基-胺基羰基胺基或(C_{1-4})烷基磺醯基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (8)

R_c 是氫、氟、氯、溴、羥基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-5}) 烷醯氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基或氰基，而

R_d 是氫、鹵素或 (C_{1-4}) 烷基。

更佳的式 I 化合物是 X 如前面所定義，但 R 基團如下者：

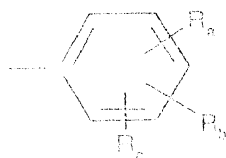
R_1 是氫， (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、氰基、乙炔基或二 (C_{1-4}) 烷基胺基，

R_2 是氫，羥基、羧基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、二 (C_{1-4}) 烷基胺基甲基、4-(4-氟-苄醯基)-哌啶-1-基-羧基、4-第三丁氧基羰基哌嗪-1-基-羧基、4-(4-疊氮基-2-羥基苄醯基)-哌嗪-1-基-羧基或 4-(4-疊氮基-2-羥基-3-碘-苄醯基)-哌嗪-1-基羧基，

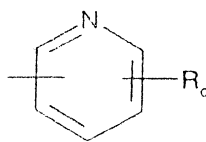
R_3 如前面所定義者，

R_4 是氫、羥基、羧基、 (C_{2-5}) 烷醯氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、胺基 (C_{1-4}) 烷氧基、二 (C_{1-4}) 烷基胺基 (C_{1-4}) 烷氧基、二 (C_{1-4}) 烷基胺基 (C_{1-4}) 烷基或羥基 (C_{1-4}) 烷基，而

R_5 是下列基團



或



其中，

R_a 和 R_b 分別是氫、鹵素、硝基、氰基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4})

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (9)

4) 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或(C₂₋₅)鏈炔基，
而

R_c和R_d如前面所定義者。

本發明之物劑包括，如：下文中的例子所述的化合物。

本發明之物劑於治療前述失調上之用途可有下列標準試驗得到證實：

以腹膜內或p.o.方式施用約10至100毫克／公斤藥量而預先處理15分鐘至8小時，本發明之物劑在電擊誘發的抽筋模式中顯現抗抽筋活性[請參考E.A. Swinyard, J. Pharm. Assoc. Scient. Ed., 38, 201 (1949)和J. Pharmacol. Exptl. Therap. 106, 319 (1952)]。

以p.o.方式施用約4至40毫克／公斤劑量，本發明之物劑在Freund完全輔助劑(FCA)誘發的痛覺過敏中顯現逆轉情況[請參考J. Donnerer等人，Neuroscience 49, 693-698 (1992)和C.J. Woolf, Neuroscience 62, 327-331 (1994)]。

就所有的前述指示，適當劑量當然視，如：所用的化合物、施用對象、施用方式、及欲治療疾病的本質和嚴重程度，而改變。但是，通常，每日施用量約0.5至約100毫克／公斤動物體重，可以得到令人滿意的結果。用於大型哺乳動物(如：人類)時，容易每日分高至四次施用的化合物或是持續釋出的化合物之每日劑量約5至1500毫克，以約10至約1000毫克為佳。

前述指示的較佳的化合物包括(3-{2-[2-順-(3,5-二氯苯基)乙烯基]-6-甲基-吡啶-2-基氧基}-丙基)-二甲基胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

(A)、2-甲基-6-苯乙炔基吡啶(B)、2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶(C)和2-(4-乙氧基-三氟甲基-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶(D)。例如，已經在前述電擊誘發的抽筋模式中得知化合物A和B有抗抽筋活性，ED₅₀分別是30和35毫克／公斤腹膜內施用(前處理時間分別是4小時和15分鐘)，前述FCA誘發的痛覺過敏模式中，化合物C和D顯示痛覺過敏逆轉情況，ED₅₀分別是4.2和19毫克／公斤p.o.施用(後處理時間：3小時)。

如前述者，本發明之物劑包括新穎的2-芳基鏈烯基-、2-雜芳基鏈烯基-、2-芳基鏈炔基-、2-雜芳基鏈炔基-、2-芳基偶氮-和2-雜芳基偶氮-吡啶及其鹽類，下文中稱為"本發明之化合物"。

本發明之化合物包括前面所定義的式I化合物，及它們的鹽類，其中，X和R₁至R₅如前面之定義，但當R₃是氫時，

- a) 在其R₁、R₂和R₄是氫的式I化合物中，當X代表乙烯基時，R₅不是苯基、一鹵代苯基、2,4-和3,4-二氯苯基、3-和4-三氟甲基苯基、甲基苯基、3,4-和2,5-二甲基苯基、4-異丙基苯基、3,5-二-第三丁基苯基、甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,4,5-和3,4,5-三甲氧基苯基、羥基苯基、3,5-二羥基苯基、4-羥基-3,5-二甲基苯基、3-羥基-4-甲氧基-和4-羥基-3-甲氧基-苯基、4-羥基-(3-甲基-5-第三丁基，2-和4-乙醯基胺基苯基、3,5-二異丙基-和3,5-二-第三丁基)苯基、4-羧基和4-乙氧基羰基苯基、4-氟基苯基、3-甲氧基羰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

基苯基、3-羧基-5-甲氧基-苯基、2-吡啶基、5-氯-2-吡啶基和6-甲基-2-吡啶基：或者，當X代表接在R₅的2-位置上的1,2-伸丙基時，R₅不是苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-溴苯基和2-及4-氯苯基：或者，當X代表接在R₅的1-位置上的1,2-伸丙基時，R₅不是苯基、2-和4-氯苯基和3-甲氧基苯基：或者，當X代表接在R₅的2-位置上的2,3-伸丁-2-基或1,2-伸丁-1-基時，R₅不是4-甲氧基苯基：或者當X代表接在R₅的3-位置上的2,3-伸戊-2-基時，R₅不是4-甲氧基苯基和4-異丙基苯基：或者，當X代表3,4-伸己-3-基時，R₅不是苯基、4-甲基苯基、甲氧基苯基和4-羥基苯基：

- b) 其R₁是甲基而R₂和R₄是氫的式I化合物，當X是伸乙基時，R₅不是苯基、3-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氯苯基、4-氯基苯基、2-吡啶和6-甲基-2-吡啶基：
- c) 其R₁和R₂是氫而R₄是羧基的式I化合物，當X是伸乙基時，R₅不是苯基、3-甲基苯基、2-甲氧基苯基和4-溴苯基：
- d) 其R₁和R₂是氫而R₄是甲基的式I化合物，當X是伸乙基時，R₅不是苯基、3-甲氧基-、4-甲氧基-和3,4-二甲氧基苯基、2-氯-和2,4-二氯苯基及6-甲基-吡啶-2-基：或者：當X是接在R₅的2-位置上的1,2-伸丙-1-基時，R₅不是苯基：
- e) 其R₁和R₂是氫而R₄是2-二甲基胺基乙氧基羰基或3-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

甲基胺基丙氧基羰基的式I化合物，當X是伸乙基時，
R₅不是4-甲氧基苯基：

- f) 其R₁和R₂是氫而R₄是2-二甲氧基乙氧基的式I化合物，當X是伸乙基時，R₅不是苯基、4-甲基苯基和4-甲氧基羰基苯基：
- g) 其R₁和R₂是氫且R₄是羥基或乙氧基羰基，或者，其R₁和R₂是氫且R₄是羥基，或者，R₁是甲基且R₂是氫且R₄是甲氧基，或者，R₁是丁-1-烯基且R₂是氫且R₄是氫，或者，R₁是氫且R₄是2-二甲基乙氧基且前述的每個X都是伸乙基時，R₅不是苯基：

但當R₃是氫，X是乙炔基時：

- a') 當R₁、R₂和R₄是氫時，R₅不是苯基、2-和4-硝基苯基、4-胺基苯基、4-氯苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基羰基苯基、5-甲醯基-2-甲氧基-苯基、5-羧基-2-甲基-苯基和吡啶基：
- b') R₂和R₄是氫的式I化合物中，R₁是甲基時，R₅不是苯基、3-甲基苯基、6-甲基吡啶-2-基和2-甲氧基苯基：
R₁是溴時，R₅不是6-溴吡啶-2-基；R₁是己氧基時，R₅不是6-己氧基吡啶-2-基：
- c') 其R₁和R₄是氫的式I化合物中，R₂是甲基時，R₅不是苯基、4-胺基苯基和4-丙基苯基；R₂是乙基時，R₅不是苯基、4-氯基苯基和4-戊基苯基；R₂是丁基時，R₅不是3-氯基-4-乙氧基-苯基和3-溴-4-甲氧基-苯基；
R₂是戊基時，R₅不是4-甲氧基苯基和4-丁氧基苯基：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

R_2 是羧基時， R_5 不是 4-第三丁基苯基、3-第三丁基-4-羥基苯基、4-第三丁基-3-羥基-苯基和 4-己氧基苯基； R_2 是甲氧基羰基或甲基胺基甲醯基時， R_5 不是苯基； R_2 是乙氧基羰基時， R_4 不是 3-第三丁基苯基、3-第三丁基-4-羥基苯基和 4-(4-甲基戊基)苯基； R_2 是 2-甲基丁氧基羰基時， R_5 不是 4-戊氧基苯基：

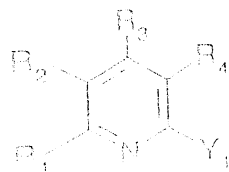
d') 其 R_1 和 R_2 是氫的式 I 化合物中，當 R_4 是羥基、甲基、乙基、羧基、甲氧基羰基或胺基甲醯基時， R_5 不是苯基。

本發明之較佳的化合是前述的本發明之物劑。

本發明之化合物可藉與合成已知的式 I 化合物之方法類似的方式製得。

因此，本發明之式 I 化合物之製法包含

a) 使式 II 化合物



(II)

與式 Y_2 化合物— R_5 (III) 反應，其中， Y_1 和 Y_2 之一代表低碳烷醯基，另一者代表低碳烷基或三芳基 phosphoranylidene 甲基，或者， Y_1 和 Y_2 之一代表具反應性的酯化羥基，另一者代表基團 Y_3-X- ，其中， Y_3 是氫或金屬基團， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如前面所定義者， R_1 、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (14)

R_2 、 R_3 、 R_4 官能基及 R_5 官能取代基可以暫時受到保護，或者

b) 由式 IV 化合物消除 $H-Y_4$



其中， Y_4 代表離電子基， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 和 R_5 如前面之定義，官能基 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 及 R_5 官能取代基可以暫時受到保護，移除任何的暫時保護基，及，必要時，將由前面所定義的方法可得到的式 I 化合物轉化成不同的式 I 化合物，將可能得到的異構物混合物解析成單獨的異構物和／或將前述定義方法中可得到之有至少一個成鹽基團的式 I 化合物轉化成鹽，或者，將可由前述定義法得到的鹽轉化成相關的自由化合物或轉化成不同鹽。

低碳烷鹽基 Y_2 或更佳的 Y_1 基團時，如： C_1-C_3 烷鹽基（如：甲鹽基、乙鹽基或丙鹽基，特別是甲鹽基）。低碳烷基 Y_1 或更佳的 Y_2 是，如： C_1-C_3 烷基（如：甲基、乙基或丙基，特別是甲基）。三芳基phosphoranylidene Y_2 或更佳的 Y_1 是，如：三苯基phosphoranylidene 甲基。

Y_1 和 Y_2 之一是具反應性的酯化羥基且另一者是式 Y_3-X 基團（其中， Y_3 代表氫）時，縮合反應以根據 Heck 偶合法實施為佳，例如：實施時，有銅或銅觸媒存在，或有貴金屬

五、發明說明 (15)

／ 麟觸媒 (如：三級麟的鈀或 Pd(II) 鹽，如：醋酸鈀) 存在，或有三苯基麟存在，或有雙-三苯基麟-二氯化鈀存在 (以有三低碳烷基胺 (如：三甲胺) 存在為佳)，有利的情況是有 Cu(I)-I 存在於極性有機溶劑 (如：N,N-二(低碳烷基) 烷基酸鹽胺 (如：二甲替甲鹽胺)、二(低碳烷基) 亞砷 (如：二甲亞砷) 或二噁烷) 中於約 15°C 至約 120°C (以於沸點為佳) 實施為佳。

Y_1 和 Y_2 之一代表具反應性的酯化羥基，另一者代表式 Y_3-X 基團 (其中， Y_3 代表金屬基團，如：鹵帶鎂基)) 時，此反應以根據 Grignard 法實施為佳，其中，金屬中間體以於原處形成為佳。

Y_1 和 Y_2 之一代表低碳烷鹽基，另一者代表低碳烷基時，式 II 和 III 化合物的分子內縮合反應以根據 Shaw 和 Wangstaff 法或其許多修飾法之一進行為佳。

Y_1 和 Y_2 之一代表低碳烷鹽基，另一者代表三芳基 phosphoranylidene 甲基時，此縮合反應以根據習知的 Wittig 烯烴構築法實施為佳，以由相關的三芳基麟鹵化物於當場形成 phosphoranylidene 構份為佳 (如：使後者與金屬鹼 (如：鹼金屬鹵化物，如：鹵化鈉) 反應，或者使後者與金屬有機鹼 (如：低碳烷基金屬化合物，如：丁基鋰) 反應，或者使後者與鹼金屬烷醇鹽 (如：三級丁氧基鉀) 反應)，此反應以於惰性有機溶劑 (如：苯或甲苯) 中於約 -10°C 至約 39°C (以先於 0°C 至 10°C)，之後於常溫為佳) 進行為佳。

五、發明說明 (16)

離電子基 Y_4 是，如：酯化的羥基(如：被有機酸酯化的羥基(如：低碳烷醯氧基)或被無機酸酯化的羥基(如：鹵基或三級胺基(如：三低碳烷基胺基(如：三甲胺基))、低碳氮雜伸烷基胺基、低碳氧伸烷基胺基或低碳三伸烷基胺基(如：吡咯基、吡啶基、嗎啉代或硫代嗎啉代))或相關的四級銨基。

官能基以這樣的保護基保護，保護基本身及它們的移除反應述於，如：標準著作中。

由式IV化合物除去 $H-Y_4$ 可藉慣用的方式進行。因此，水或低碳烷基酸可藉共沸蒸餾法(如：在甲苯中，以於溫和酸性條件下為佳)去除。鹵化氫可於鹼性條件下去除，如：與鹼金屬烷醇鹽反應(以於相關低碳烷醇作為溶劑或輔助溶劑時為佳)或者藉由在三級胺(如：三-低碳烷基胺)存在時加熱。

前述反應的起始物已為習知，根據製備已知起始物類似的方法可製得新的起始物。

根據此方法可得的式I化合物可以慣用的方法轉化成不同的式I化合物，慣用的方法如：將自由的羧基加以酯化或醯胺化，可以將酯化或醯胺化的羧基轉化成自由的羧基，可將酯化的羧基轉化成未經取代或經取代的胺基甲醯基，可將自由的胺基加以醯化或烷基化，可將自由的羥基加以醯化。

同樣地，可藉慣用的方法(如：與有機過氧酸反應)將式I化合物加以氧化，得到相關之吡啶-N-氧化物衍生物。

五、發明說明 (17)

可以目前已知的方式將式I化合物的鹽類轉化成自由化合物，如：以鹼或酸處理。

所得鹽可藉目前已知的方法轉化成不同鹽類。

式I化合物(包括其鹽類)可以水合物形式得到，或者可包括結晶用的溶劑。

因為自由形式的新穎化合物與其鹽類形式的新穎化合物之間的關係，下文及前文中所提到的自由化合物及其鹽類係包括自由化合物及其相關鹽類。

式I化合物中，各個對掌中心的構形可選擇性地反轉。例如，帶有親核取代基(如：胺基或羥基)之不對稱碳原子的構形可因為第二順位親核取代作用而反轉，視情況地在鍵結的親核取代基轉化成適當的離核離去基並與引入原取代基的物劑反應之後而反轉，或者，有羥基的碳原子構形可以因為氧化反應或還原反應而反轉，此類似於European Patent Application EP-A-0 236 734。

本發明亦係關於包含式I化合物的藥用組合物。

本發明之藥用上可接受的化合物可用於，如：製備包含藥效量活性成份之藥用組合物亦包含大量無機或有機、固態或液態藥用上可接受的載劑之藥用組合物。

根據本發明之藥用組合物可是經腸(如：鼻用、直腸用或口服)或非經腸(如：肌肉內或靜脈內)組合物，施用於溫血動物(人類和動物)，包含有效量藥用活性成份或另包含大量藥用可接受載體。活性成份的劑量視溫血動物種類、體重、年齡和個別狀況、單獨的藥物動力數據、治療的疾病

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

及施用模式而定。

此藥用組合物包含約1%至約95%(以約20%至約90%為佳)的活性成份。根據本發明的藥用組合物可以是，如，以單包裝形式，如：安瓶、小瓶、栓劑、糖衣藥丸、錠劑或膠囊形式。

本發明之藥用組合物以目前已知的方式製備，如：利用慣用的溶解、凍乾、混合、造粒或裹糖衣法。

藥劑施用在溫血動物(如：體重約70公斤的人類)，治療與谷胺酸訊息傳遞不規則有關的失調之特別有效的劑量是約3毫克至約3克，以約10毫克至約1克為佳，如：約20毫克至500毫克／人／天，分1至4次施用，每次可施用相同量。通常，孩童劑量約成人半量。每個個體所須施藥量可由測定血清中的活性成份濃度來測定並調整至最適量。

下列不具限制性的實例用以說明本發明：實施例的溫度單位是℃，壓力單位是毫巴。

實例1

3-[2-(6-甲基吡啶-2-基)-乙基]苯甲腈

2,6-二甲基吡啶(4.2毫升，36.28毫莫耳)、3-氰基苯甲醛(4.59克，37.74毫莫耳)在醋酸酐(6.85毫升)中之溶液迴餾加熱16小時。然後，此醋酸酐在真空中蒸發，殘渣以管柱層析術(矽膠400克)純化。管柱先以甲苯(400毫升)沖提，然後以甲苯／乙酸乙酯95：5沖提。合併含有所欲化合物的餾份，在真空中蒸發。固態渣質由二氯甲烷／己烷再結晶，分離出3.18克白色固體(熔點：91-92℃)。

五、發明說明 (19)

實例 22-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]苯甲腈

2,6-二甲基吡啶(5.8毫升, 50毫莫耳)、2-氰基苯甲醛(6.81克, 52毫莫耳)在醋酸酐(9.5毫升)中之溶液迴餾加熱16小時。然後, 此醋酸酐在真空中蒸發, 殘渣以管柱層析術(矽膠400克)純化。管柱先以甲苯(400毫升)沖提, 然後以甲苯/乙酸乙酯95:5沖提。合併含有所欲化合物的餾份, 在真空中蒸發。固態渣質由二氯甲烷/二異丙醚再結晶, 分離出白色晶體(熔點: 113-114°C)。

實例 32-甲基-6-[2-吡啶-4-基]-乙烯基]吡啶

2,6-二甲基吡啶(5.8毫升, 50毫莫耳)、吡啶-4-甲醛(4.9毫升, 52毫莫耳)在醋酸酐(9.5毫升)中之溶液迴餾加熱16小時。然後, 此醋酸酐在真空中蒸發, 殘渣以管柱層析術(矽膠900克)純化。管柱先以甲苯/丙酮4:1(5升)沖提, 然後以甲苯/丙酮3:1(5升)沖提, 最後以甲苯/丙酮3:1(5升)沖提。合併含有所欲化合物的餾份, 在真空中蒸發。固態渣質由二氯甲烷/二異丙醚再結晶, 分離出0.965克白色固體(熔點: 72-73°C)。

實例 42-甲基-6-[2-吡啶-3-基]-乙烯基]吡啶

2,6-二甲基吡啶(5.8毫升, 50毫莫耳)、吡啶-3-甲醛(4.9毫升, 52毫莫耳)在醋酸酐(9.5毫升)中之溶液迴餾加熱10小時。然後, 此醋酸酐在真空中蒸發, 殘渣以管柱層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

析術(矽膠900克)純化。管柱先以甲苯／丙酮9：1(7升)沖提，然後以甲苯／丙酮4：1(5升)沖提，最後以甲苯／丙酮2：1(5升)沖提。合併含有所欲化合物的餾份，在真空中蒸發。固態渣質由二氯甲烷／二異丙醚再結晶，得到4.28克無色油，其於6-8°C靜置而固化。

實例52-[2-(3-溴苯基)乙炔基]-6-甲基-吡啶

1.2克(2.8毫莫耳)2-[1,2-二溴-2(3-溴苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶溶解於10毫升乙醇中。添加0.9克(16.1毫莫耳)氫氧化鉀(粉末)，所得懸浮液迴餾加熱4小時。然後將懸浮液冷卻至室溫，倒入100毫升鹽水中，以第三丁基甲基醚萃取兩次(每次30毫升)。合併的有機相以30毫升鹽水清洗兩次，以硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中蒸發。得到0.720克標題化合物，其為無色油，靜置之後結晶；熔點：60-61°C。

起始物得自：

a) 2-[2-(3-溴苯基)-乙烯基]-6-甲基吡啶

24毫升(200毫莫耳)2,6-二甲基吡啶和25.6毫升(207毫莫耳)3-溴苯甲醛於38毫升醋酸酐中之溶液迴餾加熱7.5小時，醋酸酐在真空中蒸發，殘渣溶解於500毫升4N鹽酸中，以己烷萃取兩次(每次200毫升)。然後，水相以第三丁基甲基醚萃取四次(每次300毫升)。合併的有機相以NaHCO₃飽和水溶液清洗兩次(每次300毫升)，然後以300毫升鹽水清洗一次，以硫酸鈉乾燥，過濾並於真空中乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

燥，得到4.2克標題化合物，其為熔點58-59°C的無色晶體。

b) 2-[1,2-二溴-2-(3-溴苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶

1克(3.6毫莫耳)2-(3-溴-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶溶解於5毫升四氯化碳中，溶液加熱至55-60°C。逐滴添加0.23毫升(4.4毫莫耳)溴的1毫升四氯化碳溶液。此反應混合物維持於55-60°C達30分鐘，之後冷卻至室溫。以過濾法收集所得沉澱物並於真空中乾燥。分離出1.3克標題化合物，其為黃色晶體，熔點164-166°C。

實例6

3-[2-(6-甲基吡啶-2-基)乙炔基]苯甲腈

1克(8.54毫莫耳)2-乙炔基-6-甲基-吡啶(以類似於D.E. Ames等人, Synthesis, 364-5 (1981)製得)、2.3克(12.8毫莫耳)3-溴-苯甲腈、0.47克(0.7毫莫耳)雙-(三苯基膦)-氯化鈾(II)、80毫克(0.41毫莫耳)碘化銅和1.53毫升(15毫莫耳)三乙胺於10毫升二甲替甲醯胺中之混合物於90°C攪拌3小時。將此反應混合物冷卻至室溫，倒入水中，以二氯甲烷萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，過濾，蒸發，渣質以層析法在矽膠上純化，以己烷／乙酸乙酯(4:1)作為沖提液。所得產物由己烷結晶，得到0.53克(28.4%)標題化合物，其為棕色晶體，熔點120-3°C。

實例7

以類似於實例1(其中的X是伸烷基)或實例5(其中的X是伸烯基)的方式，製得下列式I化合物：

五、發明說明 (22)

式I化合物	熔點(°C)
2-苯乙烯基-吡啶-3-醇	249-252
2-甲基-6-[2-(3-硝基-苯基)-乙烯基]-吡啶	100-101
2-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-吡啶	無色油
2-甲基-6-苯乙烯基-吡啶	40-42
醋酸6-[2-(2-氯-苯基)乙烯基]-吡啶-3-基酯	75-77
6-[2-(2-氯-苯基)乙烯基]-吡啶-3-醇	168-171
醋酸2-[2-(2-氯-苯基)乙烯基]-吡啶-3-基酯	99-102
2-[2-(2-氯-苯基)乙烯基]-吡啶-3-基	232-234
6-甲基-2-苯乙烯基-吡啶-3-醇	261 分解
醋酸2-[2-(2-氯-苯基)乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基酯	92-94
2-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基	232-234
(Z)-6-甲基-2-苯乙烯基-吡啶-3-醇	145-148
2-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶	51-52
2-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-吡啶	69-70
2-[2-(2-硝基-苯基)-乙烯基]-吡啶	97-99
醋酸2-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基酯	102-103
醋酸6-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-2-甲基-吡啶-3-基酯	130-131
2-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶3-醇	275-278 分解
6-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-2-甲基-吡啶-3-醇	265-270 分解
醋酸6-甲基-2-[2-(2-硝基-苯基)-乙烯基]-吡啶-3-基酯	139-140
6-甲基-2-[2-(2-硝基-苯基)-乙烯基]-吡啶-3-醇	190-195 分解
醋酸2-甲基-6-[2-(2-硝基-苯基)-乙烯基]-吡啶-3-基酯	99-100
2-甲基-6-[2-(2-硝基-苯基)-乙烯基]-吡啶-3-醇	230-233 分解
醋酸2-[2-(3-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基酯	97-99

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (25)

{2-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-醋酸乙酯	無色膠
3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-苯基)苯甲醯胺：HCl鹽	249-251
4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-苯基)苯甲醯胺	160-161
2-[2-(3-硝基-苯基)-乙基]-吡啶	127-128
6-苯乙烯基-吡啶-2-羧酸(3-氟甲基-苯基)-醯胺	128-129
2-(6-苯乙烯基-吡啶-2-基)-丙-2-醇：HCl鹽	171-174
2-甲基-6-(2-噻吩-2-基-乙基)-吡啶：HCl鹽	208-211
2-[2-(3-氯-苯基)-乙基]-吡啶	51-53
2-[2-(3-氟基-苯基)-乙基]-吡啶	85-86
2-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	58-59
2-[2-(2,3-二甲氧基-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	無色油
2-[2-(2,3-二氯-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	67-68
2-[2-(3-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-吡啶	無色油
{2-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶-3-基}-甲醇	87-90
2-甲基-6-[2-(3-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-乙基]-吡啶	黃色油
2-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	61-62
2-[2-(3-乙炔基-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	黃色油
2-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	黃色油
2-[2-(3-氯-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	黃色油
2-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	黃色油
2-甲基-6-[2-(3-苯氧基-苯基)-乙基]-吡啶	黃色油
2-[2-(3-苄氧基-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	68-69
2-[2-(2,5-二氯-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	44-45
{2-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-醋酸	230-233

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (26)

(3-{2-[2-(3-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙基)-二甲胺	203-205
{6-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-2-甲基-吡啶-3-基}-甲醇	131-133
2-(3-溴-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	61-63
2-甲基-6-{2-[3-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙烯基}-吡啶	黃色油
2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶	43-45
2-[2-(3-氯-苯基)-乙烯基]-3-甲氧基-6-甲基-吡啶	52-53
醋酸4-溴-2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基酯	黃色油
醋酸3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]苯基酯	黃色油
2-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶	73-75
4-溴-2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-酚	246-248
醋酸2-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基酯	156-158
醋酸6-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基]-2-甲基-吡啶-3-基酯	159-161
醋酸2-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基]-吡啶-3-基酯	154-156
2-甲基-6-(2-萘-1-基-乙烯基)-吡啶	黃色油
2-[2-(2,3-二氫-苯並[1,4]二噁星(dioxin)-6-基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶	99-101
2-甲基-6-(2-萘-2-基-乙烯基)-吡啶	97-99
2-甲基-6-(2-間-甲苯基-乙烯基)-吡啶	黃色油
2-{2-[3-(3,5-二氯-苯氧基)-苯基]-乙烯基}-6-甲基-吡啶	黃色膠
2-[2-(3-氯-苯基)-丙基]-6-甲基-吡啶	黃色油
2-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶	88-90
2-[2-(4-氟-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶	50-51
2-甲基-6-(2-鄰-甲苯基-乙烯基)-吡啶	黃色油
2-甲基-6-(2-對-甲苯基-乙烯基)-吡啶	85-86
2-甲基-6-(2-對-甲苯基-丙基)-吡啶	黃色油

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (27)

3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]苯胺	126-129
(2,3-二甲氧基-7-硝基-噻吩-5-基甲基)-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯基}-胺	淡橘色泡沫
N-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯基}-乙醯胺	147
N-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯基}-2-苯基-乙醯胺	156
2,2-二甲基-N-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯基}-丙醯胺	166-168
噻吩-2-羧酸{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯基}-醯胺	197分解
環己羧酸{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯基}-醯胺	215
1-(4-溴-苯基)-3-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯基}-尿素	197
2-甲基-6-[2-(4-硝基-苯基)-乙基]-吡啶	134-135
4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]苯胺	147-148
2-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶-3-醇	218-220
6-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙基]-2-甲基-吡啶-3-醇	286分解
2-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙基]-吡啶-3-醇	240-242
2-[2-(6-氯-苯並[1,3]二oxol-5-基)-乙基]-6-甲基-吡啶	131-132
2-[2-(2,3-二氟-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	55-56
2-[2-(3,4-二氯-苯基)-丙基]-6-甲基-吡啶	黃色油
2-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	85-86
醋酸 2-甲氧基-6-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯基酯	黃色油
2-甲氧基-6-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-酚	118-120
2-甲基-6-[2-(2,3,6-三氟-苯基)-乙基]-吡啶	59-62
2-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-6-甲基-吡啶	黃色油
2-甲基-6-(2,3,6-三氟-苯基乙炔基)-吡啶	93-94
醋酸 4-氯-2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯基酯	
醋酸 2,6-二-第三丁基-4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-	127-128

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (28)

苯基酯	
3-(6-甲基-吡啶-2-基-乙炔基)苯甲醯胺	187-189
醋酸 4-溴-2-甲氧基-6-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-苯基酯	151-153
2-(6-氯-苯並[1,3]二氧基-5-基乙炔基)-6-甲基-吡啶	105-106 淡棕色晶體
2-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙炔基]-3-甲氧基-6-甲基-吡啶	127-129
2-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙炔基]-3-甲氧基-吡啶	111-113
5-疊氮基 2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-酚	143 分解
2-[2-(吡啶-3-基)乙炔基]-6-甲基-吡啶	淡黃色晶體 60-61
N-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-苯基}-丁二酸	212-213
1-第三丁基-3-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-苯基}-尿素	191-192
5-({3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-苯基胺基}-甲基)-7-硝基-1,4-二氫-喹噁啉-2,3-二酮	250 分解
四氫呋喃-2-羧酸{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-苯基}-醯胺	160-161
(1-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-苯基胺基甲醯}-2-苯基-乙基)-胺基甲酸第三丁酯	
({3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-苯基胺基甲醯}-甲基)-胺基甲酸第三丁酯	
二乙基-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-苯基}-胺	217 分解
乙基-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-苯基}-胺	225 分解
乙基-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-苯基}-胺	183 分解
2-(2-乙氧基-3,6-二氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	黃色油
2-(3,5-二氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	黃色油
2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	26-28
2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-乙炔基]-6-甲基-吡啶	56-57
2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙炔基]-6-甲基-吡啶	55-56

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

2-胺基-N-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}-乙醯胺	105
2-胺基-N-{4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}-乙醯胺	217-219分解
1-[1-({2-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-乙醯基)-吡啶-4-基]-咪唑烷-2-酮	非晶狀泡沫
1-{4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基胺基}-乙基)-膦酸二甲酯	
2-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶	129-130
2-(3-乙氧基-4-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	82-83
2-(3-氯-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	57-59
1-(3-吡啶-2-基乙炔基-苯基)-乙烯酮	48-51
4-氯-2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-酚	256-260
4-溴-2-甲氧基-6-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-酚	121-123
2-甲基-6-間-甲苯基乙炔基-吡啶	57-58
2-(2,5-二氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	49-50
2-(3,5-二甲基-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	黃色油
2-[2-(3,5-二溴-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	68-70
2-甲基-6-[2-(噻吩-5-基)-乙炔基]-吡啶	110-112
(2-{2-[2-(3-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-乙基)-二甲胺	165-167
醋酸1-{4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}乙酯	
3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-酚	250-251
3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯基胺	129-130
N-[3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯基]-2-苯基乙醯胺	133-135分解
噻吩-2-羧酸[3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯基]-醯胺	156-157分解
2-甲基-6-[噻吩-2-基乙炔基]-吡啶	34-36
3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯甲酸乙酯	56-58

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

2-(3,5-二溴-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	100-101
{2-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基甲基}-二甲基胺	227-229 分解
3-{6-[2-(3-氯-苯基)-乙烯基]-2-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙基)-二甲基胺	184-186
5-疊氮-4-碘-2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-酚	紅色玻璃
2,6-二-第三丁基-4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-酚	126-127
1-{4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]苯基}-乙醇	97-99
2-甲基-6-[2-(噻啶-2-基)-乙烯基]-吡啶	144-145
[3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯基]-苯基-甲烯酮	90-100
6-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮	189-191
2-(3-{2-[2-(3-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙基)-異吲哚-1,3-二酮	101-103
3-甲氧基-6-甲基-2-間-甲苯基乙炔基-吡啶	棕色油
醋酸2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-4-硝基苯基酯	129-131
6-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-茚滿-1-酮	160-165
2-甲基-6-[2-(哌嗪-2-基)-乙炔基]-吡啶	95-96
N-甲基-N-(3-{4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯氧基}-丙基)-乙醯胺	62-70
2-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-1-乙氧基-乙烯基]-6-甲基-吡啶	黃色油
醋酸2-苯基乙炔基-吡啶-3-基酯	棕色油
醋酸6-甲基-2-間-甲苯基乙炔基-吡啶-3-基酯	棕色油
醋酸4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-2-硝基-苯基酯	91-93
2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-4-硝基酚	275 分解
二甲基-[3-(2-苯基乙炔基-吡啶-3-基氧基)-丙基]-胺	黃色油
二甲基-(3-{4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯氧基}-丙基)胺	240-243
1-{4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}-乙烯酮	56-58

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (32)

2-(3-氟-苯基乙炔基)-噻啉	81-83
醋酸2-甲基-6-苯乙烯基-吡啶-3-基酯	93-96
4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-2-硝基-酚	141-143
3-乙氧基-4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-2-硝基-酚	175-178分解
4-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-2-硝基-酚	184-187分解
醋酸2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-6-硝基-苯基酯	105-110分解
二甲基-[3-(6-甲基-2-苯基乙炔基-吡啶-3-基氧基)-丙基]-胺	黃色膠
2-疊氮-4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-酚	155-157分解
二甲基-[3-(6-甲基-2-間-甲苯基乙炔基-吡啶-3-基氧基)-丙基]-胺	黃色油
2-(3-甲磺醯基-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	108-110分解
3-{2-[2-(3-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙胺	186-189
4-疊氮-N-(3-{2-[2-(3-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙基)-2-羥基-苯甲醯胺	99-102分解
3-[3-(3-二甲基胺基-丙氧基)-6-甲基-吡啶-2-基乙炔基]-苯甲腈	黃色膠
5-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙炔基]-茚滿-1-酮	133-134
2-甲基-6-(2,3,5-三氯-苯基乙炔基)-吡啶	112-114
2-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶	118-119
二甲基-{3-[6-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基乙炔基)-吡啶-3-基氧基]-丙基}-胺	黃色膠
2-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙炔基]-3-甲氧基-6-甲基-吡啶氯化氫鹽	198-199
2-甲基-6-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基乙炔基)-吡啶	50-51
3-[2-(3-氯-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-3-基氧基]-丙基胺	151-153
(3-{4-溴-2-甲氧基-6-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯氧基}-丙基)-二甲基-胺	211-215
[6-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-二甲基-胺	棕色油

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (35)

3-{2-[2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙-1-醇	86-88
[6-(3-氟-苯基乙炔基)-2-甲基-吡啶-3-基甲基]-二甲基-胺	220-222
2,2-二甲基-丙酸3-[2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-3-基]-丙酯	黃色油
2-疊氮基-4-碘-5-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-酚	140分解
6-疊氮基-2,4-二碘-3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-酚	162分解
4-疊氮基-2-羥基-5-碘-N-[3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯基]-苯甲醯胺	185分解
醋酸3-乙醯氧基甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苄基酯	棕色油
(苄基-{2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-乙醯基)-胺基)-乙酸乙酯	棕色油
2-[2-(3-氟苯基)-乙烯基]-6-甲基-異菸鹼酸乙酯	76-77
3-[2-(3-氟苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-3-基氧基]-丙-1-醇	72-74
[3-羥基甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯基]-甲醇	115-117
(3-{2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙基)-二甲基-胺	黃色膠
[4-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-{6-[2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-2-甲基-吡啶-3-基}-甲烯酮	156-158
2-[2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-6-甲基-異菸鹼酸	245-248
{6-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-2-甲基-吡啶-3-基}-4-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-甲烯酮	109-112
2-(3-乙炔基-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	48-49
(3-{2-[2-(2,6-二氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙基)-二甲基胺氯化氫鹽	207-210
(3-{2-[2-(2,3-二氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙基)-二甲基-胺氯化氫鹽	161-169
4-[6-(3-氟苯基乙炔基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]-哌嗪-1-羧酸第三丁酯	97-99
[6-(3-氟苯基乙炔基)-2-甲基-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲烯酮	250-252分解

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

[4-(4-疊氮基-2-羥基-苯甲醯基)-哌嗪-1-基]-6-(3-氟-苯基乙烯基)-2-甲基-吡啶-3-基]-甲烯酮	186-188分解
(3-{2-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙基)-二甲基胺氯化氫鹽	170-176
2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-異菸鹼酸乙酯	89-91
2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-異菸鹼酸異丁酯	94-96
2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-異菸鹼酸	231分解
[2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-4-基]-甲醇	143-146
[4-(4-氟-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-[2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-4-基]-甲烯酮	156-158
3-烯丙氧基-2-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基吡啶	105-106
[2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-4-基]-嗎啉-4-基-甲烯酮	114-116
醋酸3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯甲酯	棕色油
[2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-4-基甲基]-二甲基-胺	209-212
(3-{2-[2-(3,5-二氯-苯基)-丙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙基)-二甲基-胺氯化氫鹽	182-184
2-(3-氟-苯基乙炔基)-3-甲氧基-6-甲基-吡啶	黃色油
(3-{2-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基]-吡啶-3-基氧基}-丙基)-二甲基-胺氯化氫鹽	171-174
4-疊氮基-2-羥基-5-碘-苯基-{4-[6-(3-氟-苯基乙烯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]-哌嗪-1-基}甲烯酮	195-200分解
4-疊氮基-N-{3-[2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-3-基氧基]-丙基}-2-羥基-5-碘-苯甲醯胺	142-150分解
4-(2-吡啶-2-基-乙烯基)-苯甲酸乙酯	100-102
(3-{2-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙基)-二甲基-胺氯化氫鹽	159-171
[3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯基]-甲醇	43-45
6-(3-氟-苯基乙炔基)-菸鹼酸第三丁酯	96-98
(3-{2-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙基)-	174-177

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

基)-二甲基-胺氯化氫鹽	
2-(1-溴-2-苯基-乙烯基)-4-甲基-吡啶	黃色油
6-(3-氟-苯基乙炔基)-菸鹼酸	223 分解
[4-(4-氟-苄醯基)-吡啶-1-基]-[6-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-3-基]-甲烯酮	136.0-139.0
2-(2-第三丁氧基-3,6-二氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	72.0-74.0
2-甲基-6-[2-(2,4,5-三氟-苯基)-乙烯基]-吡啶	74-76
2-甲基-6-[2-(2,3,4-三氟-苯基)-乙烯基]-吡啶	79-82
3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-酚	142-144
2-甲基-6-[2-(3,4,5-三氟-苯基)-乙烯基]-吡啶	74-76
2-(3-甲氧基-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	55-57
2-甲基-6-(2,3,4-三氟-苯基乙炔基)-吡啶	104-106

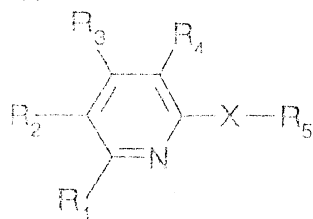
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 吡啶衍生物)

式 I 化合物

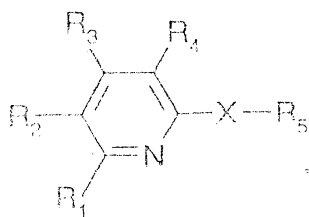


(I),

其中，X 和 R₁ 至 R₅ 如描述中所定義者，可用以治療完全或部分由 mGluR1 或 mGluR5 引起的失調。

英文發明摘要 (發明之名稱: PYRIDINE DERIVATIVES)

Compounds of the formula I



(I),

wherein X and R₁ to R₅ are as defined in the description, are useful for treating disorders mediated full or in part by mGluR1 or mGluR5.

五、發明說明 (23)

修正
補充
91.7.2

醋酸6-[2-(3-氯-苯基)-乙烯基]-2-甲基-吡啶-3-基酯	112-114
2-[2-(3-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-醇	232-235
6-[2-(3-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-醇	230-232
(Z)-(6-苯乙基-吡啶-2-基)-甲醇	69-70
(E)-(6-苯乙基-吡啶-2-基)-甲醇	58-60
2,2'-(1,2-伸乙二基)雙[6-甲基]-吡啶	108-110
二甲基-[3-(6-甲基-2-苯乙基-吡啶-3-基氧基)-丙基]胺；氯化氫鹽	136-139
(E)-6-[2-(2-吡啶)乙烯基]-2-甲基吡啶	56-57
2-甲基-6-苯乙基-吡啶 1-氧化物	102-103
2-苯乙基-吡啶 1-氧化物	156-159
(E)-6-甲基-2-(2-吡啶-2-基-乙基)-吡啶-3-醇	240-242
(Z)-6-甲基-2-(2-吡啶-2-基-乙基)-吡啶-3-醇；HCl鹽	225-228
6-苯乙基-吡啶-2-腈	92-93
2-[2-(2,6-二氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶	淡黃色油
3-甲氧基-6-甲基-2-苯乙基吡啶	淡黃色油
6-苯乙基-吡啶-2-碳酸鹽胺	141-142
2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯甲腈	113-114
3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]苯甲腈	91-92
4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]苯甲腈	131-132
6-苯乙基-吡啶-2-羧酸；HCl鹽	209-212
6-苯乙基-吡啶-2-羧酸甲酯	87-88
醋酸2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]苯基酯	無色油
2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-酚	227-229
醋酸2-甲氧基-4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-苯基酯	102-103
2-[2-(3-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶	59-61

五、發明說明(24)

稱九

91.7.27

2-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶	83-85
2-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-5-乙基-吡啶	34-35
1-(6-苯乙基-吡啶-2-基)-乙烯酮	67-68
6-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-2-甲基-菸鹼酸乙酯	80-82
6-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-菸鹼酸乙酯	70-72
2-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]苯甲酸；HCl鹽	218-219
3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]苯甲酸	150-151
4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]苯甲酸；	206-207
3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]苯甲酸甲酯；HCl鹽	237-238
4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]苯甲酸甲酯	112-113
2-甲氧基-4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-酚	118-119
{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}-甲醇；HCl鹽	230-231
6-苯乙基-吡啶-2-羧酸 第三丁基醯胺	87-88
2-(2-溴-2-苯基-乙烯基)-6-甲基-吡啶；HCl鹽	150-154
2-甲基-6-苯基乙炔基-吡啶；HCl鹽	146-148
6-苯乙基-吡啶-2-羧酸己醯胺；HCl鹽	118-125
6-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-2-甲基-菸鹼酸	219-221分解
2-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-菸鹼酸	168-170
2-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶	75-77
2-甲基-6-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-吡啶	44-45
(E)-6-[2-(4-吡啶基)乙烯基]-2-甲基吡啶	72-73
N,N-二乙基-3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]苯甲醯胺；HCl鹽	227-228
N,N-二乙基-4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]苯甲醯胺；HCl鹽	183-184
(E)-6-[2-(3-吡啶基)乙烯基]-2-甲基吡啶	黃色油

五、發明說明 (29)

修正
補充 本 91 年 7 月 2 日

2-(3,4-二氯-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	73-74
2-(4-乙氧基-3-三氟甲基-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	61-62
2-(4-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	98-100
2-甲基-6-鄰-甲苯基乙炔基-吡啶	黃色油
2-(3,4-二氯-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	65-68
2-甲基-6-[2-(2,3,5-三氯-苯基)-乙烯基]-吡啶	80-82
1-[3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯基]-乙烯酮	76-78
2-甲基-6-(3-三氟甲基-苯基乙炔基)-吡啶	35-37
2-甲基-6-(3-硝基-苯基乙炔基)-吡啶	99.5-102.5
6-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基]-3-甲氧基-2-甲基-吡啶	98-100
{2-[2-(2-氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基}-嗎啉-4-基甲烯酮	123-125
(3-{2-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-基氧基}-丙基)-二甲基-胺・氯化氫鹽	207-210
N-{4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}-丁二酸	201 分解
N-{4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}-2-苯基-乙醯胺	236-237 分解
({4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基胺基甲醯}-甲基)-胺基甲酸第三丁酯	144-145 分解
1-第三丁基-3-{4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}-尿素	209 分解
{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}-噻吩-2-基甲基氯化氫鹽	161-162
環己基甲基-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}-胺氯化氫鹽	178-179 分解
{4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}-噻吩-2-基甲基-胺	100
環己基甲基-{4-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}-胺	106-107
2-胺基-N-{3-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙烯基]-苯基}-3-苯基-丙醯胺	102

五、發明說明 (33)

修正
補充 91.7.2

6'-(3-氯-苯基乙炔基)-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡啶	棕色膠
{3-[2-(3-氯-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-3-基氧基]-丙基}-二甲基胺	158-160
4-疊氮-N-{3-[2-(3-氯-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-3-基氧基]-丙基}-2-羥基-苯甲醯胺	161-163 分解
1-[3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯基]-1H-[1,2,4]三唑-3-羧酸乙酯	105-110 分解
1-[3-(6-甲基-2-苯基乙炔基-吡啶-3-基氧基)-丙基]-吡啶-3-醇	108-109
2-乙炔基-6-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶	89-90
3-甲基-6-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-3H-苯并噁唑-2-酮	172-174
1-[3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯基]-1H-[1,2,4]三唑-3-羧酸二甲基醯胺	154-157
1-[3-6-甲基-2-苯基乙炔基-吡啶-3-基氧基)-丙基]-吡啶-4-醇	非晶狀白色固體
5-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-2-硝基-酚	150-151 分解
5-[2-溴-2-(6-甲基吡啶-2-基)乙烯基]-2-硝基-酚	158-159
5-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-E-乙炔基]-2-硝基-酚	171-173
5-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-Z-乙炔基]-2-硝基-酚	108-110
4-疊氮基-2-羥基-N-{3-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-苯基}-苯甲醯胺	180-182 分解
5-(3-二甲基胺基-丙氧基)-6-苯基乙炔基-吡啶-2-羧酸乙酯	160-162
6-甲基-2-苯乙烯基-嘧啶-4-醇	221-225
2-乙基-6-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶	棕色油
2-(3,5-二氯-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	74-76
2-甲基-6-(3-三氟甲氧基-苯基乙炔基)-吡啶	<30:棕色晶體
2-甲基-6-(3-[1,2,4]三唑-1-基-苯基乙炔基)-吡啶	128-130
4-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-酞腈	138-140
2-甲基-6-{2-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-乙烯基}-吡啶；與甲酸	234-240

五、發明說明 (34)

修正
補充 91-7 v

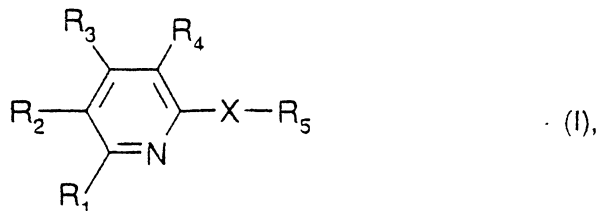
複合	
3-[2-(3,5-二氯-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-3-基氧基]-丙胺	97-100
{3-[2-(3,5-二氯-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶-3-基氧基]-丙基} 二甲基-胺	171-173
2-(3,5-二甲基-苯基乙炔基)-3-甲氧基-6-甲基-吡啶	黃色油
2-[2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-6-甲基-吡啶-3-醇	251-253分解
6-(3-氟-苯基乙炔基)-2-甲基-菸鹼酸乙酯	84-86
2-疊氮基-5-(6-甲基-吡啶-2-基乙炔基)-酚	153-155分解
6-(3,4-二甲氧基-苯基乙炔基)-5-(3-二甲基胺基-丙氧基)-吡 啶-2-羧酸乙酯	149-152
2-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基乙炔基)-6-甲基-吡啶	86-87
2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲氧基-吡啶	棕色油
2-(3-氟-本基乙炔基)-5-甲基-吡啶	74-76
6-(3,5-二氯-苯基乙炔基)-5-(3-二甲基胺基-丙氧基)-吡啶-2- 羧酸乙酯	195-198
5-(3-二甲氧胺基-丙氧基)-6-(3,5-二氯-苯基乙炔基)-吡啶-2- 羧酸乙酯	187-190
6-(3-氟-苯基乙炔基)-2-甲基-菸鹼酸	173-175
[6-(3-氟-苯基乙炔基)-2-甲基-吡啶-3-基]-甲醇	116-118
[4-(4-氟-苄醯基)-吡啶-1-基]-[6-(3-氟-苯基乙炔基)-2-甲基-吡 啶-3-基]-甲烯酮	138-140
2-(3-氟-苯基乙炔基)-6-甲基-菸鹼酸乙酯	棕色油
2-(3-氟-苯基乙炔基)-4,6-二甲基-吡啶	棕色油
[6-(3-氟-苯基乙炔基)-N-(5-甲氧基-茛滿-2-基甲基)-2-甲基- 菸鹼醯胺	157-159
{[6-(3-氟-苯基乙炔基)-2-甲基-吡啶-3-羧基]-胺基}-苯基-醋 酸甲酯	133-135
2-甲基-6-(5-甲基-噻吩-2-基乙炔基)-吡啶	58-59
2-甲基-6-(2,3,5-三甲基-苯基乙炔基)-吡啶	棕色油

六、申請專利範圍

公告本

修正
補充 本91年7月2日

1. 一種式I化合物



其中，

X 代表伸乙炔基，

R_1 是 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、氟基、乙炔基或二
 (C_{1-4}) 烷基胺基，

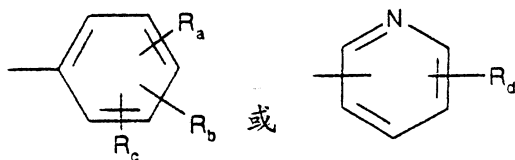
R_2 是氫、羥基、羧基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、二 (C_{1-4})
 烷基胺基甲基、4-(4-氟-苄醯基)-哌啶-1-基-羧
 基、4-第三丁氧基羰基哌嗪-1-基-羧基、4-(4-疊
 氮基-2-羥基苄醯基)-哌嗪-1-基-羧基或4-(4-疊氮
 基-2-羥基-3-碘-苄醯基)-哌嗪-1-基-羧基，

R_3 是氫、 (C_{1-4}) 烷基、羧基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、
 (C_{1-4}) 烷基胺甲醯基、羥基 (C_{1-4}) 烷基、二 (C_{1-4})
 烷基胺基甲基、嗎啉代羰基或4-(4-氟苄醯基)-哌
 啶-1-基-羧基，

R_4 是氫、羥基、羧基、 (C_{2-5}) 烷醯氧基、 (C_{1-4}) 烷氧
 基羰基、胺基 (C_{1-4}) 烷氧基、二 (C_{1-4}) 烷基胺基
 (C_{1-4}) 烷氧基、二 (C_{1-4}) 烷基胺基 (C_{1-4}) 烷基或羥
 基 (C_{1-4}) 烷基，且

R_5 是下式基團

六、申請專利範圍



其中，

R_a 和 R_b 分別是氫、鹵素、硝基、氰基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或 (C_{2-5}) 炔基，

R_c 是氫、氟、氯、溴、羥基、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-5}) 烷鹽氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基或氰基，且

R_d 是氫、鹵素或 (C_{1-4}) 烷基，

其限制條件為，於其中 R_2 、 R_3 及 R_4 為氫之化合物中，當 R_1 為甲基時， R_5 係不同於苯基、3-甲基苯基、6-甲基吡啶-2-基及3-甲氧基苯基，其為自由形式或醫藥上可接受的鹽之形式。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R_5 係不同於視情況經取代之苯基，其為自由形式或醫藥上可接受的鹽之形式。
3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中 R_5 係視情況經取代之吡啶-3-基，其為自由形式或醫藥上可接受的鹽之形式。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為2-[2-(吡啶-3-基)乙炔基]-6-甲基-吡啶，其為自由形式或醫藥上可接

六、申請專利範圍

受的鹽之形式。

5. 一種用於治療與谷胺酸訊息傳遞不規則有關的病症及於與完全或部分由 mGluR5 所媒介的神經系統病症之醫藥組成物，其包含作為醫藥活性成份之根據申請專利範圍第1至4項中任一項之呈自由形式或醫藥上可接受的鹽之形式之化合物，及慣用的醫藥賦形劑。