



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I490208 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：102137560

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/81 (2006.01)

C07D413/06 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/10/18

歐洲專利局

12188940.6

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

瑞士

(72)發明人：傑許柯 喬治 JAESCHKE, GEORG (DE)；林德曼 洛撒 LINDEMANN, LOTHAR

(DE)；瑞奇 安東尼歐 RICCI, ANTONIO (IT)；路荷 丹尼爾 RUEHER, DANIEL

(CH)；史丹勒 韓茲 STADLER, HEINZ (CH)；維拉 艾瑞克 VIEIRA, ERIC (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101795689A

CN 102596909A

Alice L. Rodriguez et. al., "Discovery of Novel Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 5 Reveals Chemical and Functional Diversity and In Vivo Activity in Rat Behavioral Models of Anxiolytic and Antipsychotic Activity", Molecular Pharmacology, December 2010, vol. 78, no. 6, 1105-1123.

Andreas Ritzén et. al., "Discovery of a potent and brain penetrant mGluR5 positive allosteric modulator", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Volume 19, Issue 12, 15 June 2009, Pages 3275-3278.

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：1 共 23 頁

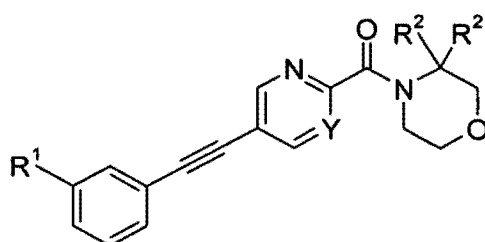
(54)名稱

乙炔基衍生物

ETHYNYL DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於式 I 乙炔基衍生物

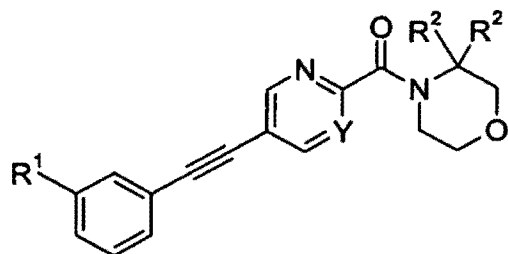


I

或其醫藥上可接受的酸加成鹽、外消旋混合物或其相對映異構體及/或光學異構體及/或立體異構體，其中 Y 為 N 或 CH， R^1 為氟或氯， R^2 為氫或甲基。

現已出乎意料地發現，通式 I 化合物為用於治療焦慮及疼痛、抑鬱、X 染色體易碎症候群 (Fragile-X syndrome)、自閉症系列障礙、帕金森氏症 (Parkinson's disease) 及胃食道逆流疾病 (GERD) 之代謝型麩胺酸受體拮抗劑 (負向變構調節劑)。

The present invention relates to ethynyl derivatives of formula I



I

wherein Y is N or CH R^1 is fluoro or chloro R^2 is hydrogen or methyl or to a pharmaceutically acceptable acid addition salt, to a racemic mixture, or to its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof.

It has now surprisingly been found that the compounds of general formula I are metabotropic glutamate receptor antagonists (negative allosteric modulators) for use in the treatment of anxiety and pain, depression, Fragile-X syndrome, autism spectrum disorders, Parkinson's disease, and gastroesophageal reflux disease (GERD).

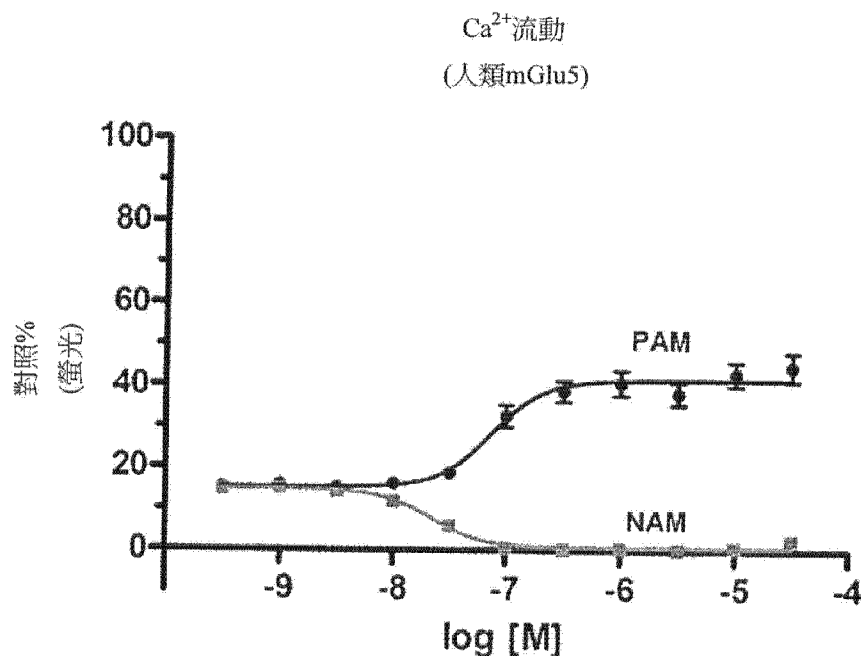
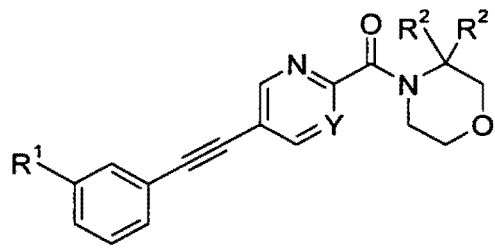


圖 1



I

公告本

發明摘要

※ 申請案號：102137560

※ 申請日：102.10.17

※IPC 分類：C07D 213/81 (2006.01)
 C07D 413/06 (2006.01)
 A61K 31/44 (2006.01)
 A61K 31/5377 (2006.01)
 A61P 1/04 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)

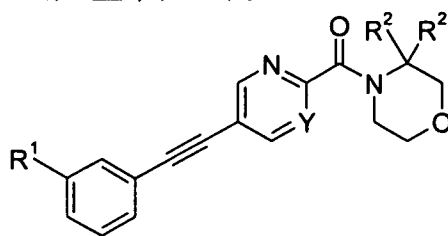
【發明名稱】

乙炔基衍生物

ETHYNYL DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於式I乙炔基衍生物



I

或其醫藥上可接受的酸加成鹽、外消旋混合物或其相對映異構體及/或光學異構體及/或立體異構體，

其中

Y為N或CH，

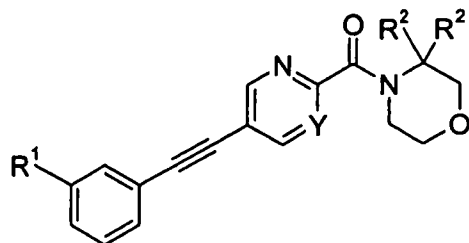
R¹為氟或氯，

R²為氫或甲基。

現已出乎意料地發現，通式I化合物為用於治療焦慮及疼痛、抑鬱、X染色體易碎症候群(Fragile-X syndrome)、自閉症系列障礙、帕金森氏症(Parkinson's disease)及胃食道逆流疾病(GERD)之代謝型麩胺酸受體拮抗劑(負向變構調節劑)。

【英文】

The present invention relates to ethynyl derivatives of formula I



wherein

Y is N or CH

R¹ is fluoro or chloro

R² is hydrogen or methyl

or to a pharmaceutically acceptable acid addition salt, to a racemic mixture, or to its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof.

It has now surprisingly been found that the compounds of general formula I are metabotropic glutamate receptor antagonists (negative allosteric modulators) for use in the treatment of anxiety and pain, depression, Fragile-X syndrom, autism spectrum disorders, Parkinson's disease, and gastroesophageal reflux disease (GERD).

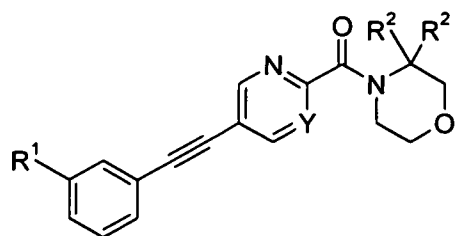
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

發明專利說明書

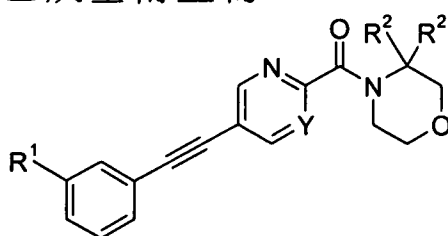
(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

乙炔基衍生物

ETHYNYL DERIVATIVES

本發明係關於式I乙炔基衍生物



I

或其醫藥上可接受的酸加成鹽、外消旋混合物或其相對映異構體及/或光學異構體及/或立體異構體，

其中

Y為N或CH，

R¹為氟或氯，

R²為氫或甲基。

現已出乎意料地發現，通式I化合物為代謝型麩胺酸受體拮抗劑(NAM=負向變構調節劑)。式I化合物係以具有寶貴的治療性質為特徵。其可用於治療或預防由mGluR5受體所介導的病症。

在中樞神經系統(CNS)中，刺激之傳遞係藉由神經元所釋放出之神經遞質與神經受體之相互作用而發生。

麩胺酸為腦中主要的興奮性神經遞質，且在各種中樞神經系統(CNS)功能中扮演獨特的作用。麩胺酸依賴型刺激受體係分為兩大類，第一大類(亦即離子移變受體)會形成配體控制離子通道。代謝型

麩胺酸受體(mGluR)則屬於第二大類，且此外係屬於G-蛋白偶合受體家族。

目前，已知此等mGluR有8種不同成員，且此等成員中有些甚至存在亞類。根據其等序列的同源性、訊號傳導機制及激動劑選擇性，此等8種受體可再細分為三個子群：

mGluR1及mGluR5屬於組別I，mGluR2及mGluR3屬於組別II，而mGluR4、mGluR6、mGluR7及mGluR8屬於組別III。

屬於第一組別之代謝型麩胺酸受體的負向變構調節劑可用於治療或預防急性及/或慢性神經疾病，諸如帕金森氏症(Parkinson's disease)、X染色體易碎症候群(Fragile-X syndrome)、自閉症、認知病症及記憶缺失，以及慢性與急性疼痛及胃食道逆流疾病(GERD)。

就此而言，其他可治療的適應症為繞道手術或移植所引起之腦功能受限、腦供血不足、脊髓損傷、頭部損傷、妊娠所引起之缺氧、心跳驟停及低血糖。另外可治療的適應症為局部缺血、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、AIDS所引起之癡呆、眼損傷、視網膜病變、特發性帕金森氏症或藥劑所引起之帕金森氏症，以及會導致麩胺酸缺乏功能之病狀，諸如例如肌肉痙攣、驚厥、偏頭痛、尿失禁、尼古丁成癮、鴉片成癮、焦慮、嘔吐、運動困難及抑鬱。

完全或部分由mGluR5介導之病症為(例如)神經系統之急性、創傷性及慢性退化過程(諸如阿茲海默氏症、老年癡呆、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症及多發性硬化)、精神疾病(諸如精神分裂症及焦慮、抑鬱、疼痛及藥物依賴性) (*Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12)*)。

選擇性mGluR5拮抗劑特別可用於治療需減少mGluR5受體活化之病症，諸如焦慮及疼痛、抑鬱、X染色體易碎症候群、自閉症系列障

礙、帕金森氏症及胃食道逆流疾病(GERD)。

本發明目標係式I化合物及其醫藥上可接受的鹽、上述作為醫藥活性物質之化合物及其製法。本發明之其他目標係基於本發明化合物之藥劑及其製法以及該等化合物於控制或預防由mGluR5受體(NAM)所介導的病症及分別用於生產對應藥劑之用途，該等病症為焦慮及疼痛、抑鬱、X染色體易碎症候群、自閉症系列障礙、帕金森氏症及胃食道逆流疾病(GERD)。

本發明之一實施例為式I化合物，其中Y為N。

該化合物為(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氯-苯基乙炔基)-嘧啶-2-基]-甲酮。

本發明之另一實施例為式I化合物，其中Y為CH。

該等化合物為：

(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲酮；

[5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-嗎啉-4-基-甲酮；或

(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲酮。

本發明之一特定實施例係由以下化合物組成：

(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氯-苯基乙炔基)-嘧啶-2-基]-甲酮；

(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲酮；

[5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-嗎啉-4-基-甲酮；或

(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲酮。

通常已將類似於本發明化合物之化合物描述為mGluR5受體之正向變構調節劑。出乎意料地，咸已發現，已得到替代mGluR5正向變構調節劑之高效mGluR5拮抗劑，若與正向變構調節劑進行比較，其具有完全相反的藥理。

正向與負向變構調節劑間之主要差異可見於圖1中。mGluR5正向變構調節劑(PAM)導致受體活性(Ca^{2+} 流動)在固定濃度的穀胺酸存在

下增加，而變構拮抗劑(負向變構調節劑，NAM)導致受體活化減少。圖1顯示NAM及PAM在相同條件下之一般行為。就圖1中之受體親和力而言，PAM為約 10^{-7} M，而NAM為介於 10^{-7} M與 10^{-8} M之間。此等數值亦可使用結合分析以置換放射性配體(= MPEP)而測得，參見分析說明。

圖1：mGluR5正向變構調節劑(PAM)與mGluR5拮抗劑(負向變構調節劑= NAM)之比較。

可藉由該等化合物應對之適應症並不相同。mGluR5-NAM有利於需減少過量受體活性之適應症，諸如焦慮及疼痛、抑鬱、X染色體易碎症候群、自閉症系列障礙、帕金森氏症及胃食道逆流疾病(GERD)。另一方面，mGluR5 PAM可用於需使下降的受體活性正常化之適應症，諸如精神病、癲癇症、精神分裂症、阿茲海默氏症及相關認知病症，以及結節性硬化症。

該差異實際上可在諸如「大鼠Vogel衝突飲水測試(rat Vogel conflict drinking test)」之(例如)焦慮動物模型中得到顯示，其中本發明化合物顯示抗焦慮活性，而mGluR-PAM在該動物模型中不顯示活性。

生物分析及數據：

細胞內 Ca^{2+} 流動分析

產生經編碼人類mGlu5a受體之cDNA穩定轉染之單株HEK-293細胞系；爲了讓mGlu5正向變構調節劑(PAM)發揮作用，選拔受體表現程度低且組成性受體活性低之細胞系，以便讓激動活性與PAM活性呈現差異化。根據標準程序(Freshney, 2000)，將細胞培養於含有高葡萄糖之杜貝卡氏改良依格培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)中，該培養基補充有1 mM穀胺醯胺、10% (vol/vol)熱滅活小牛血清、盤尼西林(Penicillin)/鏈黴素、50 $\mu\text{g/ml}$ 潮黴素(hygromycin)及15 $\mu\text{g/ml}$

殺稻瘟菌素 (blasticidin) (所有細胞培養試劑及抗生素均來自 Invitrogen, Basel, Switzerland)。

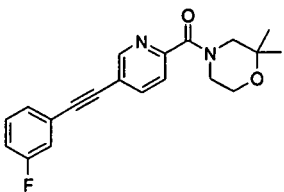
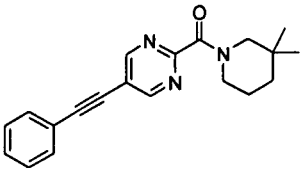
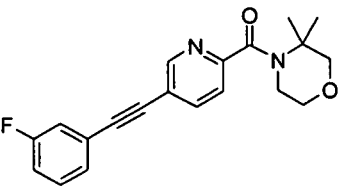
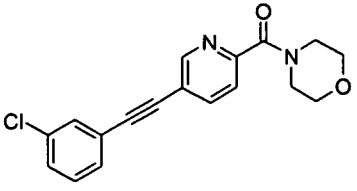
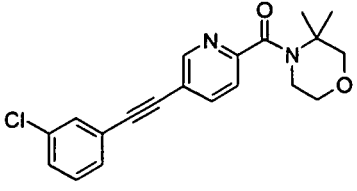
在實驗前約24小時，將 5×10^4 個細胞/孔接種於經聚-D-離胺酸塗覆之96-孔黑底/透明底板中。在37°C下，以含於加樣緩衝液(1xHBSS, 20 mM HEPES)中之2.5 μ M Fluo-4AM處理該等細胞1小時，並以加樣緩衝液清洗五次。將該等細胞轉移至功能性藥物篩選系統(Functional Drug Screening System) 7000 (Hamamatsu, Paris, France)中，並在37°C下添加11份測試化合物之半對數連續稀釋液，並培育該等細胞10-30分鐘，同時連線記錄螢光。在此預培育步驟後，以相當於EC₂₀之濃度(通常約為80 μ M)的激動劑L-麩胺酸添加至該等細胞中，同時連線記錄螢光；為說明細胞日與日之間的反應性變化，在即將進行各次實驗前藉由記錄麩胺酸之全劑量-反應曲線測定麩胺酸之EC₂₀。

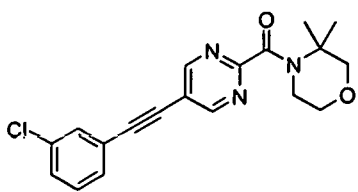
將反應測定為以螢光減去基底(亦即在未添加L-麩胺酸下之螢光)計之峰增加，將其標準化為以L-麩胺酸之飽和濃度所獲得之最大刺激效應。依據%最大刺激，使用XLfit繪製圖表，XLfit為一種使用萊文貝格馬奎特(Levenburg Marquardt)算法迭代地繪製數據之曲線擬合程式。所用之單點競爭分析方程式為 $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$ ，其中y為%最大刺激效應，A為最小y值，B為最大y值，C為EC₅₀，x為競爭化合物之濃度之log10，而D為曲線斜率(希爾(Hill)係數)。由此等曲線計算出EC₅₀ (達到半數最大刺激時之濃度)、希爾係數及以L-麩胺酸之飽和濃度所獲得以最大刺激效應%計之最大反應。

在與PAM測試化合物預培育期間(亦即在運用L-麩胺酸之EC₂₀濃度前)所獲得之正訊號係表示激動劑活性，缺乏此等訊號顯示缺乏激動劑活性。添加L-麩胺酸之EC₂₀濃度後觀察到訊號之減弱是表示該測試化合物具有抑制活性。

在以下實例之列表中，顯示EC₅₀值均小於或等於100 nM之化合

物之相應結果。

實例	mGlu5 PAM EC ₅₀ [nM]	效力 [%]
參考化合物1 	46	57
參考化合物2 	50	59
實例1 	無活性	
實例2 	無活性	
實例3 	無活性	

實例4 	無活性	
--	-----	--

MPEP結合分析：

為進行結合實驗，利用由Schlaeger及Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]描述之步驟將編碼人類mGlu 5a受體之cDNA瞬時轉染於EBNA細胞中。將細胞膜勻漿儲存在-80℃下，直至分析之日，然後將其解凍，並再懸浮於pH為7.4之15 mM Tris-HCl、120 mM NaCl、100 mM KCl、25 mM CaCl₂、25 mM MgCl₂結合緩衝液，並均質化，以得到20 μg蛋白質/孔之最終分析濃度。

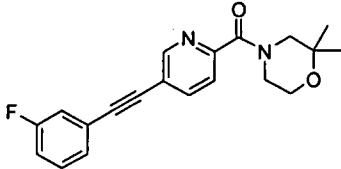
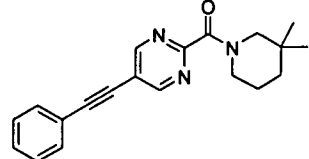
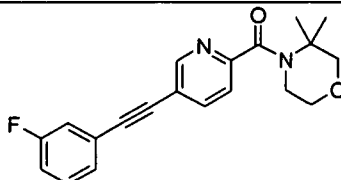
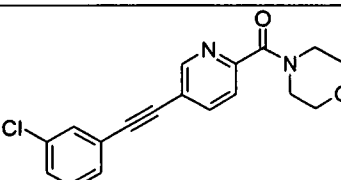
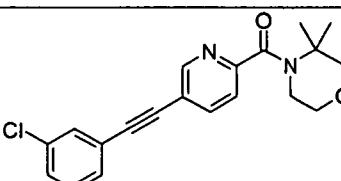
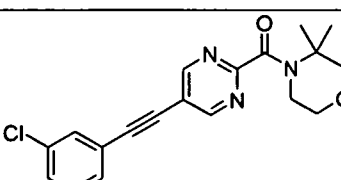
在4℃下藉由將十二種[³H]MPEP濃度(0.04-100 nM)添加至此等膜(總體積為200 μl)中歷時1小時而測定飽和等溫線。以固定濃度之[³H]MPEP (2 nM)之進行競爭實驗，並利用11種濃度(0.3-10,000nM)估算測試化合物之IC₅₀值。在4℃下培育1小時。

在培育結束後，將膜過濾於具有Filtermate 96收集器(Packard BioScience)之單向過濾器(具有黏合GF/C過濾器並於含於清洗緩衝液之0.1% PEI中預培育1小時之96-孔白色微量盤，Packard BioScience, Meriden, CT)上，並以pH為7.4之50 mM冷Tris-HCl緩衝液清洗3次。在10 μM MPEP存在下測定非特異性結合。在添加45 μl microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Switzerland)並振盪20分鐘後，在Packard Top-count微板閃爍計數器上計算(3分鐘)過濾器上之放射性，並進行淬滅校正。

本發明化合物與參考化合物1及2之比較

如下表中可見到的，與結構類似的參考化合物1及2 (PAM)相比，

本發明化合物(NAM)顯示明顯不同的特徵。

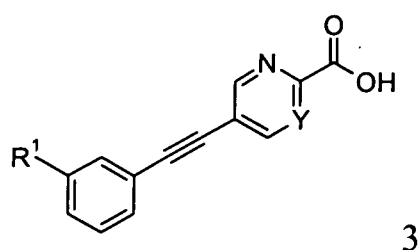
實例	結構	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM 分析	Ki (nM) MPEP結合	活性特徵
參考1 實例35		46	201	PAM
參考1 實例46		50	315	PAM
1		無活性	72	NAM
2		無活性	19	NAM
3		無活性	23	NAM
4		無活性	67	NAM

藉由下文所給定之方法、藉由實例中所給定之方法或藉由類似方法製造式I化合物。熟習此項技術者已知個別反應步驟之適宜反應

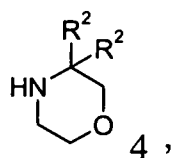
條件。反應次序並不限於流程圖中所顯示之次序，然而，依據起始材料及其各別反應性，可自由變更反應步驟之次序。起始材料係可為市售購得或可藉由類似於下文所給定方法之方法、藉由說明或實例中所引用之參考文獻中所述之方法或藉由此項技術中已知之方法進行製備。

本發明式I化合物及其醫藥上可接受的鹽可藉由此項技術中已知之方法進行製備，例如藉由下文所述之方法變體，該方法包括：

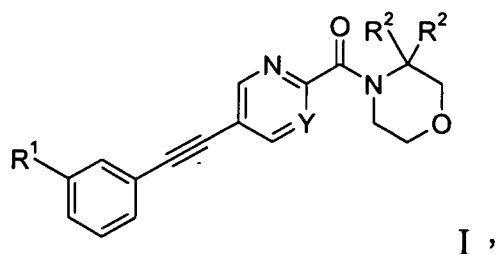
使下式化合物



與下式化合物反應



以形成式I化合物

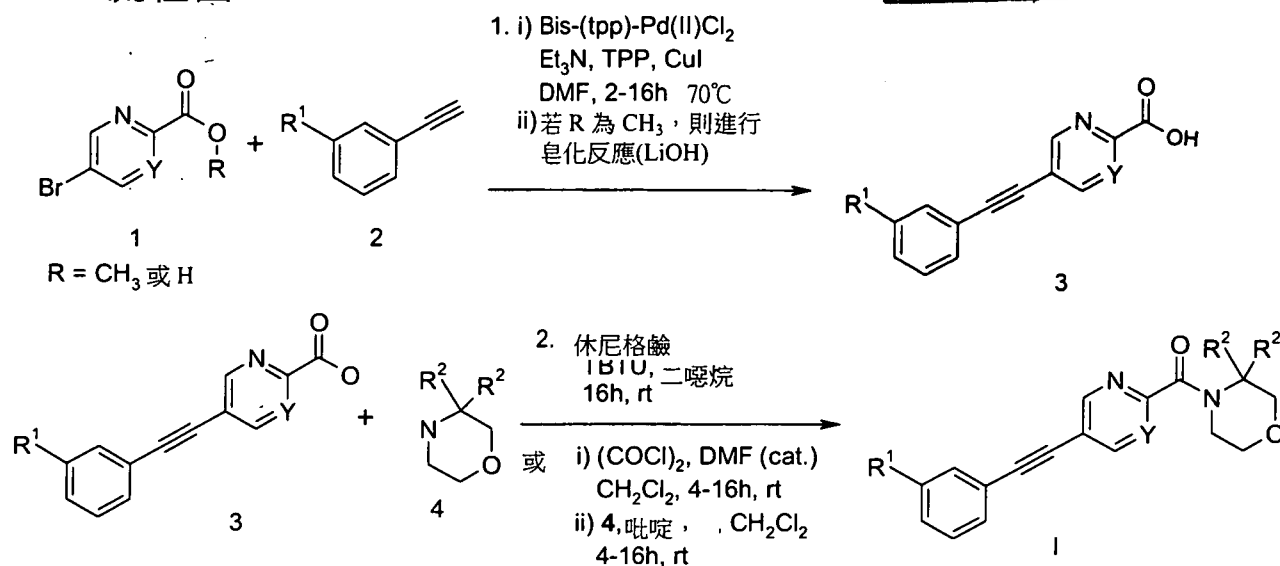


其中該等取代基係如上文所述。

流程圖1中及實例1-4中更為詳細地進一步描述式I化合物之製備。

104年2月1日修正替換頁

流程圖 1



式I之乙炔基-吡啶或乙炔基-嘧啶化合物可以如下方式得到：(例如)藉由5-溴-吡啶-2-羧酸甲酯或5-溴-嘧啶-2-羧酸甲酯1與經適當取代的芳基乙炔2之蘭頭(Sonogashira)偶合反應，隨後與鹼(諸如LiOH)進行皂化反應，以得到相應酸3，或者藉由5-溴-吡啶-2-羧酸或5-溴-嘧啶-2-羧酸1與經適當取代的芳基乙炔2之蘭頭偶合反應直接得到相應酸3。在溶劑(諸如二噁烷)中使該相應酸3與相應嗎啉衍生物4在鹼(諸如休尼格(Hunig's)鹼)及肽偶合試劑(諸如TBTU)存在下反應，或者藉由在溶劑(諸如二氯甲烷)中以草酰氯及DMF(cat.)原位製備相應酸性氯化物，隨後在鹼(諸如吡啶)存在下與相應嗎啉衍生物4反應得到所需的通式I乙炔基化合物(流程圖1)。

式I化合物之醫藥上可接受的鹽可根據本身已知的方法並考慮到待轉化為鹽之化合物之性質而輕易製得。無機或有機酸(諸如，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸或檸檬酸、甲酸、富馬酸、馬來酸、醋酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等)適用於形成鹼性式I化合物之醫藥上可接受的鹽。含有鹼金屬或鹼土金屬(例如鈉、鉀、鈣、鎂等)、鹼性胺或鹼性胺基酸之化合物適用於形成酸性化合

物之醫藥上可接受的鹽。

此外，本發明亦係關於含有一或多種本發明化合物及醫藥上可接受的賦形劑以治療及預防由mGluR5受體所介導的病症(諸如焦慮及疼痛、抑鬱、X染色體易碎症候群、自閉症系列障礙、帕金森氏症及胃食道逆流疾病(GERD))之藥劑。

本發明亦係關於本發明化合物及其醫藥上可接受的鹽於製造用於治療及預防上述由mGluR5受體所介導的病症之藥劑之用途。

利用以下方法測試化合物之藥理活性：

利用由E.-J. Schlaeger及K. Christensen (*Cytotechnology* 1998, 15, 1-13)描述之步驟將編碼大鼠mGlu 5a受體之cDNA瞬時轉染於EBNA細胞中。經mGlu 5a轉染的EBNA細胞與Fluo 3-AM (可藉由FLUKA得到，0.5 μ M最終濃度)在37°C下培育1小時，隨後以分析緩衝液(補充有Hank's鹽及20 mM HEPES之DMEM)清洗4次後，對該等細胞進行 $[Ca^{2+}]_i$ 測量。 $[Ca^{2+}]_i$ 測量係利用螢光成像板讀取器(FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA)完成。當化合物被評定為拮抗劑時，其係針對作為激動劑之10 μ M麩胺酸進行測試。

以給出 IC_{50} 之四參數邏輯方程式及希爾係數利用迭代非線性曲線擬合軟體Origin(Microcal Software Inc., Northampton, MA, USA)擬合出抑制(拮抗劑)曲線。

給出測試化合物之 K_i 值。 K_i 值係由以下公式確定：

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{EC_{50}}}$$

其中 IC_{50} 值係彼等藉以抵消化合物之50%效果之以 μ M計之測試化合物濃度。 $[L]$ 係濃度，且 EC_{50} 值係引起50%刺激之以 μ M計之化合物濃度。

本發明化合物係mGluR 5a受體拮抗劑。式I化合物之如上文所述分析中測得之活性係於 $K_i < 100\mu\text{M}$ 之範圍內。

式I化合物及其醫藥上可接受的鹽可用作(例如)呈醫藥製劑形式之藥劑。該等醫藥製劑可口服投與，例如呈錠劑、包衣錠劑、糖錠、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液之形式。然而，亦可以直腸給藥方式(例如呈栓劑之形式)進行投與，或以非經腸給藥方式(例如呈注射液之形式)進行投與。

式I化合物及其醫藥上可接受的鹽可與醫藥上之惰性無機或有機載劑一起進行加工，以製造醫藥製劑。可使用乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其鹽等作為(例如)錠劑、包衣錠劑、糖錠及硬明膠膠囊之載劑。適用於軟明膠膠囊之載劑為(例如)植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇等；然而，依據活性物質之性質，在軟明膠膠囊之情況下，通常無需載劑。適合製造溶液及糖漿之載劑為(例如)水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。就式I化合物之水溶性鹽之注射水溶液而言，可使用佐劑(諸如醇類、多元醇、甘油、植物油等)，但一般而言並非必要。適用於栓劑之載劑為(例如)天然油或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇等。

此外，醫藥製劑可包含保存劑、增溶劑、安定劑、潤濕劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、矯味劑、用於使滲透壓變化之鹽、緩衝劑、掩蓋劑或抗氧化劑。其等亦可包含其他具治療價值之物質。

如之前所述，包含式I化合物或其醫藥上可接受的鹽及治療惰性賦形劑之藥劑亦為本發明之目標，製造此等藥劑之方法亦然，該方法包括將一或多種式I化合物或其醫藥上可接受的鹽及(若需要)一或多種其他有治療價值之物質連同一或多種治療惰性載劑變為蓋倫劑型。

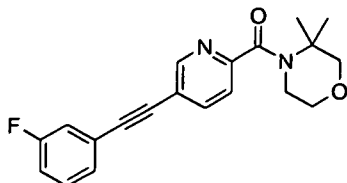
劑量可在寬廣範圍內變化，且理當符合各特定情況之個別要求。一般而言，口服或非經腸投與之有效劑量係介於0.01-20 mg/kg/

天之間，且就所有所述適應症而言，劑量較佳為 0.1-10 mg/kg/天。體重 70 kg 之成人的每日劑量相應地處在 0.7-1400 mg/天之間，較佳在 7 與 700 mg/天之間。

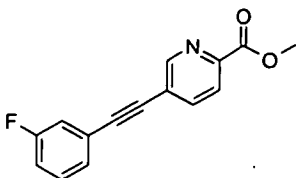
提供以下實例以進一步闡明本發明：

實例 1

(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲酮

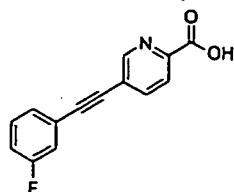


步驟 1：5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-羧酸甲酯



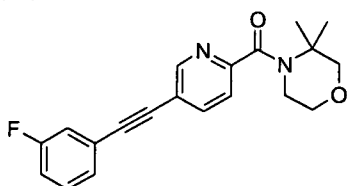
將雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)(406 mg, 580 μ mol, 0.05當量)溶於 25 ml DMF 中。在室溫下添加 5-溴-吡啶-2-羧酸甲酯(2.5 g, 11.6 mmol)及 3-氟苯基乙炔(2.22 g, 18.5 mmol, 1.6當量)。添加三乙胺(3.5 g, 4.84 ml, 34.7 mmol, 3當量)、三苯基膦(91 mg, 347 μ mol, 0.03當量)及碘化銅(I)(66 mg, 347 μ mol, 0.03當量)，並在 80°C 下攪拌該混合物 20 小時。使該反應混合物冷卻，並連同吸附劑 Isolute® 蒸發至乾。藉由急驟層析法於矽膠(70 g)上(使用 0:100 至 80:20 之乙酸乙酯：庚烷梯度進行溶離)純化粗製產物。得到呈淡黃色固體之所需 5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-羧酸甲酯(1.95 g, 66%產率)，MS: $m/e = 256.3$ ($M+H^+$)。

步驟 2：5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-羧酸



將(1.9 g, 7.44 mmol)5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-羧酸甲酯(實例1, 步驟1)溶於THF(30 ml)及水(30 ml)中, 並在室溫下添加LiOH(357 mg, 24.9 mmol, 2當量)。在室溫下攪拌該混合物16小時。以4 N HCl將該反應混合物酸化至pH 2.5, 並蒸發THF, 以形成黃色懸浮液。將該懸浮液冷卻至0-5°C, 並進行過濾。以冷水清洗結晶, 並蒸發至乾。得到呈淡黃色固體之所需5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-羧酸(1.71 g, 95%產率), MS: $m/e = 239.9$ ($M+H^+$)。

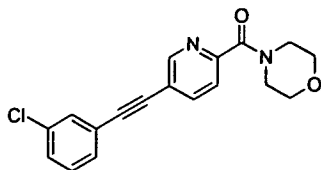
步驟3: (3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲酮

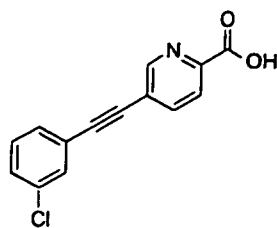


將(50 mg, 0.21 mmol)5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-羧酸(實例1, 步驟2)溶於DMF(0.5 ml)中, 並在室溫下添加休尼格鹼(44 μ l, 0.31 mmol, 1.2當量)、3,3-二甲基嗎啉(36 mg, 0.25 mmol, 1.5當量)及TBTU(73 mg, 0.23 mmol, 1.1當量)。在室溫下攪拌該混合物16小時。蒸發該反應混合物, 並用飽和NaHCO₃溶液加以萃取, 並以少量二氯甲烷萃取兩次。以急驟層析法, 藉由將二氯甲烷層直接負載於矽膠管柱上並以0:100至80:20之乙酸乙酯:庚烷梯度進行溶離來純化粗製產物。得到呈淡黃色油之所需(3,3-二甲基嗎啉-4-基)-[5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲酮(61 mg, 87%產率), MS: $m/e = 339.2$ ($M+H^+$)。

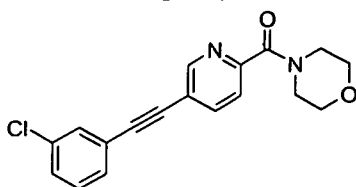
實例2

[5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-嗎啉-4-基-甲酮

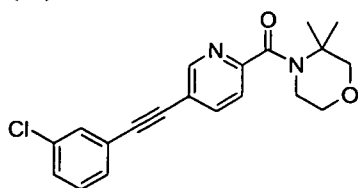


步驟1：5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-羧酸

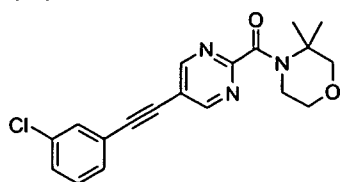
利用類似於實例1步驟1中所述之化學過程，自5-溴-吡啶-2-羧酸及3-氯苯基乙炔得到呈白色固體之標題化合物，MS: $m/e = 258.4/260.4$ ($M+H^+$)。

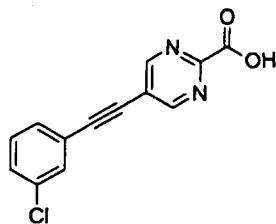
步驟2：[5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-嗎啉-4-基-甲酮

利用類似於實例1步驟3中所述之化學過程，自5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-羧酸(實例2，步驟1)及嗎啉得到呈白色固體之標題化合物，MS: $m/e = 327.5/329.5$ ($M+H^+$)。

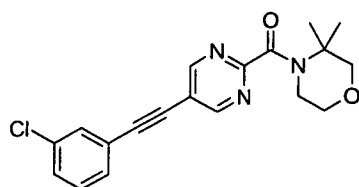
實例3**(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲酮**

利用類似於實例1步驟3中所述之化學過程，自5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-羧酸(實例2，步驟1)及3,3-二甲基嗎啉得到呈白色固體之標題化合物，MS: $m/e = 355.5/357.5$ ($M+H^+$)。

實例4**(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氯-苯基乙炔基)-嘓啶-2-基]-甲酮**

步驟 1：5-(3-氯-苯基乙炔基)-嘧啶-2-羧酸

利用類似於實例 1 步驟 1 中所述之化學過程，自 5-溴-嘧啶-2-羧酸及 3-氯苯基乙炔獲得呈白色固體之標題化合物，MS: $m/e = 259.4/261.4$ ($M+H^+$)。

步驟 2：(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氯-苯基乙炔基)-嘧啶-2-基]-甲酮

將(100 mg, 0.39 mmol)5-(3-氯-苯基乙炔基)-嘧啶-2-羧酸(實例 4, 步驟 1)懸浮於二氯甲烷(1 ml)及 DMF (10 μ l)中。在室溫下逐滴添加草酰氯(51 μ l, 0.59 mmol, 1.5 當量)，並在回流下攪拌該混合物 1 小時。然後將該反應混合物添加至含於 THF(2 ml)中之二異丙基乙胺(235 μ l, 1.34 mmol, 3.3 當量)及 3,3-二甲基嗎啉(46 mg, 0.40 mmol, 1 當量)之混合物中。在室溫下攪拌該混合物 16 小時，並在 Isolute® 吸附劑之存在下蒸發至乾。藉由以 20 g 矽膠管柱進行急驟層析(以庚烷：乙酸乙酯(100:0 $\rightarrow$ 0:100)進行溶離)來純化粗製產物。得到呈白色固體之所需(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氯-苯基乙炔基)-嘧啶-2-基]-甲酮(120 mg, 94%產率)，MS: $m/e = 356.6/358.6$ ($M+H^+$)。

【圖式簡單說明】

圖 1：mGluR5 正向變構調節劑(PAM)與 mGluR5 拮抗劑(負向變構調節劑= NAM)之比較。

【符號說明】

無

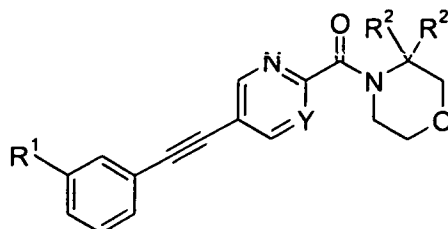


公告本

申請專利範圍

104年2月17日修正本

1. 一種式I化合物，



I

或其醫藥上可接受的酸加成鹽、外消旋混合物或其相應對映異構體及/或光學異構體及/或立體異構體，

其中

Y為N或CH，

R¹為氟或氯，

R²為氫或甲基。

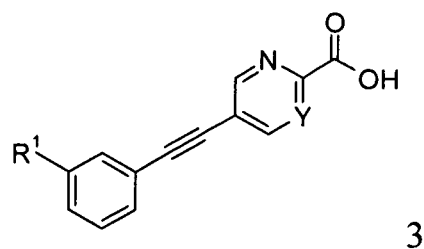
2. 如請求項1之式I化合物，其中Y為N。
3. 如請求項2之式I化合物，該化合物為(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲酮。
4. 如請求項1之式I化合物，其中Y為CH。
5. 如請求項4之式I化合物，該化合物為：

(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氟-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲酮；

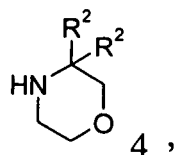
[5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-嗎啉-4-基-甲酮；或

(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-[5-(3-氯-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-甲酮。
6. 如請求項1至5中任一項之化合物，其係用作治療活性物質。
7. 一種製備如請求項1之式I化合物之方法，其包括：

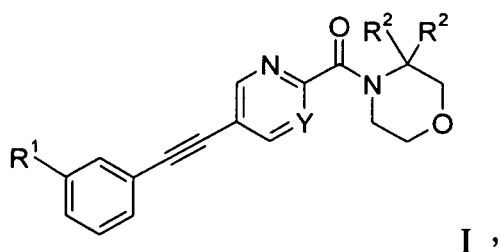
使下式化合物



與下式化合物反應



以形成式I化合物



其中該等取代基係如請求項1中所述。

8. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之化合物及治療活性載劑。
9. 一種如請求項1至5中任一項之化合物之用途，其係製造用於治療焦慮及疼痛、抑鬱、X染色體易碎症候群 (Fragile-X syndrome)、自閉症系列障礙、帕金森氏症 (Parkinson's disease) 及胃食道逆流疾病 (GERD) 之藥劑。
10. 如請求項1至5中任一項之化合物，其係用於治療焦慮及疼痛、抑鬱、X染色體易碎症候群、自閉症系列障礙、帕金森氏症及胃食道逆流疾病 (GERD)。

公告本

圖式

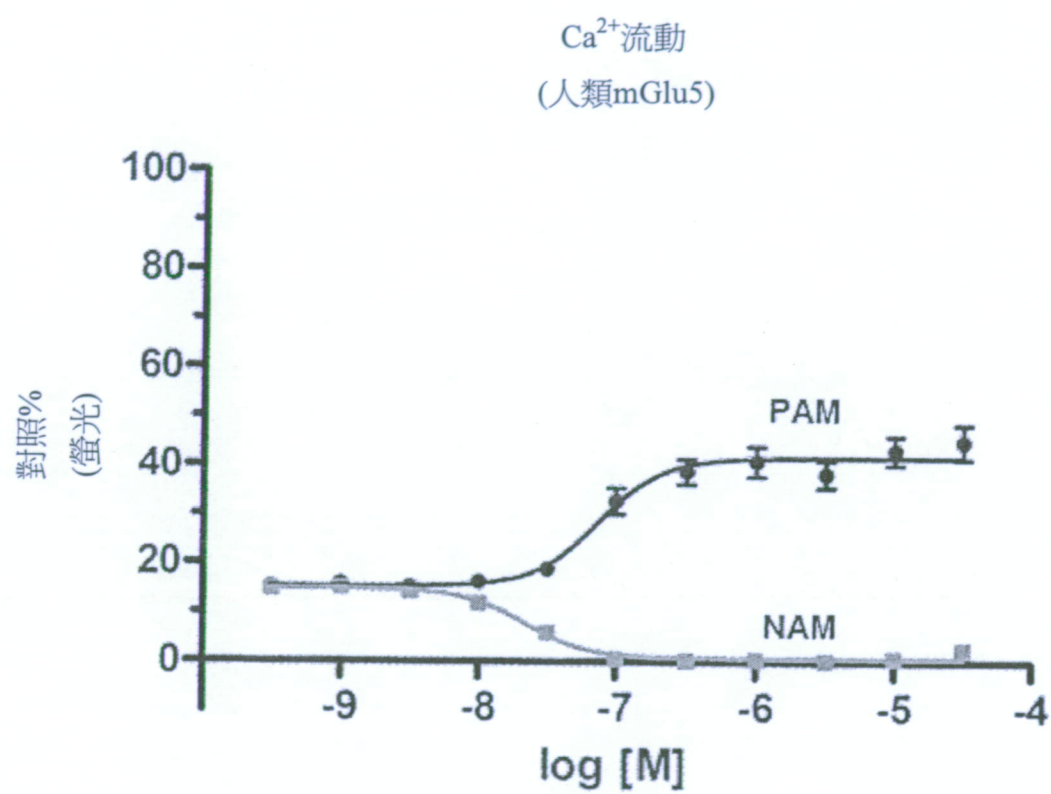


圖 1