

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 97111120

※申請日期： 97.3.27

※IPC 分類：C07D

A61K³¹/4412 (2006.01,
A61K³¹/4422 (2006.01,
A61K³¹/51 2006.01,
C07D²¹³/68 (2006.01,
C07D³⁰⁹/38 2006.01,
A61P³⁹/60 2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

去鐵酮(DEFERIPRONE)之氟化衍生物

FLUORINATED DERIVATIVES OF DEFERIPRONE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

加拿大商亞玻泰克斯科技公司

APOTEX TECHNOLOGIES INC.

代表人：(中文/英文)

伯納德 C 雪爾曼

SHERMAN, BERNARD C.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

加拿大安大略省多倫多市西格奈特街 150 號

150 SIGNET DRIVE, TORONTO, ONTARIO M9L 1T9, CANADA

國 籍：(中文/英文)

加拿大 CANADA

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 譚添發

TAM, TIM FAT

2. 瑞吉斯 梁-東

LEUNG-TOUNG, REGIS

3. 黃穎聲

WANG, YINGSHENG

4. 趙炎青

ZHAO, YANQING

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA

2. 加拿大 CANADA

3. 加拿大 CANADA

4. 加拿大 CANADA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 03 月 28 日；60/907,290
- 2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於新穎去鐵酮衍生物。特定言之，本發明係關於去鐵酮之氟化衍生物或其藥學上可接受之鹽，包含彼等之醫藥組合物，其製造方法，及其在治療因自由態鐵或鐵蓄積之存在於神經組織中所造成之神經變性疾病上，以及在其中過量鐵必須被移除或再分佈之疾病上之用途。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to novel derivatives of deferiprone. In particular, the present invention relates to fluorinated derivatives of deferiprone or pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions comprising same, processes for the manufacture thereof and their use in the treatment of neurodegenerative diseases caused by the presence of free iron or iron accumulation in neural tissues and in diseases wherein excess iron must be removed or redistributed.

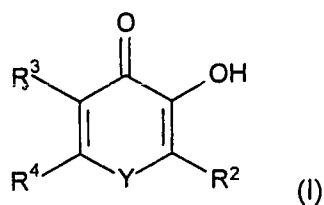
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎去鐵酮衍生物。特定言之，本發明係關於去鐵酮之氟化衍生物或其藥學上可接受之鹽，包含彼等之醫藥組合物，其製造方法，及其在治療因自由態鐵或鐵蓄積之存在於神經組織中所造成之神經變性疾病上，以及在其中過量鐵必須被移除或再分佈之疾病上之用途。

本申請案係主張2007年3月28日提出申請之美國臨時申請案號60/907,290之權益。

【先前技術】

金屬離子在神經變性中之重要角色及螯合劑作為有希望治療策略之利用已由Gaeta與Hider作回顧(Gaeta, A.與Hider, R.C., 英國藥理學期刊, 2005, 146, 1041-1059)。在患有巴金森氏病(PD)之病患中，係發生腦部之含多巴胺區域之選擇性退化。於黑質(SN)中之鐵含量係被提高。Fe(II)可與過氧化氫反應以產生羥基，其依次會經由蛋白質、核酸及磷脂之破壞而導致細胞退化。已提出以螯合劑降低自由態鐵含量可抑制此疾病意即神經變性之展開。後者會造成降低多巴胺能細胞損失。關於此利用性之小分子螯合劑之實例為去鐵酮、可利歐喹啉(clioquinol)及去鐵氧胺(desferrioxamine)。此等螯合劑已被主張會降低神經組織中之自由態鐵含量，作為降低神經變性之一種方式(US 2004/0101521)。鐵所引致之氧化性壓力之降低係對神經元具保護性。鐵螯合作用顯示係為對抗神經變性疾病(譬如阿耳滋海默氏病(AD)與PD)之新

穎途徑之一。有效螯合劑原則上可防止藉由鐵-過氧化氫所引致羥基之產生，且使來自腦部之自由態可螯合鐵移動，因此施加其神經保護功能。

用於PD療法之目前常用藥物包括L-dopa，多巴胺(DA)催動劑，兒茶酚O-轉甲基酶抑制劑，譬如塔卡酮(talcapone)，及單胺氧化酶B(MAO-B)抑制劑，譬如瑞沙吉林(rasagiline)與西列葛林(selegiline)。但是，此等藥物不能夠緩和疾病過程之進展。來自以色列之研究團體報告利用新穎雙官能性鐵螯合劑，在AD、PD及其他神經變性疾病中作為潛在藥劑(US 6,855,711)。此理論係以增加之鐵含量之觀察為基礎，且在腦部中之MAO-B活性為在PD及其他神經變性疾病中之主要致病因子。由於鐵螯合劑與MAO-B抑制劑已被証實在動物中具有神經保護活性，故其必然是連接MAO-B抑制劑至鐵螯合劑上，且施用此種藥劑以治療及/或預防神經變性疾病。先導化合物之一為M30，一種連接至MAO-B抑制劑之8-羥基喹啉衍生物(鐵螯合劑)(Avramovich-Tirosh, Y.等人，神經化學期刊, 2007, 100, 490-502)。

澱粉狀蛋白為不溶性纖維狀蛋白聚集體(通常為聚合體)。從化學觀點，澱粉狀蛋白係形成不溶性 β -折疊薄片結構，且不能被蛋白酶破壞。澱粉狀蛋白 β (A β 或Abeta)為39-43個胺基酸之小肽，其係為AD病患腦部中澱粉狀蛋白斑之主要組成。AD係為會造成精神功能之不可逆退化，且最後導致病患死亡之癡呆症。A β 亦已被發現於患有Down氏徵候簇之病患腦部中。由於A β_{42} 片段之較具疏水性質，故其係

為肽之最具有澱粉狀蛋白原形式，允許彼等與其他片段一起積聚以形成AD斑。

治療或預防AD之新穎治療途徑係涉及減緩或逆轉A β 蓄積。毒性之機制及會造成A β 沉積之神經化學事件仍然不清楚，但已發現過渡金屬，譬如銅、鋅(II)及鐵(III)，會在澱粉狀蛋白斑中及其周圍濃縮(Lovell, M. A. 等人, J. Neurol. Sci. 1998, 158: 47-52)。已知A β 會顯示對於過渡金屬離子之高親和力。金屬，特別是Zn⁺⁺，及達較小程度之Cu⁺⁺與Fe³⁺，對A β 之結合，會顯著地增加其聚集，及澱粉狀蛋白沉積物之形成(Bush, A. I. 等人, Science, 1994, 265: 1464-1467)。Cherny 等人証實兩種過程(聚集與沉積)可於金屬螯合劑存在下被逆轉(Cherny, R. A. 等人, J. Biol. Chem. 1999, 274: 23223-23228)。氧化還原作用活性過渡金屬(意即Cu²⁺與Fe³⁺)對A β 之結合亦會導致反應性氧物種之產生(Sayre, L. M. 等人, J. Neurochem. 2000, 74: 270-279)，已知其對極多種生質分子具有有害作用。咸認反應性氧物種之生物金屬-與澱粉狀蛋白所媒介之生產係至少部份負責AD病患腦部中所發現之氧化性壓力(Gabbits, S. P. 等人, J. Neurochem. 1998, 71: 2034-2040)。

Barnham 等人係報告螯合劑作為金屬-蛋白質減弱化合物(MPAC)供治療AD之用途(Barnham, K. J. 等人, 藥物設計回顧-線上, 2004, 1, 75-82)。該螯合劑係被提出以螯合腦部中蓄積位置處之金屬，且再分佈至腦內部之其他組織。螯合劑可利歐喹啉(clioquinol)，5-氯基-8-羥基-7-碘-喹啉，已在第II期臨床試驗中被使用作為口服藥物(Ritchie, C. W. 等人, Arch Neurol,

2003, 60, 1685-1691)。由於伴隨著可利歐喹啉(clioquinol)之製造問題與5,7-二碘基類似物之存在，故對可利歐喹啉之替代類似物正由Prana生物技術公司(Melbourne, Australia)針對AD之治療而發展中。

去鐵酮低分子量鐵螯合劑之設計與發展已被回顧(Kontoghiorghes, G. J. 等人，現代醫藥化學, 2004, 11 2161-83)。除了其在治療上述神經產生疾病上之用途以外，去鐵酮亦可在一些症狀中用以再分佈鐵，譬如Hallervorden-Spatz徵候簇與弗利特萊什(Friedreich)氏失調症。

二齒合螯合劑去鐵酮，3-羥基-1,2-二甲基-1H-吡啶-4-酮，係為用於治療鐵超負荷疾病之藥物。相同藥物可用於非鐵超負荷症狀中，且針對神經產生疾病之治療(US 2004/0101521)。為使用螯合劑以使自由態可螯合鐵自腦部移動，且施加其神經保護功能，螯合劑必須穿透血液腦部障壁(BBB)，以抵達神經組織。去鐵酮係經選擇，因其低分子量(139)及其穿透BBB之能力。例如，去鐵酮在pH 7.4下具有分配係數為0.17，且其穿透BBB之能力可藉由實驗上所測得之物理-化學參數 k_{BMC} 估計，其中BMC係被稱為生物分配作用微胞層析。Escuder-Gilabert等人係報告BMC作為預測藥物穿透越過BBB之活體外技術之可能性(Escuder-Gilabert, L. 等人，層析期刊B, 2004, 807, 193-201)，且証實BMC之實用性，用於使實驗上所測得之藥物BBB穿透與所測得之超過30種已知中樞神經系統(CNS)藥物之 k_{BMC} 產生關聯。

【發明內容】

本發明之一項目的係為提供去鐵酮之氟化類似物，及此種化合物之組合物，該類似物作為鐵螯合劑係具有活性，且因此可用於治療因自由態鐵或鐵蓄積之存在於神經組織中所造成之神經變性疾病。

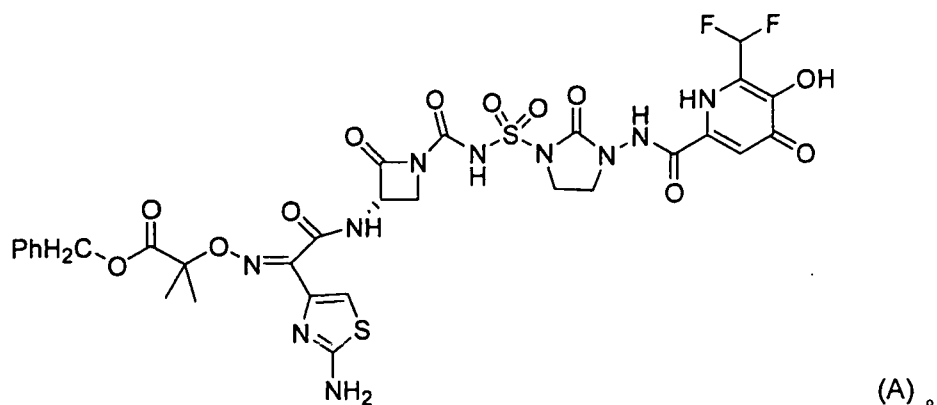
本發明之另一項目的係為提供去鐵酮之氟化類似物，及此種化合物之組合物，該類似物可在其中過量鐵必須被移除或再分佈之疾病中作為螯合劑用以移除鐵。

本發明之進一步目的係為提供用於合成去鐵酮化合物之氟化類似物之方法。

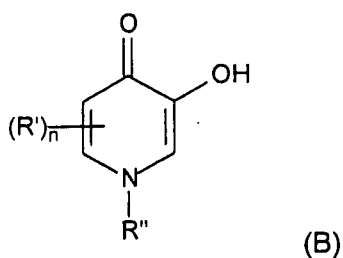
若吾人藉由連接經適當地設計之取代基而增加3-羥基-1,2-二甲基-1H-吡啶-4-酮螯合劑藥效基團之親脂性，則吾人預期會顯著地改良該新穎類似物之 k_{BMC} 值。此途徑係預測新穎化合物將穿透BBB，且合理量之藥物將可於腦部中用以施加其藥理學作用。吾人係在3-羥基-4-吡啶酮骨架之2或6位置處連接氟烷基取代基，且使用上述方法評估去鐵酮之氟基衍生物之 k_{BMC} 值。去鐵酮之此等新穎氟基類似物之化學安定性亦經評估。採用BMC作為預測藥物穿透越過BBB之活體外技術，吾人係發明一系列安定氟化去鐵酮類似物，具有經改良之 k_{BMC} 值，勝過去鐵酮。此等化合物在BBB之穿透上係具有勝過去鐵酮之優點。此藥物在腦部中之可取用性係確保該化合物可於神經組織中螯合自由態鐵，因此使得能夠移除或再分佈自由態鐵離子。由於此螯合劑可用以再分佈鐵，故若氟烷基取代基連接至哌喃酮環會改善其BBB穿透性質，則亦可使用具有3-羥基-4-哌喃酮骨架之螯

合劑。

只有極有限之資訊關於3-羥基-吡啶-4-酮之氟化衍生物之合成，及其在醫藥化學上之用途。EP 0 336 369 A1係報告化合物(A)作為粗製物質，及 CHF_2 官能基以三氟醋酸之轉化成CHO



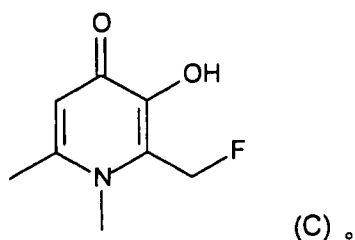
EP 0 120 670 B1係一般性地揭示化學結構(B)之3-羥吡啶酮之鐵錯合物



其中各 R' 係個別地為 C_{1-6} 脂族烴基或 C_{1-3} 烷基，被 C_{1-4} 烷氧基、鹵素或羥基取代， R'' 為 C_{1-6} 脂族烴基、甲醯基或 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-羰基，或 C_{1-8} 脂族烴基，被一或多個取代基取代，取代基選自甲醯基、 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)-羰基、 C_{1-4} 烷氧基、胺甲醯基、胺磺醯基、單-與二- C_{1-6} 脂族烴基N-取代之胺甲醯基及N-取代之胺磺醯基、甲醯胺基、 $(\text{C}_{1-6}$ 脂族烴基)-羰基胺基、 $(\text{C}_{1-6}$ 脂族烴基)-磺醯基胺基、單- C_{1-6} 脂族烴基N-取代之甲醯胺基、N-取代之 $(\text{C}_{1-6}$ 脂族烴基)-羰基胺基與N-取代之 $(\text{C}_{1-6}$ 脂族

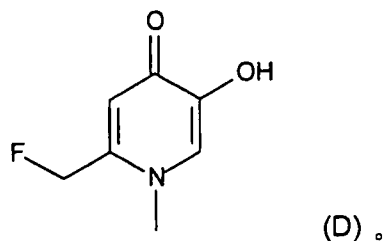
烴基)-磺醯基胺基、甲醯氧基、(C₁₋₆脂族烴基)-羰基氧基、(C₁₋₆脂族烴基)-氧基羰基、(C₁₋₆脂族烴基)-磺醯基氧基、(C₁₋₆脂族烴基)-氧基磺醯基、鹵素及羥基，且n為0, 1, 2或3。但是，EP 0 120 670 B1並未明確地揭示式(B)單鹵基化合物，其中R'為被鹵素取代之C₁₋₃脂族烴基，且R''為C₁₋₆脂族烴基，其特徵鑒定，或其合成方法。

在吾人搜尋具有較佳分配係數與BBB穿透性質之去鐵酮之新穎類似物中，吾人係首先研究具有化學結構(C)之化合物之合成



吾人已測得化合物(C)為在水溶液中不安定之化合物。

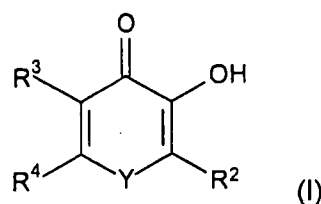
吾人接著研究具有化學結構(D)之化合物之合成



吾人測得此化合物可經製備，但其在水溶液中亦不安定。此等結果導致3-羥基-4-吡啶酮之進一步結構精製與設計，其係比去鐵酮較具親脂性，且在生物分配作用微胞高壓液相層析(HPLC)系統中，具有比去鐵酮較佳之BBB穿透性質。本發明去鐵酮之新穎F-類似物可在神經變性疾病之治療中用以置換去鐵酮及其他較不有效之螯合劑。

本發明係以 3-羥基-4-吡啶酮衍生物種類與經選擇 3-羥基-4-哌喃酮衍生物之製備為基礎，其係為化學上安定，具有比去鐵酮較高之 BBB 滲透性。螯合劑在生物系統中移除鐵之能力係受 $pFe(III)$ 所支配。 $pFe(III)$ 為一種化學參數，且係被定義為 $-\log[Fe(III)]$ ，在具有 $1 \times 10^{-5} M$ 螯合劑與 $1 \times 10^{-6} M$ $Fe(III)$ 之系統中之自由態未結合鐵濃度。本發明化合物具有 $pFe(III)$ 值高於 19，且係極端地可用於自身體抽取過量鐵。在先前技藝中具有 $pFe(III)$ 值高於 19 且可用於自身體抽取過量鐵之化合物，其實例包括去鐵酮 (deferiprone) (L1)、去鐵西洛 (deferasirox) (ICL670)、去鐵拉爾 (desferral) (去鐵氧胺 (desferrioxamine)，DFO)。

因此，根據本發明之一方面，係提供式 (I) 化合物



或其藥學上可接受之鹽，

其中 (i)：

Y 為 NR^1 ，其中 R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基 (較佳為 C_1 - C_4 烷基)、環丙基甲基、烯丙基及環丙基；

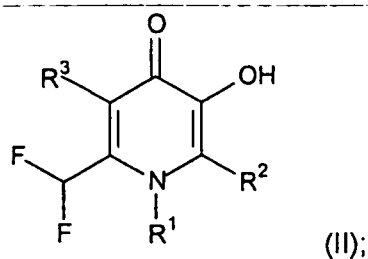
R^2 係選自包括氫、 C_1 - C_4 烷基及 R^5CHOH ，其中

R^5 係選自包括氫、 C_1 - C_3 烷基及三氟甲基；

R^3 係選自包括甲基、氫及 CF_3CHOH ；

R^4 為 CHF_2 ；及

其中式 (I) 化合物為式 (II) 化合物



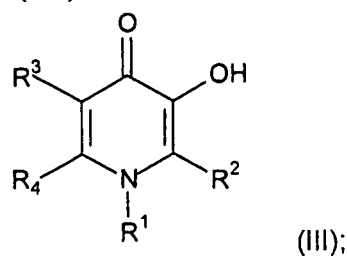
或 (ii) :

Y 為 NR^1 , 其中 R^1 係如上文定義 ;

R^2 係選自包括 CHF_2 、 CF_3CH_2 及 CF_3CHOH ;

R^3 與 R^4 係各選自包括 甲基與 氫 ; 及

其中式 (I) 化合物為式 (III) 化合物



或 (iii) :

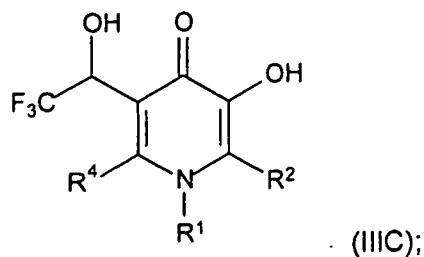
Y 為 NR^1 , 其中 R^1 係如上文定義 ;

R^2 係選自包括 氫與 C_1 - C_4 烷基 , 其附帶條件是 , 當 R^4 為 氫時 , R^2 不為 氫 ;

R^3 為 CF_3CHOH ;

R^4 係選自包括 氫與 甲基 ; 及

其中式 (I) 化合物為式 (IIIC) 化合物



或 (iv) :

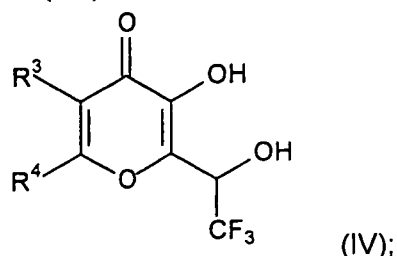
Y 為 O ;

R^2 為 CF_3CHOH ;

R^3 係選自包括甲基與氫;

R^4 係選自包括氫與 C_1-C_4 烷基; 及

其中式 (I) 化合物為式 (IV) 化合物



或 (v):

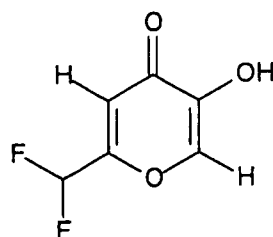
Y 為 O;

R^2 為 氫;

R^3 為 氫;

R^4 為二氟甲基; 及

其中該化合物係具有下列化學結構



或 (vi):

Y 為 O 或 NR^1 , 其中 R^1 係如上文定義;

R^2 係選自包括氫、 CHF_2 、 CH_2CF_3 、 C_1-C_6 烷基 (較佳為 C_1-C_4 烷基) 及 R^5CHOH , 其中 R^5 係選自包括氫、 C_1-C_6 烷基 (較佳為 C_1-C_4 烷基) 及三氟甲基;

R^3 係選自包括甲基、氫、 CH_2CF_3 、 CF_3CHOH 及 C_1-C_6 烷基 (較佳為 C_1-C_4 烷基); 且

R^4 係選自包括 CHF_2 、 CF_3CHOH 、 CH_2CF_3 、甲基、氫及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(較佳為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)；

其附帶條件是，當 R_3 為 CF_3CHOH ，且 R^4 為氫時， R^2 不為氫。

根據本發明之另一方面，係提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物及至少一種藥學上可接受之載劑。

根據本發明之另一方面，係提供一種在病患中治療神經變性疾病之方法，其中此方法包括對該病患投予有效量之式(I)化合物。

在本發明之一項具體實施例中，神經變性疾病係因自由態鐵或鐵蓄積之存在於神經組織中所造成。

在本發明之一項具體實施例中，神經變性疾病係選自包括巴金生氏病與阿耳滋海默氏病。

根據本發明之另一方面，係提供一種在病患中治療鐵超負荷疾病之方法，其中此方法包括對該病患投予有效量之式(I)化合物。

在本發明之一項具體實施例中，鐵超負荷疾病係選自包括弗利特萊什(Friedreich)氏失調症、 β -地中海貧血症及 Hallervorden-Spatz 徵候簇。

根據本發明之另一方面，係提供式(I)化合物作為螯合劑以自病患身體移除過量鐵之用途。

根據本發明之另一方面，係提供式(I)化合物作為螯合劑以供鐵再分佈於病患身體內之用途。

本發明之其他及進一步優點與特徵，將為熟諳此藝者自下文詳述並搭配附圖而明瞭。

本發明較佳具體實施例之詳細說明

當於本文中使用时：

"烷基"一詞係指具有式 C_nH_{2n+1} 之脂族烴鏈。 C_1 - C_6 烷基係指具有 1 至 6 個碳原子之烷基，意即 $n=1$ 至 6。 C_1 - C_4 烷基係指具有 1 至 4 個碳原子之烷基，意即 $n=1$ 至 4。 C_1 - C_3 烷基係指具有 1 至 3 個碳原子之烷基，意即 $n=1$ 至 3。脂族碳鏈可為線性或分枝狀。烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、2-丁基、異丁基及第三-丁基。

在兩相間之溶質之分配係數，係以溶質在一個相中之濃度對溶質在另一個相中之濃度於平衡條件下之比例計算。該溶質係為吾人感興趣之化合物。一個相為辛醇，然而另一個相通常為在 pH 值 7.4 下之磷酸鹽緩衝劑。" $D_{7.4}$ " 一詞係指在 pH 7.4 下之分配係數。 $D_{7.4}$ 係反映出可離子化之化合物在 pH 7.4 下之溶液中之真實行為。此性質係異常地可用於評估 pH 依賴性藥物動力學性質、藥物吸收作用、生物利用率、新陳代謝作用及毒性。

"log BB" 一詞係指溶質之腦部對血漿濃度比例之對數值，其中該溶質為在研究中之藥物 (Usansky, H. H. 與 Sinko, P. J., 醫藥研究, 2003, 20, 390-396)。

" pFe^{3+} " 一詞係指 $-\log[Fe^{3+}]$ 。 $[Fe^{3+}]$ 為自由態未經螯合之 Fe^{3+} 在含有 $1 \times 10^{-5} M$ 螯合劑與 $1 \times 10^{-6} M Fe^{3+}$ 之混合物中之濃度。 pFe^{3+} 為化合物在 Fe^{3+} 螯合作用中之有效性之一種度量方式。 pFe 值愈高，未經螯合 $Fe(III)$ 之存在愈不可得。自由態鐵離子可造成生物系統中之氧化還原反應。

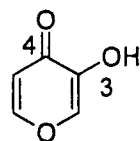
"log k_{BMC} " 一詞係指 BMC (HPLC 之一種特殊類型) 中之層析容量因子 (參考滯留時間) 之對數 (Escuder-Gilabert, L. 等人, 層析期刊 B, 2004, 807, 193-201)。此分析技術係用以使 31 種參考藥物之 log k_{BMC} 與已知實驗上所測得之 log BB 值產生關聯。線性回歸數學方程式 $\log BB = a(\log k_{BMC}) + b$ 係得自此等參考藥物, 其中 a 與 b 為常數。本發明化合物之 log k_{BMC} 係藉由 BMC 度量。使本發明化合物之實驗 log k_{BMC} 吻合至 $\log BB = a(\log k_{BMC}) + b$ 方程式中, 以獲得經計算之 log BB 值。此經計算之 log BB 係為本發明化合物 BBB 穿透性質之指標。

"DAST" 一詞為化學品三氟化二乙胺基硫。

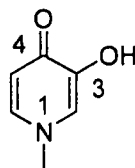
"TEMPO" 一詞為化學品 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶基氧。

"三氧化硫吡啶複合物" 一詞為化學品 SO_3 -吡啶, 具有化學文摘服務 (CAS) 登入號[®]為 26412-87-3, 且可得自 Sigma-Aldrich 公司 (目錄編號 S7556)。

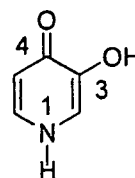
"3-羥基-呋喃-4-酮" 一詞係指下列雜環



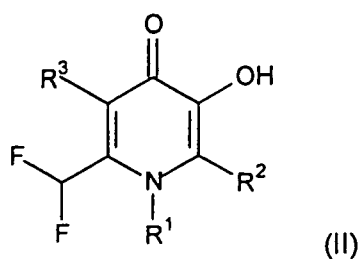
"3-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮" 一詞係指下列雜環



"3-羥基-1H-吡啶-4-酮" 一詞係指下列雜環

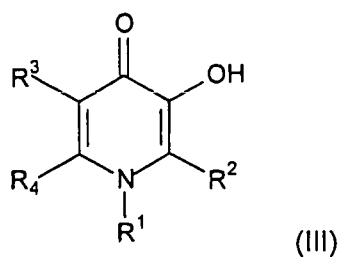


一種根據本發明之較佳化合物包括具有通式(II)之化合物：



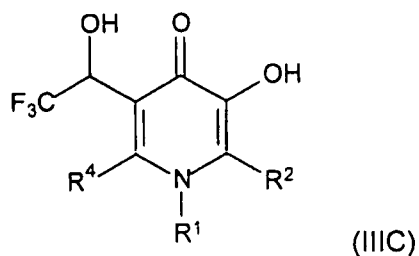
或其藥學上可接受之鹽，其中R¹、R²及R³均如前文定義。

另一種根據本發明之較佳化合物包括具有通式(III)之化合物：



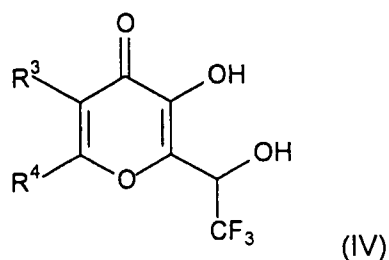
或其藥學上可接受之鹽，其中R¹、R²、R³及R⁴均如前文定義。

另一種根據本發明之較佳化合物包括具有通式(IIIC)之化合物：



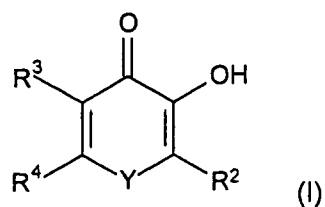
或其藥學上可接受之鹽，其中R¹、R²及R⁴均如前文定義。

另一種根據本發明之較佳化合物包括具有通式(IV)之化合物：



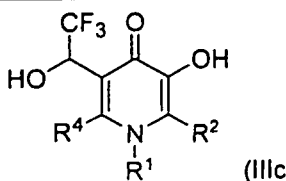
或其藥學上可接受之鹽，其中 R^3 與 R^4 均如前文定義。

根據本發明之化合物包括具有通式(I)之化合物：



其係更明確地被確認於下表：

	R^4	$Y=NR^1$	R^3	R^2	一般結構
Apo6729	Me	Me	H	$CH(OH)CF_3$	
Apo6814	Me	H	H	$CH(OH)CF_3$	
Apo6802	CF_2H	Me	H	$CH(OH)CF_3$	
Apo6827	H	Me	H	$CH(OH)CF_3$	
Apo6965	$CH(OH)CF_3$	Me	H	H	
Apo6966	$CH(OH)CF_3$	Me	H	CH_2OH	
Apo6987	$CH(OH)CF_3$	Me	H	Me	
Apo6762	Me	Me	H	CH_2CF_3	
Apo6825	H	Me	H	CH_2CF_3	
Apo6997	Me	H	H	CH_2CF_3	
Apo6986	CH_2CF_3	Me	H	H	
Apo6990	CH_2CF_3	Me	H	CH_2OH	
Apo6991	CH_2CF_3	Me	H	Me	
Apo6855	H	Me	CH_2CF_3	Me	
Apo6856	H	H	CH_2CF_3	Me	
Apo6719	CF_2H	CH_3	H	H	(II)
Apo6736	CF_2H	CH_3	H	CH_2OH	
Apo6757	CF_2H	CH_3	H	$CH(OH)CH_3$	
Apo6732	CF_2H	CH_2CH_3	H	H	
Apo6756	CF_2H	C-Pr	H	H	

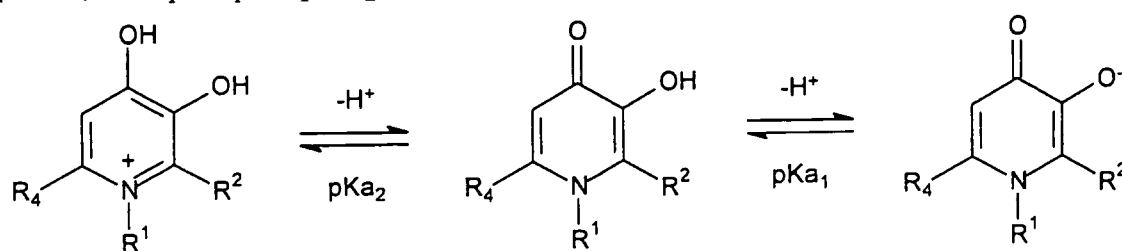
	R ⁴	Y=NR ¹	R ³	R ²	一般結構
Apo6742	CF ₂ H	CH ₃	H	CH ₃	
Apo6727	CF ₂ H	烯丙基	H	H	
Apo6761	CF ₂ H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	
Apo6725	CF ₂ H	CH ₂ -cPr	H	H	
Apo6802	CF ₂ H	CH ₃	H	CH(OH)CF ₃	
Apo6804	CF ₂ H	H	H	H	
Apo6854	H	Me	CH(OH)CF ₃	Me	
Apo6803	H	H	CH(OH)CF ₃	Me	

根據本發明之較佳化合物係為化學上安定，具有 log k_{BMC} 值高於去鐵酮，且在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝劑與 0.01 M 氫氧化鈉溶液中係為安定。

圖 1 係提供說明根據本發明經選擇式 (I) 化合物之物理性質之表。D_{7.4} 為化合物在辛醇與 pH 7.4 磷酸鹽緩衝劑中之分配係數，且為化合物在化學系統中之親脂性之一種度量方式。此參數可用以預測化合物穿透細胞之能力。Escuder-Gilabert 等人之技術 (Escudar-Gilabert, L. 等人，層析期刊 B, 2004, 807, 193-201) 係用以預測藥物穿透越過 BBB。log k_{BMC} 為 BMC (HPLC 之一種特殊類型) 中之層析容量因子 (參考滯留時間) 之對數。31 種參考藥物之層析容量因子 k_{BMC} 與已知實驗上所測得之 log BB 值係經記錄 (圖 2 與 3)。BB 係被稱為血液腦部分配係數，且係被定義為腦部中之藥物份數對血液中之藥物份數。吾人發現 31 種參考藥物之 log BB 值係與 log k_{BMC} 值成正比，並按照數學方程式：log BB = -0.98 + log k_{BMC}，其

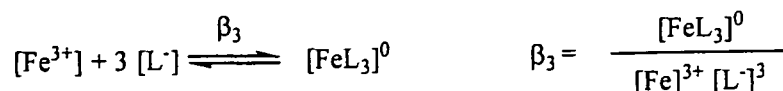
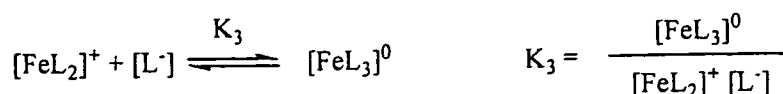
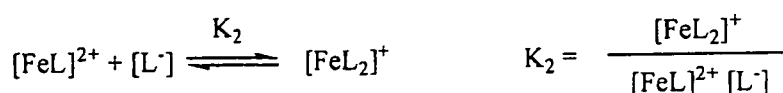
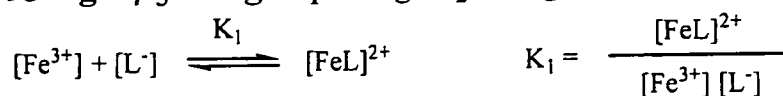
中 $r^2 = 0.72$ 。 r^2 為線性係數，且反映出 $\log BB$ 對著 $\log k_{BMC}$ 之數據吻合之品質。吾人係使用上述方程式以計算本發明化合物之經計算 $\log BB$ 值，作為該化合物之 BBB 穿透性質之估計。已知去鐵酮會穿透 BBB，且具有經計算之 $\log BB$ 值為 -1.05。具有經計算之 $\log BB$ 值 > -1.05 之所有本發明化合物將具有 BBB 穿透性質。雖然不受理論所束縛，但 $\log BB$ 值為 -0.5 係意謂大約 25% 之藥物會穿透 BBB，且進入腦部中 ($\log BB = -0.5$ 係意謂 $BB = 0.32$ [逆 $\log BB$]，且因此為 1 份藥物在腦部中對 3 份藥物在血液中)。

圖 4 係提供說明一系列根據本發明式 (I) 化合物之化學性質之表。 pK_{a1} 與 pK_{a2} 之定義係示於下文：



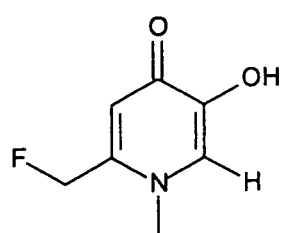
吾人已測得根據本發明式 (I) 化合物之 pK_a 值，且已進一步測得此等化合物之鐵錯合常數。金屬錯合常數係定義於下文：

$$K_1, K_2, K_3 \text{ 及 } \log \beta_3 = \log K_1 + \log K_2 + \log K_3$$

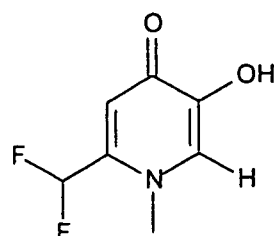


本發明化合物為二齒合配位體與螯合物 Fe(III) 呈 3:1 之比例。因此，有三個錯合常數 K_1 、 K_2 及 K_3 。 β_3 為關於 Fe(III) 之整體錯合常數。使用此等參數，吾人可計算各螯合劑之 pFe^{3+} 。 pFe^{3+} 為在 $1 \times 10^{-6} Fe^{3+}$ 與 $1 \times 10^{-5} M$ 螯合劑之混合物中之 $-\log[Fe^{3+}]$ (自由態未經螯合之鐵離子濃度)。例如，藥物去鐵酮具有 pFe^{3+} 為 20.2，而已發表之化合物 CP502 具有 pFe^{3+} 為 21。已知兩種化學品均極端地有效自身體移除 Fe^{3+} 。雖然不受理論所束縛，但具有 pFe^{3+} 為約 19 及以上之化合物係藉由 FeL_3 之形成，其中 L 為螯合劑，而有效移除鐵。計算顯示 100% 鐵離子係在 pH 值約 7 至約 7.4 下經螯合，且沒有自由態可取用之鐵離子進行氧化還原循環反應以產生自由基。圖 5 顯示一種根據本發明之式 (I) 化合物 Apo6719 之物種形成圖。 pFe^{3+} 為 19.7 係確保化合物在鐵之移除中有效作為鐵螯合劑。x 軸為 pH。y 軸顯示二齒合螯合劑之不同成份之莫耳分率。 FeL_3 係指一個 Fe^{3+} 係被三個分子之配位體 L 結合，該配位體在此圖中為 Apo6719。如圖 5 中所示，在 pH 值約 7 至約 9 下，所有自由態鐵係被螯合劑結合成為 FeL_3 。

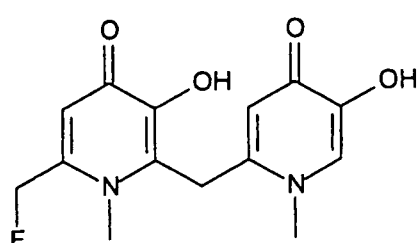
去鐵酮之氟化衍生物之化學安定性係經評估。例如，式 (V) 單氟基衍生物在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝劑與 0.01M 氫氧化鈉中係為不安定。分解之產物為化合物 (VA) 與 (VB)。



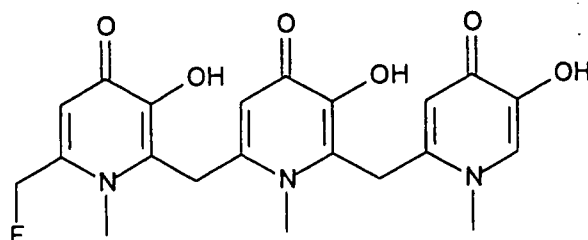
(V)



Apo6719



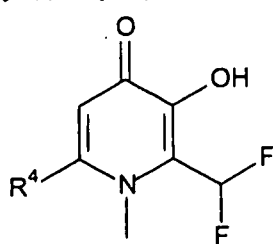
(VA)



(VB)

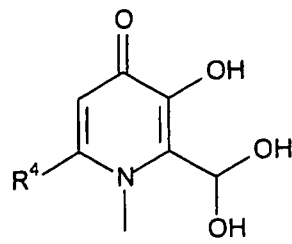
吾人測得二氟衍生物 Apo6719 在類似條件下為安定。

根據本發明之式 (VI) 與 (VII) C2-二氟衍生物在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝劑中與在 0.01M 氫氧化鈉中亦為不安定。化合物 (VI) 係分解而得化合物 (VIA)，其係為以水合醛存在之安定化學化合物。因此，化合物 (VI) 與 (VII) 係個別為對水合醛 (VIA) 與 (VIIA) 之前體藥物。其實用性係為在角色上作為前體藥物，而非作為保持原狀之氟化 3-羥基 -4-吡啶酮衍生物。



(VI) $R^4 = H$

(VII) $R^4 = CH_3$

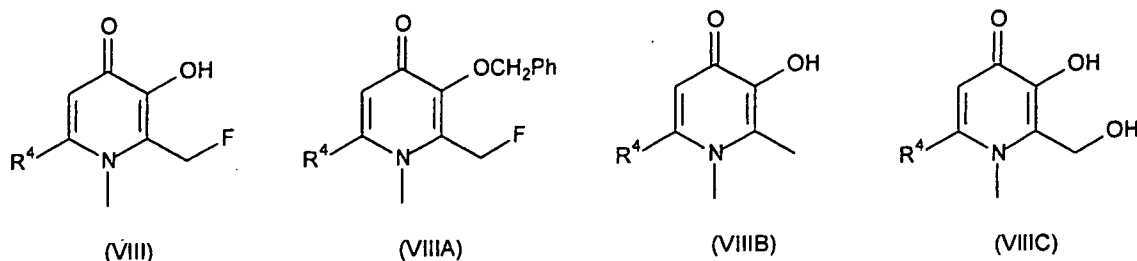


(VIA) $R^4 = H$

(VIIA) $R^4 = CH_3$

2-二氟甲基 -3-羥基 -4-吡啶酮衍生物 (其中氫係經連接至環氮) 之二氟基團以三氟醋酸之水解成醛，可參閱 EP 0 336 369 A1 之實例 75。

吾人亦已製備式 (VIII) 化合物，其中 R^4 為甲基。化合物 (VIII) 可經製備，但催化氫化作用會造成 3-羥基-4-吡啶酮之 C2 取代基上氟化物基團之損失，而得化合物 (VIII B)。化合物 (VIII A) 與 4M 鹽酸之反應係獲得化合物 (VIII C)。



因此，設計具有所需要之參數，譬如化學安定性、可接受之 pFe^{3+} 及比去鐵酮較佳 BBB 穿透性質之去鐵酮氟化類似物，對熟諳此藝者並非顯而易見。

吾人測得根據本發明之式 (I) 化合物，其中 R^4 為 CHF_2 ，在 pH 7.4 緩衝劑、氫氧化鈉、去離子水及甲醇中係為安定。根據本發明之其他式 (I) 化合物，其中 R^2 係選自包括 CF_3CHOH 與 CH_2CH_3 ，在類似條件下係為安定。除了作為前體藥物之化合物 (VI) 與 (VII) 之外，根據本發明之式 (I) 化合物在化學系統中為安定氟化衍生物，具有高 pFe^{3+} 值高於約 19 與高預測之 log BB 值。後者係確保根據本發明之式 (I) 化合物在用藥至哺乳動物時將穿透 BBB。

根據本發明之較佳式 (II) 化合物為以下者，其中 R^1 係選自包括甲基、乙基、烯丙基、環丙基及環丙基甲基； R^2 係選自包括氫、甲基、乙基、 $-CH_2OH$ 及 $CH_3CH(OH)-$ ；且 R^3 為氫。根據本發明之特佳式 (II) 化合物為以下者，其中 R^1 係選自包括甲基與環丙基； R^2 係選自包括氫、甲基及乙基；且 R^3 為

氫。

根據本發明之較佳式(III)化合物為以下者，其中 R^3 為氫， R^4 係選自包括氫與甲基， R^1 係如上文定義，且 R^2 係選自包括 CF_3CH_2 與 $CF_3CH(OH)-$ 。

根據本發明之特佳式(III)化合物為以下者，其中 R^2 係選自包括 CF_3CH_2 與 $CF_3CH(OH)-$ ， R^3 為氫， R^4 係選自包括氫與甲基，且 R^1 為甲基。

根據本發明之較佳式(IV)化合物為以下者，其中 R^2 為 $CF_3CH(OH)-$ ，且 R^3 與 R^4 各為氫。

"藥學上可接受之無毒性鹽"係指本發明化合物之藥學上可接受鹽，其係保有母體化合物之生物學活性，且不在生物學上或在其他方面為不期望的(例如此等鹽為安定的)。兩種類型之鹽可製自本發明化合物：(1)得自在3-羥基-4-吡啶酮骨架中具有3-羥基官能基之式(I)、(II)、(III)、(IIIC)及(IV)化合物之無機與有機鹼之鹽；與(2)酸加成鹽可在本發明式(II)、(III)及(IIIC)化合物之N1-胺官能基上形成。

衍生自無機鹼之藥學上可接受鹽包括鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、亞鐵、鋅、銅、亞錳、鋁、鐵、錳鹽等。特佳者為銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。

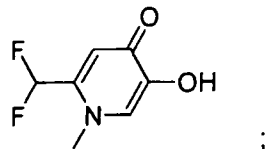
藥學上可接受之酸加成鹽類係以無機酸類譬如鹵基酸類、硫酸、硝酸、磷酸等，及有機酸類譬如甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸等而形成。

"動物"一詞係指人類以及所有其他動物種類，特別是哺乳動物(例如狗、貓、馬、牛、豬等)、爬蟲類、魚、昆蟲

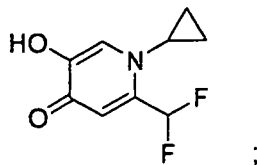
及蠕蟲。

根據本發明之特定最佳化合物為下列：

2-二氟甲基-5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮



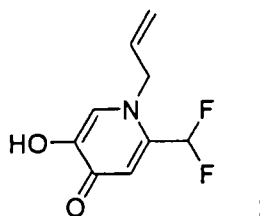
1-環丙基-2-二氟甲基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮



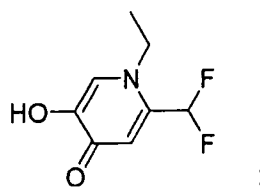
1-環丙基甲基-2-二氟甲基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮



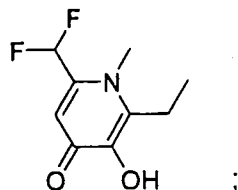
1-烯丙基-2-二氟甲基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮



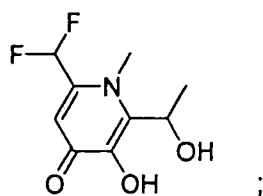
2-二氟甲基-1-乙基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮



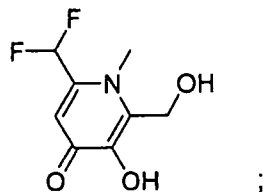
6-二氟甲基-2-乙基-3-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮



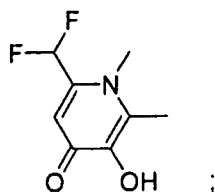
6-二氟甲基-3-羥基-2-(1-羥基-乙基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮



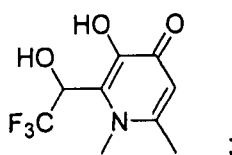
6-二氟甲基-3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮



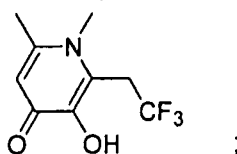
6-二氟甲基-3-羥基-1,2-二甲基-1H-吡啶-4-酮



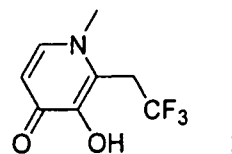
3-羥基-1,6-二甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮



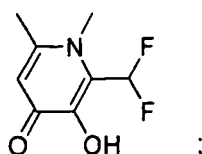
3-羥基-1,6-二甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮



3-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮

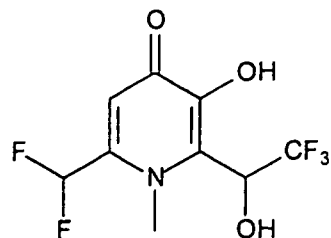


2-二氟甲基-3-羥基-1,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮

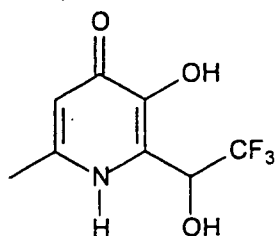


6-二氟甲基-3-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙

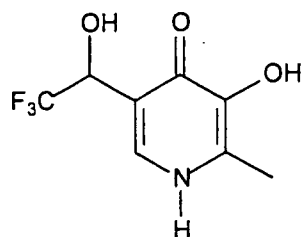
基)-1H-吡啶-4-酮



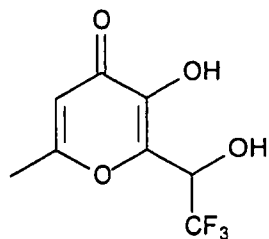
3-羥基-6-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮



3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮

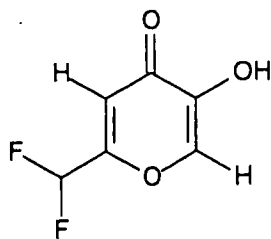


3-羥基-6-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-呋喃-4-酮

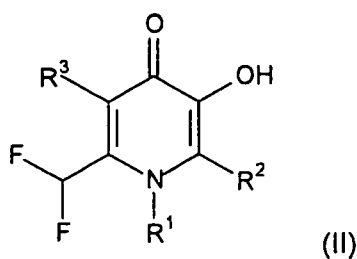


；及

2-二氟甲基-5-羥基-呋喃-4-酮；



根據本發明之另一方面，係提供一種製備式(II)化合物之方法



其中：

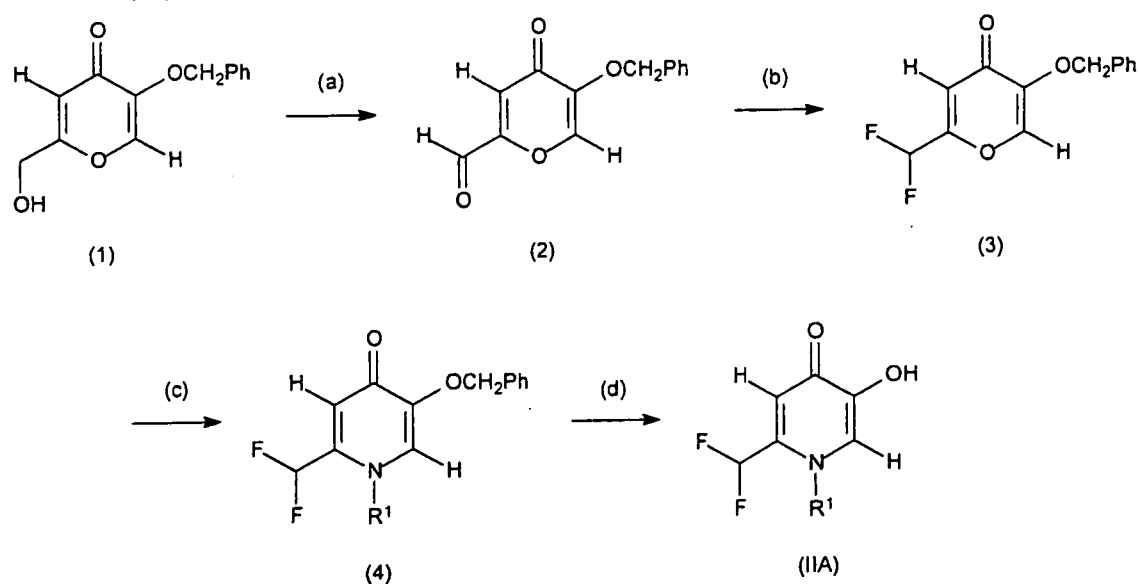
R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基(較佳為 C_1 - C_4 烷基)、環丙基甲基、烯丙基及環丙基；

R^2 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基(較佳為 C_1 - C_4 烷基)及 R^5 CHOH，其中 R^5 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基(較佳為 C_1 - C_3 烷基)及三氟甲基；

R^3 係選自包括甲基、氫及 CF_3 CHOH；且

其中此方法係包括下述製法：

製法(A)，其包括下列步驟：



(a) 化合物(1)以氧化劑之氧化作用，該氧化劑選自包括 TEMPO、溴酸鉀、次氯酸鈉及三氧化硫吡啶複合物，獲得化合物(2)；

(b) 使得自步驟(a)之化合物(2)與 DAST 反應，獲得化

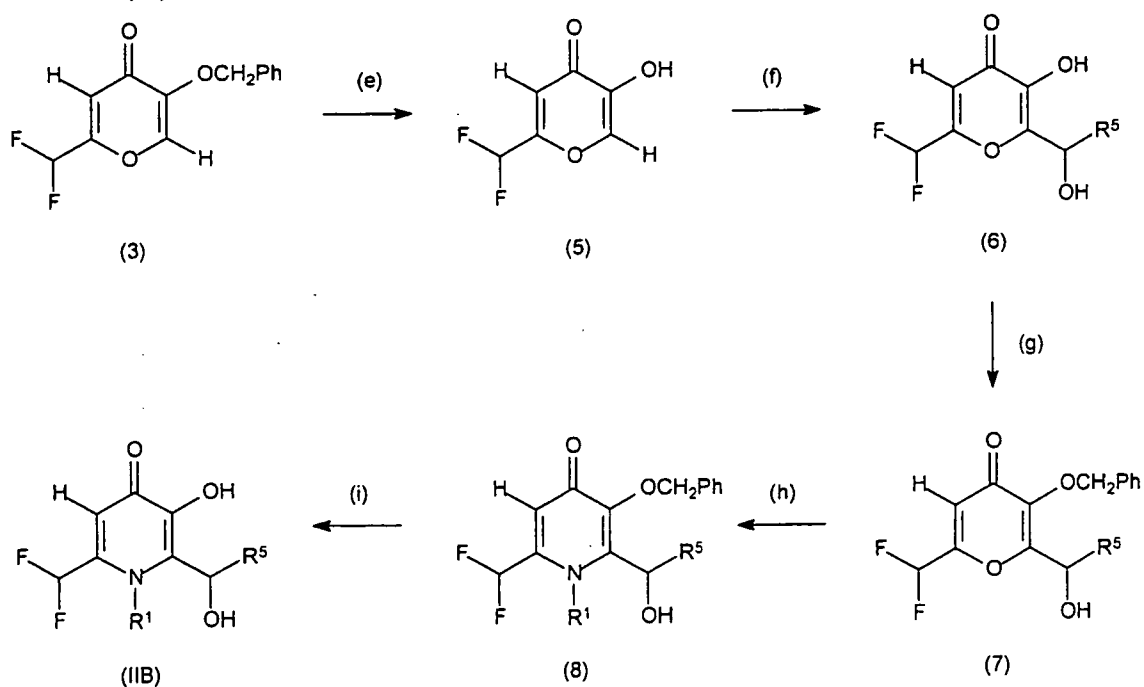
合物(3)；

(c) 使化合物(3)與式 R^1NH_2 之胺反應，其中 R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基(較佳為 C_1 - C_4 烷基)、烯丙基、環丙基及環丙基甲基，獲得化合物(4)，其中 R^1 係如 R^1NH_2 中所定義；及

(d) 化合物(4)以鈀/炭之氫化作用，獲得式(IIA)化合物(當 R^2 與 R^3 各為氫時，為式(II)化合物)，其附帶條件是，當化合物(4)中之 R^1 為烯丙基時，係使用三溴化硼代替催化氫化作用；

或

製法(B)，其係包括下列步驟：



(e) 得自製法(A)步驟(b)之化合物以 BBr_3 之脫苄基化作用，獲得化合物(5)；

(f) 使化合物(5)與脂族醛 R^5CHO 反應，其中 R^5 係選自包括氫與 C_1 - C_6 烷基(較佳為 C_1 - C_3 烷基)，獲得

化合物(6)，其中 R^5 係如上文定義；

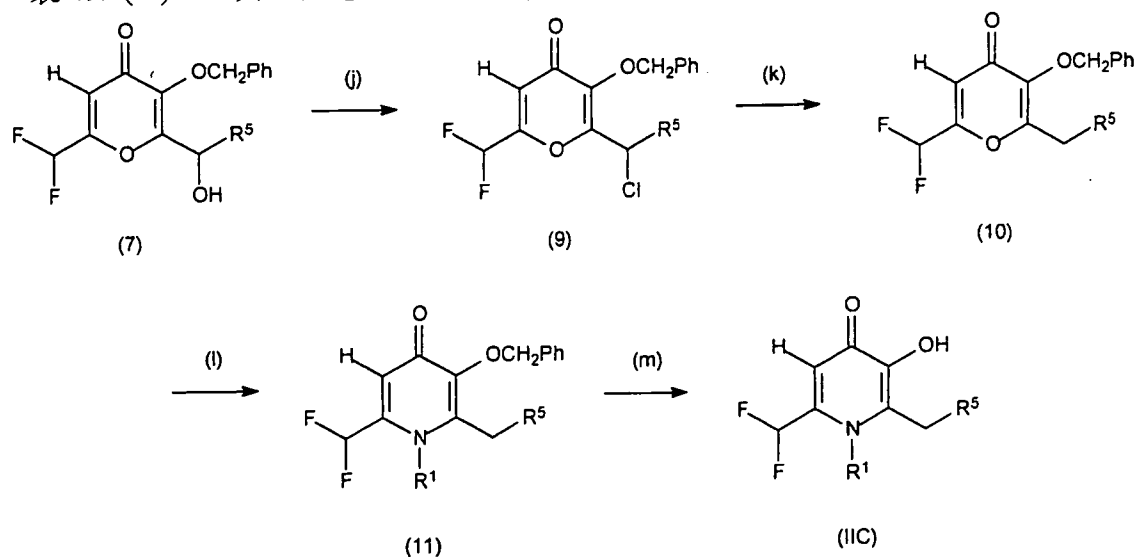
(g) 使化合物(6)與溴化苄及氫氧化鈉反應，獲得化合物(7)，其中 R^5 係如上文定義；

(h) 使化合物(7)與式 R^1NH_2 之胺反應，其中 R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基(較佳為 C_1 - C_4 烷基)、烯丙基、環丙基及環丙基甲基，獲得化合物(8)，其中 R^1 係如 R^1NH_2 中所定義；及

(i) 化合物(8)以鈹/炭之氫化作用，獲得式(IIB)化合物(當 R^2 為 R^5CHOH 時，為式(II)化合物)，其附帶條件是 R^1 不為烯丙基；

或

製法(C)，其係包括下列步驟：



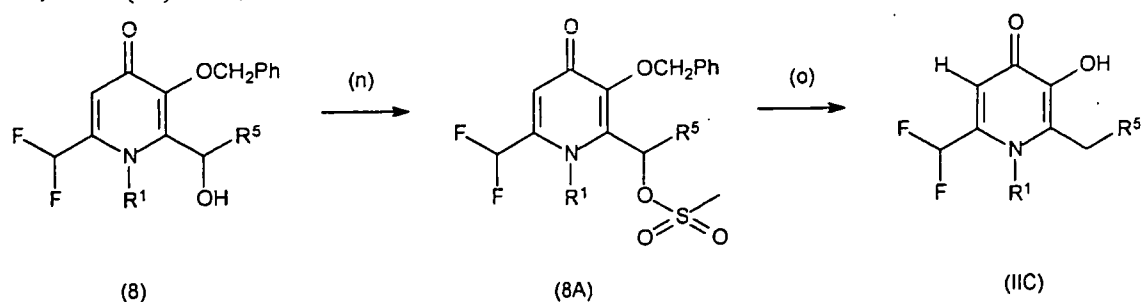
(j) 使得自製法(B)步驟(g)之化合物(7)與二氯化亞硫醯反應，獲得氯化物(9)，其中 R^5 係如上文定義；

(k) 當場製自步驟(j)而未經單離之化合物(9)，以鋅在鹽酸中之還原作用，獲得化合物(10)；

- (l) 使得自步驟(k)之化合物(10)與式 R^1NH_2 之胺反應，其中 R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基(較佳為 C_1 - C_4 烷基)、烯丙基、環丙基及環丙基甲基，獲得化合物(11)，其中 R^1 係如 R^1NH_2 中所定義；及
- (m) 得自步驟(l)之化合物(11)以鈹/炭之氫化作用，獲得式(IIC)化合物(當 R^2 為 CH_2R^5 時，為式(II)化合物)，其附帶條件是 R^1 不為烯丙基；

或

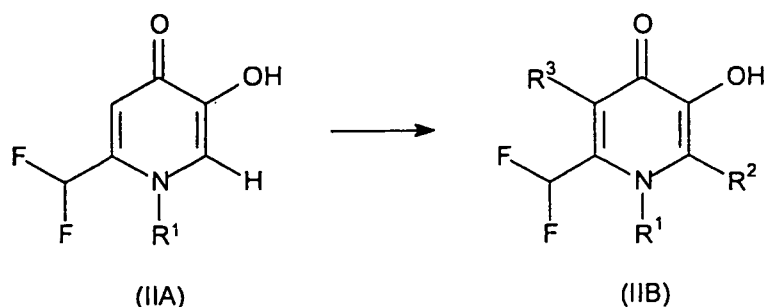
製法(D)，其係包括下列步驟：



- (n) 使得自製法(B)步驟(h)之化合物(8)，其中 R^5 為氫，與三乙胺及氯化甲烷磺醯反應，獲得化合物(8A)；與
- (o) 化合物(8A)以鈹/炭之氫化作用，獲得式(IIC)化合物(當 R^2 為 CH_2R^5 時，為式(II)化合物)，其中 R^5 為氫，且其附帶條件是 R^1 不為烯丙基；

或

製法(E)，其係包括下列步驟：



使式 (IIA) 化合物與 $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{OH}$ ，於碳酸鉀存在下，在約 100°C 至約 130°C 之溫度下反應，獲得式 (IIB) 化合物，其中 R^3 為氫，且 R^2 為 R^5CHOH ，其中 R^5 為三氟甲基。

於製法 (A) 步驟 (a) 中，化合物 (1) 係以 TEMPO 與次氯酸鈉氧化，而得醛 (2)。雖然可使用其他氧化劑，譬如 Swern 氧化作用，但氧化作用之較佳方法為 TEMPO 氧化作用，因為沒有硫副產物，且次氯酸鈉易於取得。(2) 與 DAST (Et_2NSF_3) 之反應係使醛 (2) 轉化成 C2-二氟甲基衍生物 (3)，其係接著進行 R^1NH_2 之胺插入，而得經保護之 3-羥基-4-吡啶酮 (4)，於惰性溶劑中，譬如二甲基甲醯胺或乙醇。化合物 (4) 係在乙醇或甲醇中，以鈀/炭氫化，而得式 (IIA) 化合物。當化合物 (4) 中之 R^1 = 烯丙基時，該 O-苄基係經由以三溴化硼代替催化氫化作用處理而被移除，以避免烯丙基上雙鍵之還原。

於製法 (B) 中，化合物 (3) 係作為起始物質使用。催化氫化作用係獲得 3-羥基衍生物 (5)，其係與脂族醛 R^5CHO 反應，而得化合物 (6)。化合物 (6) 之直接轉化成式 (IIB) 化合物不可能經由 R^1NH_2 之胺插入。而是，化合物 (6) 係於步驟 (g) 中以氫氧化鈉與溴化苄再一次保護，而得化合物 (7)。化合物 (7) 係進行胺插入，而得化合物 (8)，其可藉催化性氫化，以鈀/炭轉化成式 (IIB) 化合物。

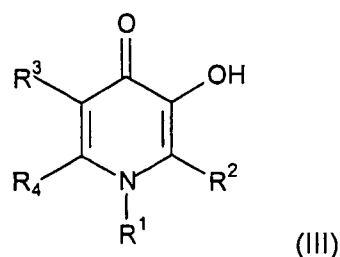
於製法(C)中，化合物(7)係以二氯化亞硫醯處理，而當場獲得化合物(9)。未經單離，以鹽酸之鋅金屬還原作用係產生化合物(10)。以 R^1NH_2 之胺插入係獲得化合物(11)，且催化氫化作用產生式(IIC)化合物。

於製法(D)中，化合物(8)係與三乙胺及氯化甲烷磺醯反應，獲得化合物(8A)。未經單離，化合物(8A)係在鈦/炭上，於醋酸存在下氫化，而得式(IIC)化合物。

於製法(E)中，式(IIA)化合物係與 $CF_3CHOH(OCH_3)$ ，於碳酸鉀存在下，在約 $100^\circ C$ 至約 $130^\circ C$ 之溫度下，於密封管中反應，獲得式(IIB)化合物，其中 R^3 為氫，且 R^2 為 R^5CHOH ，其中 R^5 為三氟甲基。

於製法(B)步驟(i)中，氫化作用將使化合物(8)，其中 R^1 為烯丙基，轉化成式(IIB)化合物，其中 R^1 為丙基。於製法(C)步驟(m)中，氫化作用將使化合物(11)，其中 R^1 為烯丙基，轉化成式(IIC)化合物，其中 R^1 為丙基。於製法(D)步驟(o)中，氫化作用將使化合物(8A)，其中 R^1 為烯丙基，轉化成式(IIC)化合物，其中 R^1 為丙基。

根據本發明之另一方面，係提供一種製備式(III)化合物之方法



其中：

R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_4 烷基、烯丙基、環丙基及環丙基甲

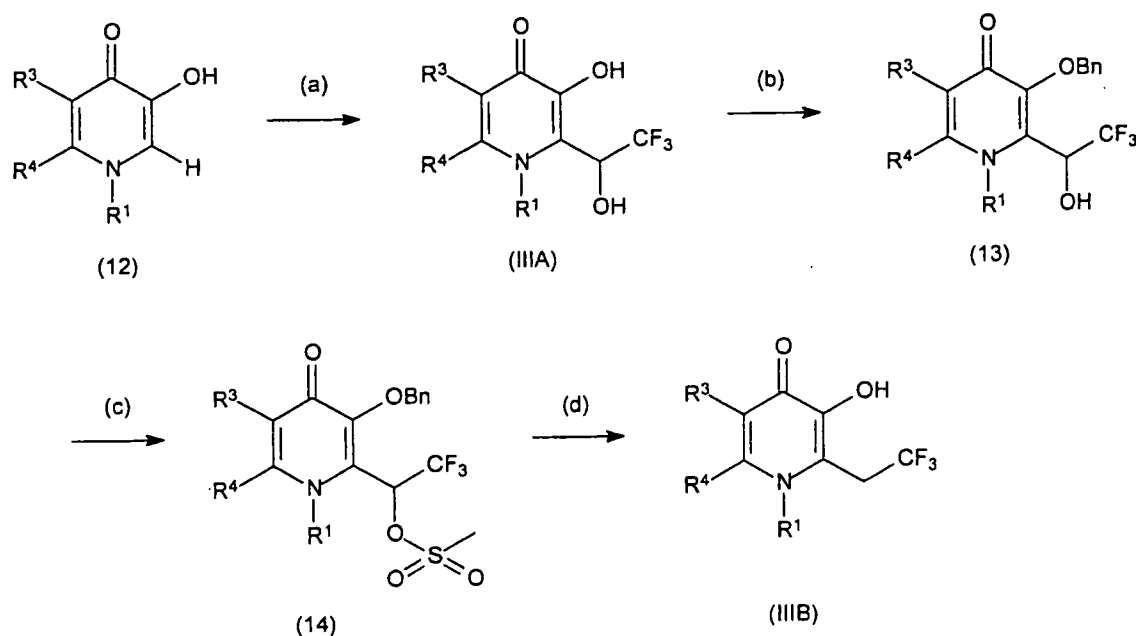
基；

R^4 係選自包括甲基與氫；

R^3 係選自包括甲基與氫；

R^2 係選自包括 CF_2 、 CF_3CHOH 及 CF_3CH_2 ；且

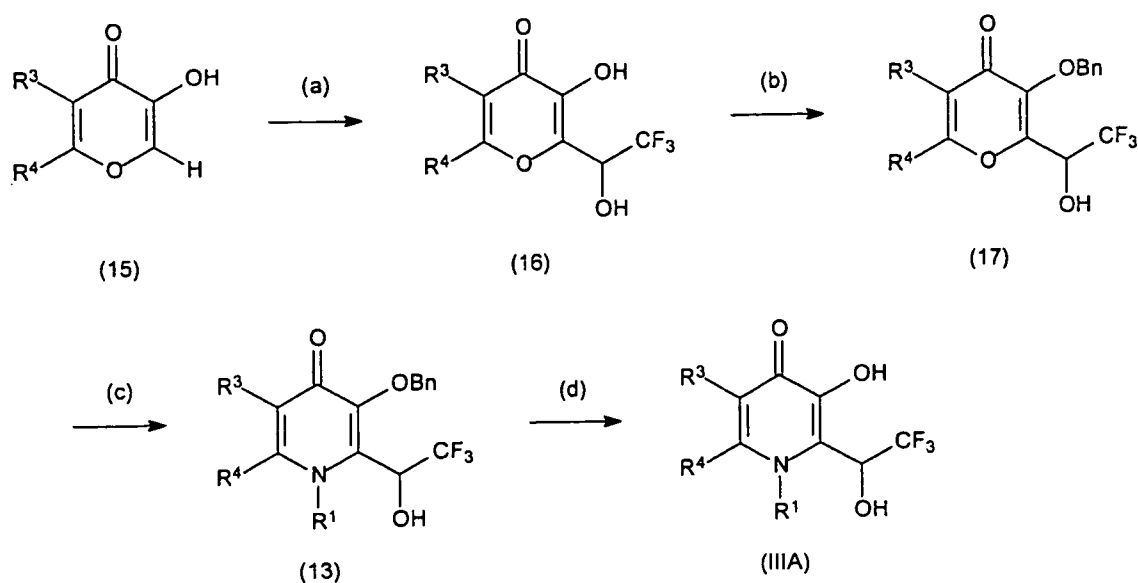
其中此方法係包括下列步驟：



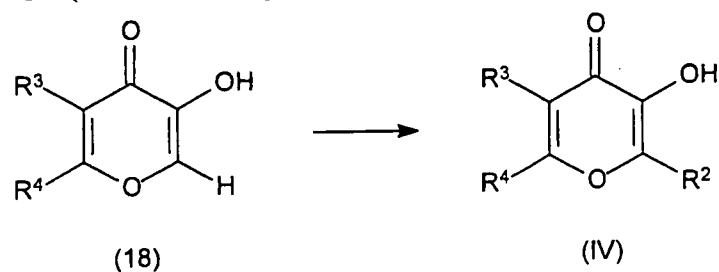
- 化合物 (12) 與 $CF_3CH(OCH_3)OH$ 之反應，獲得式 (IIIA) 化合物 (式 (III) 化合物，其中 R^2 為 $CF_3CH(OH)$)；
- 使得自步驟 (a) 之式 (IIIA) 產物與溴化苄及氫氧化鈉反應，獲得化合物 (13)，其中 R^3 、 R^4 及 R^1 均如上文定義；
- 以氯化甲烷磺醯與三乙胺，使化合物 (13) 轉化成甲烷磺酸酯 (14)，其中 R^1 、 R^3 及 R^4 均如上文定義；及
- 化合物 (14) 於鈀/炭存在下之氫化作用，獲得式 (IIIB) 化合物 (式 (III) 化合物，其中 R^1 係選自包括 C_1 - C_4 烷基、環丙基及環丙基甲基； R^4 係選自包

括甲基與氫； R^3 為氫；且 R^2 為 CF_3CH_2 ），其附帶條件是 R^1 不為烯丙基。

3-羥基-4-吡啶酮(12)係與 $CF_3CH(OH)OCH_3$ 及碳酸鉀反應，獲得式(IIIA)化合物。應注意的是，化合物(12)與脂族醛之反應，以直接獲得式(IIIA)化合物，係為文獻上未知。在傳統途徑中，醛反應係以3-羥基-4-哌喃酮(15)進行，而得化合物(16)，接著為化合物(16)之O-苄基化作用，而得化合物(17)。化合物(17)以 R^1NH_2 之胺插入於正常情況下係獲得經保護之衍生物(13)，然後使其氫化，而得式(IIIA)化合物。吾人已測得化合物(17)不會立即進行胺插入以良好產率獲得化合物(13)。因此，本發明係提供化合物(IIIA)之新穎與直接合成，自化合物(12)使用單步驟反應。化合物IIIA係於步驟(b)中以溴化苄與氫氧化鈉保護，而得化合物(14)。化合物(14)係以氯化甲烷磺醯與三乙胺被轉化成甲烷磺酸酯(15)。以鈀/炭之催化氫化作用係產生式(IIIB)化合物。在上述步驟(b)中，氫化作用將使化合物(14)，其中 R^1 為烯丙基，轉化成式(IIIB)化合物，其中 R^1 為丙基。



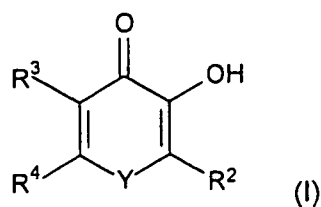
根據本發明之另一方面，係提供一種製備式(IV)化合物之方法，其中Y為O； R^3 係選自包括氫與甲基； R^4 係選自包括氫與 C_1 - C_6 烷基(較佳為 C_1 - C_4 烷基)；且 R^2 為 CF_3CHOH ，



其中此製法係包括使化合物(18)，其中 R^4 係選自包括氫與 C_1 - C_6 烷基(較佳為 C_1 - C_4 烷基)，且 R^3 係選自包括氫與甲基，與 $CF_3CH(OH)OCH_3$ ，於碳酸鉀存在下反應。

式(IV)化合物之合成係說明於下文實例12中。

根據本發明之另一方面，係提供一種製備式(I)化合物之方法，



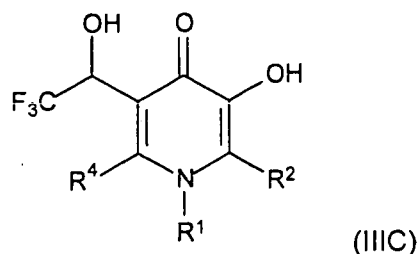
其中Y為O， R^3 為氫， R^2 為氫，且 R^4 為 CHF_2 ，該化合物為2-

二氟甲基-5-羥基-哌喃-4-酮，且其中此製法係包括下列步驟：

- (a) 使麴酸與氫氧化鈉及溴化苄反應，獲得5-苄氧基-2-羥甲基-哌喃-4-酮；
- (b) 使得自步驟(a)之化合物以TEMPO、次氯酸鈉及溴酸鉀，或以三氧化硫吡啶複合物氧化，獲得5-苄氧基-4-酮基-4H-哌喃-2-羧甲醛；
- (c) 使得自步驟(b)之化合物與DAST反應，獲得5-苄氧基-2-二氟甲基-哌喃-4-酮；及
- (d) 使得自步驟(c)之化合物與三溴化硼反應，獲得2-二氟甲基-5-羥基-哌喃-4-酮。

如上文所討論之2-二氟甲基-5-羥基-哌喃-4-酮之合成係說明於下文實例4中。

根據本發明之另一方面，係提供一種製備式(IIIC)化合物之方法

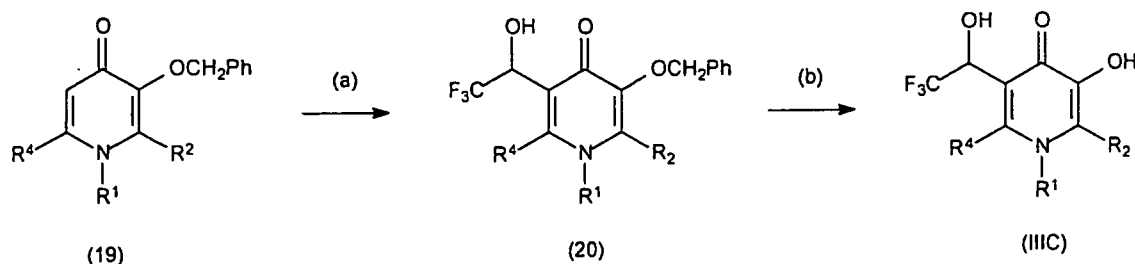


其中R¹係選自包括氫、C₁-C₆烷基(較佳為C₁-C₄烷基)、烯丙基、環丙基及環丙基甲基；

R²係選自包括氫與C₁-C₆烷基(較佳為C₁-C₄烷基)，其附帶條件是，當R⁴為氫時，R²不為氫；及

R⁴係選自包括氫與甲基；且

其中此方法係包括下列步驟：



(a) 化合物 (19) 與 $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{OH}$ 之反應，獲得化合物 (20)；與

(b) 化合物 (20) 於鈀/炭存在下之氫化作用，獲得式 (IIIC) 化合物，其附帶條件是 R^1 不為烯丙基。

化合物 (19) 係與 $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{OH}$ ，於碳酸鉀存在下，在約 100°C 至約 130°C 之溫度下，於密封管中反應，獲得化合物 (20)。以鈀/炭之催化氫化作用係產生式 (IIIC) 化合物。

式 (IIIC) 化合物之合成，其中 R^2 為甲基，且 R^4 為氫，係說明於下文實例 19 中。

由於鹼性胺氮之存在，故某些本發明化合物可被轉化成其相應之藥學上可接受之酸加成鹽類。此等化合物可經由以化學計量過量之適當有機或無機酸，例如磷酸、丙酮酸、鹽酸或硫酸等，進行處理而從自由態鹼形式被轉化成各種酸加成鹽。典型上，係使自由態鹼溶於極性有機溶劑中，譬如對-二氧陸園或二甲氧基乙烷，並將酸添加至其上。溫度係被保持約 0°C 至約 50°C 。所形成之酸加成鹽係自發性地沉澱，或可以較低極性溶劑自溶液沉澱析出。此等酸加成鹽可被分解成其相應之自由態鹼，其方式是以化學計量之適當鹼處理，譬如碳酸鉀或氫氧化鈉，典型上係於水性溶

劑存在下，並在約 0°C 至約 50°C 之溫度下。自由態鹼形式係藉習用方式單離，譬如以有機溶劑萃取。本發明化合物之酸加成鹽可經由利用鹽之差別溶解度、酸類之揮發性或酸度，或經由以適當裝填之離子交換樹脂處理而被交換。例如，交換係經由式 (I) 化合物之鹽與稍微化學計量過量酸之反應而達成，該酸係具有比起始鹽之酸成份較低之 pKa。此係在約 0°C 至被使用溶劑之約沸點之溫度下進行。

對於上文所指稱疾病及/或病症之治療，本發明化合物可以經口方式或非經腸方式使用於含有習用無毒性藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之配方中。於本文中使用的非經腸一詞，包括皮下注射或灌注技術。除了治療溫血動物譬如老鼠、大白鼠、馬、牛、綿羊、狗、貓等之外，本發明化合物於人類治療上係有效。

對於組合物，可使用習用無毒性固體載劑，包括例如醫藥級之甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石粉、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂等。如上文定義之活性化合物可被調配成液體藥學上可投予之組合物，且可例如經由使如上文定義之活性化合物與選用藥學上佐劑在載劑中混合、溶解、分散等而製成，該載劑例如水、鹽水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等，於是形成溶液或懸浮液。若需要則欲被投予之醫藥組合物亦可含有少量之無毒性輔助物質，譬如潤濕或乳化劑等，例如醋酸鈉、單月桂酸花楸聚糖酯、三乙醇胺醋酸鈉、三乙醇胺油酸鹽等。製備此種劑型之實際方法係為熟諳此藝者所已知或將為其所明瞭：例

如參閱 Remington：製藥科學與實務，第21版，2006，第5部份，醫藥製造，第37, 39, 41-47及50章，第702-719, 745-775, 802-938及1000-1017頁(從前稱為 Remington 氏醫藥科學)，David B. Troy (編著)，Lipincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland。

欲被投予之組合物或配方無論如何係含有一數量之活性化合物，其量可有效減輕被治療病患之病徵。

含有活性成份之醫藥組合物可呈適合口服使用之形式，例如作成片劑、錠劑、糖錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳化液、硬與軟膠囊或糖漿或酏劑。欲供口服使用之組合物，可根據此項技藝中已知用於製造醫藥組合物之任何方法製成，且此種組合物含有一或多種作用劑，選自包括增甜劑、矯味劑、著色劑及防腐劑，以提供藥學上優雅且美味之製劑。

片劑含有活性成份，與適用於製造片劑之無毒性藥學上可接受之賦形劑混合。賦形劑可為例如惰性稀釋劑，譬如磷酸鈣或磷酸鈉；粒化與崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠，及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。片劑可藉已知技術塗覆，以延遲在胃腸道中之崩解與吸收，且據此提供持續作用，歷經一段長時間。

供口服使用之配方亦可呈現為硬明膠膠囊，其中活性成份係與惰性固體稀釋劑例如磷酸鈣或高嶺土混合，或作成軟明膠膠囊，其中活性成份係與水或油媒質例如花生油、液態石蠟或橄欖油混合。

含水懸浮液含有活性物質，與適用於製造含水懸浮液之賦形劑混合。此種賦形劑為懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烷基四氫吡咯酮、膠質及阿拉伯膠；分散或潤濕劑可為天然生成之磷酸鹽，例如卵磷脂，或氧化烯與脂肪酸類之縮合產物，例如聚氧化乙烯硬脂酸酯，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七氧化乙烯鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之部份酯類之縮合產物，例如聚乙烷單油酸花楸聚糖酯。含水懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對-羥基-苯甲酸乙酯或正-丙酯，一或多種著色劑，譬如蔗糖或糖精。油性懸浮液可經由使活性成份懸浮於植物油例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油中，或於礦油譬如液態石蠟中調配而成。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加增甜劑，譬如上文所提出者，與矯味劑，以提供美味口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑譬如抗壞血酸而被保存著。

適用於藉由添加水以製備含水懸浮液之可分散粉末與顆粒係提供活性成份，與分散或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑混合。適當分散或潤濕劑及懸浮劑之實例為已於上文提及者。其他賦形劑，例如增甜、矯味及著色劑，亦可存在。

本發明之醫藥組合物亦可呈油在水中型乳化液形式。油相可為植物油，例如橄欖油或花生油，或礦油，例如液態石蠟，或此等之混合物。適當乳化劑可為天然生成之磷酸

鹽，衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之酯類，例如單油酸花楸聚糖酯，及該部份酯與環氧乙烷之縮合產物，例如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。此等乳化液亦可含有增甜與矯味劑。

糖漿與酞劑可以增甜劑調配，例如甘油、丙二醇、花楸醇或蔗糖。此種配方亦可含有和潤劑、防腐劑、矯味劑及著色劑。醫藥組合物可根據此項技藝中已知之方法，使用已於上文提及之適當分散或潤濕劑與懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液或懸浮液，在無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，例如在1,3-丁二醇中作成溶液。其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成單-或二酸甘油酯。此外，脂肪酸類，譬如油酸，已發現可用於可注射劑之製備上。

一般而言，非經腸投藥之特徵為注射，無論是以皮下方式、肌內方式或靜脈內方式。可注射劑可以習用形式製成，在注射之前於液體中無論是作成液體溶液或懸浮液，或作成乳化液。適當賦形劑為例如水、鹽水、右旋糖、甘油、乙醇或其類似物。此外，若需要則欲被投予之醫藥組合物亦可含有少量無毒性輔助物質，譬如潤濕或乳化劑、pH緩衝劑等，例如醋酸鈉、單月桂酸花楸聚糖酯、三乙醇胺油酸鹽等。

可與載劑物質合併以產生單一劑型之本發明活性成份之

量，係依待治療之宿主，及人類之特定投藥模式而改變，可含有約0.5毫克至約5毫克之活性劑，與適當量之載劑物質摻配，該載劑物質可從全部組合物之約5%改變至約95%。單位劑量單位形式通常含有約1毫克至約500毫克之本發明活性成份。

但是，應明瞭的是，對任何特定病患之特定劑量程度係依多種因素而定，包括所採用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀態、性別、飲食、投藥時間、藥物組合及接受治療之特定疾病之嚴重性。

活體內藥物動力學(PK)與血液腦部障壁(BBB)研究係在雄性史泊格多利(Sprague-Dawley)大白鼠中，使用卡匣式服藥進行。卡匣式服藥之主題已由 Manitpisitkul, P. 與 White, R. E. (2004年8月), 藥物發現, 第9卷, 第15期, 第652-658頁作回顧。投藥模式係經過尾靜脈注射。其結果係摘述於下表中：

化合物	AUC 腦部* (微克- 小時/毫升)	AUC 血漿* (微克- 小時/毫升)	AUC 腦部 /AUC 血漿	K α (1/小時)	K β (1/小時)	t $_{1/2}$ α (小時)	t $_{1/2}$ β (小時)	在5分鐘 下之腦部/ 血漿比例
去鐵酮	0.86	1.08	0.79	1.36	0.215	0.51	3.22	0.45
Apo6825	2.73	4.52	0.60	0.68	0.133	1.02	5.21	0.46
Apo6855	0.58	0.89	0.65	2.37	0.136	0.29	5.10	0.50

*對2毫克/公斤劑量進行正規化

Apo6825為式I化合物(組群(vi))，其中R³為氫，R⁴為氫，R²為CH₂CF₃，Y為NR¹，且R¹為甲基。

Apo6855為式I化合物(組群(vi))，其中R³為CH₂CF₃，R⁴為氫，R²為甲基，Y為NR¹，且R¹為甲基。

去鐵酮為3-羥基-1,2-二甲基-1H-吡啶-4-酮，且在卡匣式服

藥研究中係作為參考物使用。Apo6825係達成比去鐵酮(AUC = 0.86 微克-小時/毫升)顯著較高之腦部曝露(AUC = 2.73 微克-小時/毫升)。此外，發現Apo6825之固有 $t_{1/2}$ α 值之兩倍改良(1.02 小時)，勝過去鐵酮(0.51 小時)。

本發明較佳具體實施例之進一步細節係說明於下述實例中，應明瞭其對於隨文所附之請求項為非限制性。

【實施方式】

實例 1

5-苄氧基-2-羥甲基-哌喃-4-酮之製備

將 10M NaOH 溶液(110 毫升，1.10 莫耳)添加至麴酸(142.1 克，1.00 莫耳)在甲醇(1 升)中之懸浮液內，在室溫下以機械攪拌。添加溴化苄(137.0 毫升，1.15 莫耳)，且將所形成之透明黃色溶液使用加熱罩回流 3 小時。反應之進展係藉 TLC，使用 CH_2Cl_2 與 MeOH (9/1，v/v)之混合物作為溶離劑，及藉 HPLC (方法 1)監測。於真空下使用迴轉式蒸發器移除大部份 MeOH，並分離濃密固體。藉抽氣過濾收集固體，且將濾液放在一旁，以供進一步萃取。

將固體在水(2 升)與丙酮(200 毫升)之混合物中配成漿液，然後藉抽氣過濾收集，並於真空下，在烘箱中，於 40°C 下過夜乾燥至恒重。此第一份收取之白色固體產物之重量為 150.0 克。

以水(300 毫升)稀釋上述放在一旁之濾液。將其以 CH_2Cl_2 (3 x 500 毫升)萃取。使合併之有機離份以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得固體。將固體在水(200 毫升)與

丙酮(20 毫升)中配成漿液，然後收集，並如上文關於第一份收取產物所述進行乾燥。此第二份收取之白色固體產物之重量為 22.0 克。合併兩份收取產物，獲得總產率為 74%。此物質之純度(吸收峰面積百分比： $>95\%$)係藉 HPLC 方法 1 分析：管柱：XTerra MS C18；5 微米，4.6 x 250 毫米；流動相：A = 水相：8 mM Tris, 4 mM EDTA, pH 7.4；B = 有機相： CH_3CN ；梯度液：%B：0 分鐘 -5%，15 分鐘 -55%，15 至 25 分鐘 -55%，25 至 30 分鐘 -5%；流率：1 毫升/分鐘； λ ：254、280、320、450 毫微米；RT = 滯留時間，示於實驗中適當處。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ (ppm)：8.18 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 5.70 (t, $J = 6.0$ Hz 1H, OH), 4.95 (s, 2H, CH_2 Ph), 4.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2 OH).

實例 2

5-苄氧基-4-酮基-4H-哌喃-2-羧甲醛之製備

方法 1 - TEMPO 氧化作用：將固體 NaHCO_3 (96.0 克，1.21 莫耳)與去離子水(125 毫升)添加至 5-苄氧基-2-羥甲基-哌喃-4-酮(40.0 克，0.17 莫耳)在 CH_2Cl_2 (550 毫升)與去離子水(200 毫升)中之混合物內。使混合物於冰鹽浴中冷卻至約 0°C 。然後連續添加 KBrO_3 (4.00 克，24.1 毫莫耳)、 $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (2.20 克，6.90 毫莫耳)及 TEMPO (0.54 克，3.44 毫莫耳)。於所形成之不均勻混合物中，在 0°C 下，於 5-7 分鐘內，添加 1.59M NaOCl 溶液(140 毫升，1.3 當量)。在添加 NaOCl 期間，反應混合物變成橘色，接著為鮮明黃色。將混合物再攪拌 1-2 分鐘，然後，藉抽氣過濾濾出固體。將濾液置於分液漏斗中，並收

集有機離份，及以硫酸鈉脫水乾燥。如上文所述，粗製混合物藉 HPLC 方法 1 ($\lambda = 280$ 毫微米) 之分析，係顯示過度氧化之產物(5-苄氧基-4-酮基-4H-吡喃-2-羧酸，吸收峰面積百分比：6%，RT = 9.42 分鐘)、所要之產物(5-苄氧基-4-酮基-4H-吡喃-2-羧甲醛，吸收峰面積百分比為 85%，且其 RT 為 11.34 分鐘)及起始物質(5-苄氧基-2-羥甲基-吡喃-4-酮，吸收峰面積百分比為 8%，且其 RT 為 12.18 分鐘)之存在。

過濾有機離份，並使用迴轉式蒸發器使體積降至約 60 毫升。將混合物置於濕填充矽膠管柱之頂部上，並以醋酸乙酯溶離。合併含有產物之溶離份。於迴轉式蒸發器上濃縮(體積減少)時，分離出產物，為固體。藉抽氣過濾收集固體，提供第一份收取產物(10 克，在真空下乾燥後)。收集濾液，並在真空下減少溶劑之體積。藉過濾收集已沉澱之固體，獲得第二份收取產物(5 克，在真空下乾燥後)。合併收取產物，提供 38% 產率之標題化合物。此物質之純度(吸收峰面積百分比為 97.4%)係藉由如上述之 HPLC 方法 1 分析。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ (ppm): 9.64 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 5.01 (s, 2H, CH_2 Ph).

方法 2：三氧化硫吡啶複合物氧化作用：使 5-苄氧基-2-羥甲基-吡喃-4-酮(30.0 克，0.129 莫耳)在 CHCl_3 (500 毫升)與 CH_2Cl_2 (100 毫升)中之懸浮液於冰鹽浴中冷卻至約 0°C 。添加 DMSO (150 毫升)與 Et_3N (105 毫升，0.752 莫耳)，獲得透明黃色溶液。當溫度達到低於 0°C 時，將混合物攪拌約 30 分鐘。接著，分次添加三氧化硫吡啶經粉碎粉末(105 克，0.660 莫耳)。

耳)，歷經30分鐘。當反應溫度標示低於0°C時，未發現顯著放熱。反應之進展係藉TLC監測，使用己烷與醋酸乙酯(1/1，v/v)之混合物作為溶離劑。1小時後，移除冷卻浴，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。以CH₂Cl₂(200毫升)稀釋反應混合物，然後，以5%檸檬酸溶液(150毫升)使反應淬滅。將有機離份以100毫升檸檬酸溶液再一次洗滌。將各含水酸性離份以CH₂Cl₂(2 x 100毫升)逆萃取，且合併全部有機離份，以硫酸鈉脫水乾燥，且按上文方法1中所述純化。因此，獲得13.4克(45%)所要之化合物，且其¹H NMR係類似上文方法1中所述者。

實例3

5-苄氧基-2-二氟甲基-哌喃-4-酮之製備

於5-苄氧基-4-酮基-4H-哌喃-2-羧甲醛(10.0克，43.4毫莫耳)在CH₂Cl₂(125毫升)中之透明溶液內，在室溫下逐滴添加DAST(8.40克，52.1毫莫耳)。於添加後不久，反應混合物使用己烷與醋酸乙酯(4/1，v/v)混合物作為溶離劑之TLC分析係顯示起始物質之消耗。以CH₂Cl₂(80毫升)稀釋反應混合物，並藉由緩慢添加10% NaHCO₃溶液(80毫升)使反應淬滅。添加另一份CH₂Cl₂(125毫升)，並將混合物留置攪拌約20分鐘。收集有機離份，且以CH₂Cl₂(80毫升)萃取水層。使合併之有機離份以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並使用迴轉式蒸發器使體積減少至約30毫升。將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，使用己烷與醋酸乙酯(4/1，v/v)之混合物作為溶離劑，獲得標題化合物(5.02克，46%產率)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO-D₆) δ (ppm): 8.40 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 6.96 (t, J = 52.6 Hz, 1H, CF₂H), 6.77 (s, 1H), 4.98 (s, 2H, CH₂ Ph).

實例 4

2-二氟甲基-5-羥基-哌喃-4-酮之製備

於 5-苄氧基-2-二氟甲基-哌喃-4-酮 (252 毫克, 1 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (4 毫升) 中之經冰-鹽冷卻透明溶液內, 逐滴添加 1.0M BBr₃ 在 CH₂Cl₂ 中之溶液 (1 毫升, 1 毫莫耳), 以 CH₂Cl₂ (1 毫升) 稀釋。10 分鐘後, 反應混合物使用 CH₂Cl₂ 與 MeOH (20/1, v/v) 之混合物作為溶離劑之 TLC 分析係顯示起始物質之消耗。以 MeOH (5 毫升) 使反應混合物淬滅, 並蒸發至乾涸。使殘留油溶於醋酸乙酯 (30 毫升) 中, 且以鹽水 (2 x 10 毫升) 洗滌有機層, 以硫酸鈉脫水乾燥。過濾混合物, 並在真空中濃縮濾液, 獲得固體。將固體以醚研製, 然後藉抽氣過濾收集。獲得標題化合物, 為灰白色固體 (80 毫克, 50% 產率)。此物質之純度 (吸收峰面積百分比為 97.3%) 係藉由如上述之 HPLC 方法 1 分析。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.93 (t, J = 52.8 Hz, 1H, CF₂H), 6.76 (s, 1H).

於 2.6 克規模下, 以 90% 產率單離產物 (1.5 克)。

實例 5

5-苄氧基-2-二氟甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

將甲醇中之 2.0M 甲胺溶液 (19.0 毫升, 38.0 毫莫耳) 添加至 5-苄氧基-2-二氟甲基-哌喃-4-酮 (3.15 克, 12.5 毫莫耳) 在甲醇 (18 毫升) 中之懸浮液內。反應混合物慢慢轉變成透明黃色溶液。反應之進展係藉 TLC, 使用甲醇與二氯甲烷 (1/20, v/v)

之混合物作為溶離劑，及如上述之HPLC方法1監測。70分鐘後，於真空中濃縮反應混合物，獲得油狀物。以醚稀釋此油，並將其於室溫下攪拌過夜。已形成沉澱物，並將其藉過濾收集。以醚洗滌固體，且獲得標題化合物，為灰白色固體(2.50克，75%產率)。此物質之純度係藉由如上述之HPLC方法1分析(吸收峰面積百分比為98.8%，在 $\lambda = 288$ 毫微米下)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ (ppm): 7.75 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H, ArH), 7.12 (t, $J = 53.0$ Hz, 1H, CF_2H), 6.48 (s, 1H), 5.02 (s, 2H, OCH_2), 3.71 (s, 3H, N-CH_3).

下列化合物係以類似方式製成：

5-苄氧基-2-二氟甲基-1-乙基-1H-吡啶-4-酮

使5-苄氧基-2-二氟甲基-吡喃-4-酮(2.0克，7.93毫莫耳)懸浮於15毫升甲醇中。在室溫下添加乙胺在甲醇中之2.0M溶液(8.0毫升)，且反應物慢慢轉變成透明黃色/綠色溶液，歷經10分鐘。4小時後，使反應混合物於真空中濃縮成油狀物。將此油以10毫升醋酸乙酯稀釋，並攪拌，直到固體沉澱析出為止。藉抽氣過濾收集固體，以醚充分洗滌，及乾燥，獲得標題產物(1.14克，52%產率)。使用如上述之HPLC方法1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，HPLC純度(吸收峰面積百分比)為97.5%。

1-烯丙基-5-苄氧基-2-二氟甲基-1H-吡啶-4-酮

將5-苄氧基-2-二氟甲基-吡喃-4-酮(4.00克，15.8毫莫耳)、烯丙基胺(3.60毫升，47.5毫莫耳)在甲醇(40毫升)中之混合物於室溫下攪拌1小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並使殘

留固體溶於10毫升醋酸乙酯中，及再一次於真空中濃縮。使固體懸浮於醋酸乙酯與醚之混合物中，然後藉抽氣過濾收集，並以醚充分洗滌。使灰白色固體在真空烘箱中，於40°C下乾燥至恒重，獲得標題產物(3.38克，73%產率)。使用如上述之HPLC方法1，在 $\lambda = 278$ 毫微米下，HPLC純度(吸收峰面積百分比)為98.9%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.35-7.43 (m, 5H, ArH), 7.16 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.48 (t, $J = 53.1$ Hz, 1H, CF_2H), 5.80-5.86 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H, OCH_2), 5.10 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H); MS-ESI (m/z): 291.9 $[\text{M}+1]^+$, 91.0.

5-苄氧基-1-環丙基-2-二氟甲基-1H-吡啶-4-酮

將5-苄氧基-2-二氟甲基-吡喃-4-酮(4.0克，15.8毫莫耳)與環丙基胺(3.6毫升，47.5毫莫耳)在甲醇(40毫升)中之混合物於室溫下攪拌7.5小時。在真空中濃縮反應混合物，獲得油狀物。以二氯甲烷與醚稀釋此油，且固體係沉澱析出。藉抽氣過濾收集固體，獲得1.64克標題化合物，為第一份收取產物。濃縮濾液，然後藉管柱層析純化，使用甲醇與二氯甲烷(1:20, v/v)之混合物作為溶離劑。將富含產物之溶離份匯集在一起，並蒸發至乾涸，藉以獲得第二份收取產物(2.4克)。合併收取產物1與2，獲得4.0克(87%)標題產物。使用如上述之HPLC方法1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，HPLC純度(吸收峰面積百分比)為98.8%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.57 (s, 1H), 7.21-7.48 (m, 6H, 5ArH + CF_2H), 6.44 (s, 1H), 5.05 (s, 2H, OCH_2), 3.50-3.56 (m, 1H), 1.10-1.16 (m, 2H, CH_2), 1.05-1.09 (m,

2H, CH₂).

5-苄氧基-1-環丙基甲基-2-二氟甲基-1H-吡啶-4-酮

將 5-苄氧基-2-二氟甲基-哌喃-4-酮 (4.03 克, 16.0 毫莫耳) 與環丙基-甲基胺 (3.50 克, 47.9 毫莫耳) 在甲醇 (40 毫升) 中之混合物於室溫下攪拌 3 小時。在真空中濃縮反應物, 獲得油狀物。以醋酸乙酯與醚稀釋此油, 並將其於室溫下攪拌過夜。沉澱物已形成, 且藉抽氣過濾收集。以醚充分洗滌固體, 及乾燥。因此, 獲得標題產物, 為灰白色固體 (3.98 克, 82% 產率)。使用如上述之 HPLC 方法 1, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下, HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 99.5%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.29-7.44 (m, 6H, 5ArH + CH), 6.78 (s, 1H), 6.51 (t, J = 53.2 Hz, 1H, CF₂H), 5.26 (s, 2H, OCH₂), 3.86 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.06-1.09 (m, 1H), 0.58-0.63 (m, 2H, CH₂), 0.25-0.30 (m, 2H, CH₂); MS-ESI (m/z): 306.3 [M+1]⁺, 252.0, 91.4.

實例 6

2-二氟甲基-5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

使 5-苄氧基-2-二氟甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮 (1.90 克, 7.16 毫莫耳) 與 10% Pd/C (190 毫克) 在甲醇 (60 毫升) 中之混合物, 於氫大氣下, 在 15 psi 之壓力下, 於帕爾裝置中氫化 25 分鐘。將混合物以甲醇 (180 毫升) 稀釋, 音振 15 分鐘, 然後經過 CELITETM 墊片過濾 (以稀 HCl 預處理, 並以去離子水洗滌至中性)。使用迴轉式蒸發器減少濾液之體積, 直到固體沉澱析出為止。以 2 毫升甲醇稀釋混合物, 並藉抽氣過濾收集固體。以醚充分洗滌固體, 然後在真空烘箱中乾燥, 獲得標

題產物 (1.00 克, 79% 產率)。使用如上述之 HPLC 方法 1, 在 $\lambda = 288$ 毫微米下, 產物之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 99.2%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ (ppm): 7.56 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 52.7$ Hz, 1H, CF_2H), 6.47 (s, 1H), 3.70 (s, 3H, N-CH_3); MS-ESI (m/z): 176.5 $[\text{M}+1]^+$, 126.2; 對 $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ 之分析計算值: C, 48.01; H, 4.03; N, 8.00%。實測值: C, 48.15; H, 4.14; N, 7.88%。

下列化合物係以類似方式製成:

2-二氟甲基-1-乙基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮

使 5-苄氧基-2-二氟甲基-1-乙基-1H-吡啶-4-酮 (2.00 克, 7.16 毫莫耳) 與 10% Pd/C (200 毫克) 在甲醇 (75 毫升) 中之混合物, 於 15.0 psi 壓力下, 在氬大氣中, 於帕爾裝置中氬化 23 分鐘。將反應混合物按上述處理。獲得標題化合物 (0.87 克, 64%), 為灰白色固體。使用如上述之 HPLC 方法 1, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下, 化合物之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 97.7%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ (ppm): 7.61 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 52.7$ Hz, 1H, CF_2H), 6.46 (s, 1H), 4.03 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, N-CH_2), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3); MS-ESI (m/z): 190.2 $[\text{M}+1]^+$, 142.2 (100%); 對 $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_2$ 之分析計算值: C, 50.80; H, 4.80; N, 7.40%。實測值: C, 50.64; H, 4.85; N, 7.38%。

1-環丙基-2-二氟甲基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮

使 5-苄氧基-1-環丙基-2-二氟甲基-1H-吡啶-4-酮 (3.0 克, 10.3 毫莫耳) 與 10% Pd/C (340 毫克) 在甲醇 (60 毫升) 中之混合物, 於帕爾裝置中, 在 15 psi 氬壓力下接受氬化作用, 歷經 22 分鐘。將混合物以 300 毫升甲醇稀釋, 音振 20 分鐘, 然後經過

CELITETM 墊片過濾(以 HCl 預處理，並以去離子水洗滌至中性)。在真空中減少濾液之體積，直到固體沉澱析出為止。藉抽氣過濾收集固體。於濾液上重複再結晶作用，獲得第二份收取之固體。使合併之固體在真空烘箱中乾燥至恒重，藉以獲得標題產物(1.61 克)，77% 產率。使用如上述之 HPLC 方法 1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，產物之 HPLC 純度(吸收峰面積百分比)為 99.5%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆ + D₂O) δ (ppm): 7.54 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 53.0$ Hz, 1H, CF₂H), 6.51 (s, 1H), 3.53-3.57 (m, 1H, N-CH), 1.07-1.10 (m, 4H, 2CH₂); MS-ESI (m/z): 202.5 [M+1]⁺, 142.3 (100%); 對 C₉H₉F₂NO₂ 之分析計算值: C, 53.73; H, 4.51; N, 6.96%。實測值: C, 53.75; H, 4.80; N, 6.89%。

1-環丙基甲基-2-二氟甲基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮

使 5-苄氧基-1-環丙基甲基-2-二氟甲基-1H-吡啶-4-酮(3.0 克，9.82 毫莫耳)與 10% Pd/C (300 毫克)在甲醇(90 毫升)中之混合物，於帕爾裝置中，在 15 psi 氫壓力下接受氫化作用，歷經 27 分鐘。於真空烘箱乾燥後，按上文關於環丙基衍生物所述處理，獲得標題產物(1.76 克，83% 產率)。使用如上述之 HPLC 方法 1，在 $\lambda = 288$ 毫微米下，標題化合物之 HPLC 純度(吸收峰面積百分比)為 99.5%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm): 7.65 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 52.6$ Hz, 1H, CF₂H), 6.48 (s, 1H), 3.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, N-CH₂), 1.19 (m, 1H), 0.45-0.57 (m, 4H); MS-ESI (m/z): 216.1 [M+1]⁺, 55.2 (100%); 對 C₁₀H₁₁F₂NO₂ 之分析計算值: C, 55.81; H, 5.15; N, 6.51%。實測值: C, 56.20; H, 5.44; N, 6.40%。

實例 7

1-烯丙基-2-二氟甲基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮

替代脫苄基化程序係用於烯丙基衍生物，以避免烯丙基雙鍵之還原作用。因此，在正氮大氣下，使1-烯丙基-5-苄氧基-2-二氟甲基-1H-吡啶-4-酮(2.91克，10毫莫耳)在二氯甲烷(30毫升)中之透明黃色/褐色溶液於冰鹽浴中冷卻。然後逐滴添加預混合之1.0M三溴化硼溶液(10毫升)與二氯甲烷(10毫升)。20分鐘後，以25毫升甲醇使反應混合物淬滅。使溶液濃縮至乾涸。使所獲得之固體懸浮於醚中。藉過濾收集固體，獲得標題產物(2.65克，94%產率)，為氫溴酸鹽。使用如上述之HPLC方法1，在 $\lambda = 267$ 毫微米下，HPLC純度(吸收峰面積百分比)為99.4%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-D}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ (ppm): 8.10 (s, 1H), 7.29 (t, $J = 53.0$ Hz, 1H, CF_2H), 6.26 (s, 1H), 5.07-6.00 (m, 1H), 5.36 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H).

使氫溴酸鹽(2.1克，7.44毫莫耳)溶於冰冷去離子水中，獲得透明褐色溶液。過濾溶液，以移除固體微粒子，並使濾液在冰浴中冷卻。逐滴添加6N NaOH溶液(1.24毫升)，將溶液之pH值調整至約5.5，且固體係沉澱析出。藉抽氣過濾收集固體，以冰冷去離子水洗滌兩次，及以5毫升醚兩次。使固體於真空烘箱中，在 40°C 下乾燥，獲得標題產物(1.37克，91%產率)。使用如上述之HPLC方法1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，標題化合物之HPLC純度(吸收峰面積百分比)為99.2%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ (ppm): 7.50 (s, 1H), 7.10 (t, $J = 52.6$ Hz,

1H, CF₂H), 6.51 (s, 1H), 5.92-6.00 (m, 1H), 5.27 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.0 Hz, 2H); MS-ESI (m/z): 202.4 [M+1]⁺, 142.1, 41.2 (100%); 對 C₉H₉F₂NO₂ 之分析計算值: C, 53.73; H, 4.51; N, 6.96%. 實測值: C, 53.85; H, 4.69; N, 6.84%.

實例 8

6-二氟甲基-3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

將按上文實例 6 中所述製成之 2-二氟甲基-5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮 (3.50 克, 20 毫莫耳)、在水中之 37-40% 甲醛溶液 (60 毫升, 0.80 莫耳) 及 6M NaOH 溶液 (4 毫升, 24 毫莫耳) 之混合物之透明微黃色溶液, 於 42-44°C 下加熱 24 小時。

使反應混合物冷卻至室溫, 然後置於冰浴中, 並將混合物之 pH 值以 6.0N HCl 溶液 (2.5 毫升) 調整至約 5。將混合物在室溫下攪拌 48 小時。使用迴轉式蒸發器, 於減壓下移除大部份溶劑, 且固體係沉澱析出。添加去離子水 (5 毫升) 與少量甲醇。藉抽氣過濾單離第一份固體收取產物。濃縮濾液, 且如上述之再結晶作用, 係獲得 1.18 克第二份收取產物。因此, 關於標題產物, 獲得合併產率為 73%。使用如上述之 HPLC 方法 1, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下, 標題產物之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 97.5%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm): 7.21 (t, J = 52.7 Hz, 1H, CF₂H), 6.48 (s, 1H), 4.68 (s, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, NCH₃); MS-ESI (m/z): 206.0 [M+1]⁺, 188.3, 160.3 (100%); 對 C₈H₉F₂NO₃ 之分析計算值: C, 46.83; H, 4.42; N, 6.83%. 實測值: C, 47.01; H, 4.43; N, 6.78%.

實例 9

6-二氟甲基-3-羥基-1,2-二甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

步驟1: 使按實例8中所述獲得之6-二氟甲基-3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮(2.47克, 12.0毫莫耳)、溴化苄(1.72毫升, 14.4毫莫耳)及6.0M NaOH溶液(2.20毫升, 13.2毫莫耳)在MeOH(15毫升)中之混合物回流3.5小時。反應之進展係藉TLC監測, 使用CH₂Cl₂與MeOH(10/1, v/v)之混合物作為溶離劑。在真空中濃縮反應混合物。使殘留油溶於CH₂Cl₂中, 接著以鹽水洗滌。收集有機離份, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及蒸發至乾涸。將殘留物以i-PrOH研製, 且於攪拌時, 固體沉澱析出。收集固體, 及在真空下乾燥, 獲得2.55克之收取產物1。

使濾液蒸發至乾涸, 並將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化, 使用CH₂Cl₂與MeOH混合物之溶劑梯度液(20/1至10/1, v/v)作為溶離劑, 獲得另外350毫克苄基化產物, 為第二份收取產物。合併2份收取產物, 獲得2.9克(80%產率)3-苄氧基-6-二氟甲基-2-羥甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮。使用如上述之HPLC方法1, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下, 標題產物之HPLC純度(吸收峰面積百分比)為99.6%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm): 7.33-7.50 (m, 5H), 7.22 (t, J = 52.7 Hz, 1H CF₂H), 6.56 (s, 1H), 5.57 (t, J = 5.1 Hz 1H, OH), 5.07 (s, 2H, CH₂Ar), 4.61 (d, J = 5.1 Hz, 2H, CH₂OH), 3.74 (s, 3H, NCH₃).

步驟2: 於上述步驟1中獲得之苄基化衍生物(1.51克, 5.10毫莫耳)在CH₂Cl₂(50毫升)中之冰冷懸浮液內, 添加Et₃N(1.20毫升, 8.63毫莫耳)在2毫升CH₂Cl₂中之溶液, 接著為氯

化甲烷磺鹽(0.65 毫升, 8.40 毫莫耳)。5 分鐘後, TLC 分析係顯示起始物質之消耗。以 CH_2Cl_2 (50 毫升) 稀釋反應混合物。將有機層以鹽水(2 x 30 毫升)洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮成油狀物。

使此油溶於 i-PrOH (120 毫升) 中, 添加 AcOH (1.2 毫升) 與 10% 潮濕 Pd-C 固體(750 毫克)。使混合物於帕爾裝置中, 在 16 psi 氬壓力下接受氬化作用。反應之進展係藉由如上述之 HPLC 方法 1 監測。1 小時後, 反應已停止。於酸預處理之 CELITETM 床上過濾混合物。收集濾液; 添加新的 Pd-C (300 毫克) 與 AcOH (0.6 毫升)。使混合物於 16 psi 壓力之氬下再氬化 10 分鐘, 此時, 所有磺鹽基化物質已被消耗。於預處理之 CELITETM 上過濾混合物。收集濾液, 及蒸發至乾涸, 獲得油狀物。使油狀殘留物溶於去離子水中, 並將溶液之 pH 值以 6.0N NaOH 溶液調整至 6。藉抽氣過濾收集已分離之固體。以醚充分洗滌固體, 接著在真空下, 於烘箱中, 在 40 °C 下乾燥過夜。獲得標題化合物, 為灰白色固體。使用如上述之 HPLC 方法 1, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下, 標題化合物之 HPLC 純度(吸收峰面積百分比)為 96.5%。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-D}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ (ppm): 7.17 (t, $J = 52.7$ Hz, 1H, CF_2H), 6.46 (s, 1H), 3.45 (s, 3H, NCH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3); 對 $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_2$ 之分析計算值: C, 50.80; H, 4.80; N, 7.40%。實測值: C, 50.69; H, 4.99; N, 7.22%。

實例 10

6-二氟甲基-3-羥基-2-(1-羥基-乙基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

步驟1：於按實例4中所述獲得之2-二氟甲基-5-羥基-哌喃-4-酮(1.00克，6.17毫莫耳)在去離子水中之經冰浴冷卻懸浮液內，添加6.0M NaOH溶液(1.23毫升，7.40毫莫耳)。獲得透明深褐紅色溶液，並逐滴添加CH₃CHO(6.0毫升，107毫莫耳)。2小時後，使反應混合物於冰中冷卻，且添加另外3毫升之CH₃CHO(54毫莫耳)。移除冷卻浴，並使反應混合物溫熱至室溫過夜。反應之進展係藉由如上述之HPLC方法1監測。因此，24小時後，反應混合物之組成(以吸收峰面積百分比%表示)係如下述：所要之產物(72%)、起始物質(7%)、副產物(15%，2種主要較低極性成份)。使反應混合物於冰中冷卻，並藉由添加6.0M HCl溶液(1毫升)將pH值調整至6。在真空中濃縮混合物，並使殘留物溶於EtOAc中。以鹽水(2 x 15毫升)洗滌有機層。將合併之鹽水層以EtOAc逆萃取(2x)。合併有機離份，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，並蒸發至乾涸。將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH₂Cl₂與MeOH(25/1，v/v)之混合物作為溶離劑。將富含產物之溶離份合併在一起，及濃縮，獲得6-二氟甲基-3-羥基-2-(1-羥基-乙基)-哌喃-4-酮，為油狀物。使用如上述之HPLC方法1，在λ = 280毫微米下，此物質之HPLC純度(吸收峰面積百分比)為88.0%。

將此反應按比例增大，並使用3.0克(18.5毫莫耳)2-二氟甲基-5-羥基-哌喃-4-酮。將反應混合物於冰冷溫度下攪拌6小時。每小時之反應進展係藉由如上述之HPLC方法1監測。因此，6小時後，反應混合物之組成(以吸收峰面積百分比

%表示)係如下述：所要之產物(67%)、起始物質(9%)、副產物(24%，2種主要較低極性成份)。處理及管柱純化係如上述。使用如上述之HPLC方法1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，此物質之HPLC純度(吸收峰面積百分比)為91.0%。

步驟2：將上文步驟1之2次實驗中所獲得之6-二氟甲基-3-羥基-2-(1-羥基-乙基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮產物合併在一起，並溶於MeOH(50毫升)中。在室溫下連續添加6.0M NaOH溶液(4毫升，24毫莫耳)與BnBr(2.85毫升，24毫莫耳)。反應之進展係藉由如上述之HPLC方法1監測。1.5小時後，反應混合物之HPLC分析係顯示約15%未反應起始物質存在。因此，添加另外1毫升6.0M NaOH溶液與1毫升BnBr，並使混合物回流1小時。使混合物冷卻至室溫，並蒸發至乾涸。使殘留物溶於CH₂Cl₂中，並以鹽水(40毫升)洗滌有機層。將含水鹽水層以CH₂Cl₂(40毫升)逆洗滌。合併有機離份，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，使用CH₂Cl₂與MeOH(100/3，v/v)之混合物作為溶離劑。將富含產物之溶離份合併在一起，及濃縮，獲得3-苄氧基-6-二氟甲基-2-(1-羥基-乙基)-哌喃-4-酮(4.00克)，為鮮明黃色油。使用如上述之HPLC方法1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，此物質之HPLC純度(吸收峰面積百分比)為88.8%。

步驟3：將上文步驟2中獲得之苄基化哌喃-4-酮衍生物(4.00克，13.5毫莫耳)與2M甲醇性MeNH₂溶液(20毫升，40.0毫莫耳)在MeOH(50毫升)中之混合物於室溫下攪拌過夜。使混合物在真空中蒸發至乾涸，並使深紅色油狀殘留物溶

於 CH_2Cl_2 (30 毫升) 中。將混合物於矽膠上藉管柱層析純化，使用 CH_2Cl_2 與 MeOH (25/1, v/v) 之混合物作為溶離劑。將富含產物之溶離份匯集在一起，及濃縮，獲得 3-苄氧基-6-二氟甲基-2-(1-羥基-乙基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮，為油狀物 (0.75 克)。使用如上述之 HPLC 方法 1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，此物質之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 96.5%。

步驟 4：使按上文步驟 3 中所述獲得之苄基化吡啶-4-酮衍生物 (0.75 克) 與 97 毫克潮濕 10% Pd-C 在甲醇 (25 毫升) 中之混合物，於 15 psi 氫壓力下，在帕爾裝置中氫化 25 分鐘。將混合物以 MeOH (40 毫升) 稀釋，音振，並於酸預處理之 CELITE™ 床上過濾。當固體沉澱析出時，在減壓下藉迴轉式蒸發減少濾液之體積。藉抽氣過濾收集固體，在真空烘箱中乾燥過夜。因此，此第一份收取產物係提供 260 毫克之化合物，為白色固體。

收集濾液，並減少溶液之體積。然後，使燒瓶在冰中冷卻。收集已沉澱之固體，並真空乾燥。此第二份收取產物係獲得另外 100 毫克產物。

合併之收取產物係獲得 360 毫克 6-二氟甲基-3-羥基-2-(1-羥基-乙基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮。使用如上述之 HPLC 方法 1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，標題化合物之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 99.5%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.20 (t, $J = 52.9$ Hz, 1H, CF_2H), 6.48 (s, 1H), 5.53 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH_3CH), 3.92 (s 3H, NCH_3), 1.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3); MS-ESI (m/z): 220.0 $[\text{M}+1]^+$, 202.4 (100%); 對 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$ 之分析計算值: C, 49.32;

H, 5.06; N, 6.39%. 實測值: C, 49.67; H, 5.42; N, 6.29%.

實例 11

6-二氟甲基-2-乙基-3-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

步驟 1: 於實例 10 步驟 2 中所述之 3-苄氧基-6-二氟甲基-2-(1-羥基-乙基)-哌喃-4-酮 (1.30 克, 4.38 毫莫耳) 在 CH_3CN (14 毫升) 中, 已於冰鹽浴中冷卻之溶液內, 添加 SOCl_2 (0.45 毫升, 5.44 毫莫耳) 在 CH_3CN (0.5 毫升) 中之溶液。將反應混合物於冰冷溫度下攪拌 9 小時。反應之進展係藉 TLC 監測, 使用己烷與 EtOAc (1/1, v/v) 之混合物作為溶離劑。於真空中移除揮發性物質, 並添加冰冷 i-PrOH (15 毫升), 且使混合物在冰鹽浴中冷卻。然後添加 Zn 粉 (600 毫克, 9 毫莫耳), 接著為濃 HCl (1.1 毫升)。20 分鐘後, 經過 CELITETM 床過濾反應混合物, 並使濾液蒸發至乾涸。使殘留物溶於 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中, 並以鹽水 (2 x 30 毫升) 洗滌有機層, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。將殘留油於矽膠上藉管柱層析純化, 使用己烷與 EtOAc (10/3, v/v) 之混合物作為溶離劑。將富含產物之溶離份合併在一起, 及濃縮, 獲得 3-苄氧基-6-二氟甲基-2-乙基-哌喃-4-酮 (0.62 克), 為黃色油。使用如上述之 HPLC 方法 1, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下, 此物質之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 99.0%。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.30-7.40 (m, 5H), 7.06 (t, $J = 52.7$ Hz, 1H CF_2H), 6.76 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.56 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

步驟 2: 將上文步驟 1 中獲得之 2-乙基-哌喃-4-酮衍生物 (0.62 克, 2.21 毫莫耳) 與 8 毫升 2.0M 甲醇性 MeNH_2 溶液在 MeOH

(6 毫升)中之混合物於室溫下攪拌 2 小時。在真空中移除揮發性物質，並使殘留物於矽膠上藉管柱層析接受純化，使用 CH_2Cl_2 與 MeOH (20/1, v/v) 之混合物作為溶離劑，藉以獲得 3-苄氧基-6-二氟甲基-2-乙基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮 (400 毫克)。使用如上述之 HPLC 方法 1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，此化合物之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 98.6%。

步驟 3：使上文步驟 2 中獲得之苄基化吡啶-4-酮 (400 毫克，1.36 毫莫耳) 與 63 毫克潮濕 10% Pd-C 在 MeOH (25 毫升) 中之混合物，於 15 psi 氫大氣下，在帕爾裝置中氫化 25 分鐘。將混合物以 MeOH (40 毫升) 稀釋，音振，並於酸預處理之 CELITETM 床上過濾。當固體沉澱析出時，在減壓下藉迴轉式蒸發減少濾液之體積。藉抽氣過濾收集固體，於真空烘箱中乾燥過夜。因此，在真空乾燥後，此第一份收取產物係提供 76 毫克化合物，為白色固體。

收集濾液，並減少體積，獲得沉澱物。依此方式，獲得第二份收取產物 (71 毫克) 與第三份收取產物 (30 毫克)。因此，合併之 3 份收取產物係獲得標題化合物 6-二氟甲基-2-乙基-3-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮 (177 毫克)。使用如上述之 HPLC 方法 1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，此化合物之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 99.4%。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.17 (t, $J = 52.8$ Hz, 1H, CF_2H), 6.47 (s, 1H), 3.67 (s, 3H, NCH_3), 2.80 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_2CH_3), 1.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3); MS-ESI (m/z): 204.3 ($[\text{M}+1]^+$, 100%), 189.4; 對 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_2$ 之分析計算值: C, 53.20; H, 5.46; N, 6.89%. 實測值: C, 52.94; H, 5.48;

N, 6.85%.

實例 12

3-羥基-6-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-哌喃-4-酮之製備

步驟 1：使別麥芽醇(5.00 克，39.6 毫莫耳)、三氟乙醛甲基半縮醛(4.67 毫升，54.2 毫莫耳，90%工業級)及碘化鋅(632 毫克，2.00 毫莫耳)之混合物回流 7 小時，接著，使其冷卻至室溫，並攪拌過夜。反應混合物利用 HPLC 方法 2 之分析係顯示約 53% (吸收峰面積百分比)之起始別麥芽醇存在。

HPLC 方法 2：管柱：Waters symmetry C18；5 微米，3.9 x 150 毫米；流動相：A = 水相：0.035% HClO₄，pH 2；B = 有機相：CH₃CN；梯度液：B%：0 分鐘-10%，10 分鐘-90%，12 分鐘-90%；流率：1 毫升/分鐘；λ：220、254、280 毫微米。因此，添加另外 200 毫克碘化鋅(0.63 毫莫耳)與 2 毫升三氟乙醛甲基半縮醛(20.0 毫莫耳)。使混合物再回流 8 小時，然後，使其冷卻至室溫，並攪拌過夜。

以水使反應混合物淬滅，並以 EtOAc 萃取(2x)。將合併之 EtOAc 層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，濃縮至乾涸。使固體殘留物懸浮於 EtOAc 與己烷中，並攪拌。藉抽氣過濾收集固體，及乾燥，獲得 5.47 克淡黃色固體。反應混合物使用如上述之 HPLC 方法 2 之分析係顯示 3-羥基-6-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-哌喃-4-酮(吸收峰面積為 82%)與別麥芽醇(16%)之存在。混合物之 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm)：7.98 (s, 0.3H, 別麥芽醇), 6.30 (s, 1H), 6.25 (s, 0.3H, 別麥芽醇), 5.32 (q, J = 7.0 Hz, 1H, CHCF₃), 2.28 (s, 3H, CH₃),

2.24 (s, 0.78H, CH₃, 別麥芽醇).

步驟2：為獲得3-羥基-6-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-哌喃-4-酮之純試樣，按上文實例1中所述，使上述混合物與溴化苄反應。藉急驟式管柱層析純化，獲得3-苄氧基-6-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-哌喃-4-酮之純試樣(3.08克)。使用如上述之HPLC方法2，在 $\lambda = 254$ 毫微米下，此化合物之HPLC純度(吸收峰面積百分比)為98.4%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)：7.38-7.45 (m, 5H), 6.25 (s, 1H), 5.18-5.29 (2d, J = 10.6 Hz, 2H, CH₂ Ar), 5.10 (q, J = 7.0 Hz, 1H, CHCF₃), 2.29 (s, 3H, CH₃)；MS-ESI (m/z)：315.0 [M+1]⁺, 91.4 (100%).

此物質之脫苄基化作用係按上文實例11步驟3中所述進行，獲得3-羥基-6-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-哌喃-4-酮之純試樣。反應時間為1.5小時。使用如上述之HPLC方法2，在 $\lambda = 254$ 毫微米下，此化合物之HPLC純度(吸收峰面積百分比)為99.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ：9.66 (br s, 1H, OH), 7.14 (br s, 1H, OH), 6.31 (s, 1H), 5.34 (q, 1H, J = 7.2 Hz, CHCF₃), 2.28 (s, 3H)；MS m/z 225.2 [M+1]⁺, 207.1, 179.4 (100%), 159.3, 91.1；對C₈H₇F₃O₄之分析計算值：C, 42.87；H, 3.15%。實測值：C, 42.55；H, 3.20%。

實例 13

3-羥基-1,6-二甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

將5-羥基-1,2-二甲基-1H-吡啶-4-酮(9.40克，67.6毫莫耳)、三氟乙醛甲基半縮醛(28毫升)及K₂CO₃(1.40克，10.0毫莫耳)之

混合物密封於平行反應器中，並在 130°C 下攪拌過夜。使反應混合物蒸發至乾涸，並將殘留物藉急驟式管柱層析純化，使用 i-PrOH 與 28-30% 濃 NH_4OH 溶液 (70/30, v/v) 之混合物作為溶離劑。將含有純產物之溶離份匯集在一起，及蒸發，獲得標題化合物，為淡橘色粉末 (6.3 克，39% 產率)。使用如上述之 HPLC 方法 2，在 $\lambda = 254$ 毫微米下，此化合物之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 99.8%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ : 6.83 (br s, 2H, 2OH), 6.21 (s, 1H), 5.88 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H, NCH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3); MS m/z 238.1 $[\text{M}+1]^+$, 220.2, 192.3, 172.3 (100%). 亦獲得標題化合物之第二份較不純溶離份 (7.0 克)，且使用於下文實例 14 步驟 1 中，無需進一步純化。

實例 14

3-羥基-1,6-二甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

步驟 1：苄基化反應係按上文實例 1 中所述，使用 7 克 3-羥基-1,6-二甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮作為起始物質進行。在一般處理後，粗製物於矽膠上藉急驟式管柱層析之純化 (CH_2Cl_2 中之 5% MeOH 作為溶離劑)，獲得 3.49 克 3-苄氧基-1,6-二甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為橘色固體。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ : 7.32-7.46 (m, 5H), 6.29 (s, 1H), 5.99 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.05-5.20 (兩個 d, $J = 10.8$ Hz, 2H, CH_2 Ar), 3.72 (s, 3H, NCH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3); MS m/z 328.3 $[\text{M}+1]^+$, 91.1 (100%).

步驟 2：於上文步驟 1 中所得之產物 (3.47 克，10.6 毫莫耳) 與 Et_3N (1.92 毫升，13.8 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (60 毫升) 中之冰冷溶

液內，逐滴添加氯化甲烷磺鹽(0.99 毫升，12.7 毫莫耳)。於攪拌 2 小時後，以水使反應混合物淬滅，接著以 CH_2Cl_2 萃取 (2x)。將合併之 CH_2Cl_2 層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化 (CH_2Cl_2 中之 5% MeOH 作為溶離劑)，獲得 2.3 克 (53% 產率) 甲烷磺酸 1-(3-苄氧基-1,6-二甲基-4-酮基-1,4-二氫-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙酯。使用如上述之 HPLC 方法 2，在 $\lambda = 254$ 毫微米下，此化合物之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 91.1%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50-7.55 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 3H), 6.98 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, CHCF_3), 6.60 (s, 1H), 5.28-5.50 (兩個 d, $J = 10.7$ Hz, 2H, CH_2 Ar), 3.68 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); MS m/z 406.0 $[\text{M}+1]^+$, 220.4, 192.2, 172.3, 91.0.

步驟 3：於上文步驟 2 中所得之產物 (1.46 克，3.60 毫莫耳) 在 100 毫升 EtOH 中之溶液內，添加 10% 潮濕 Pd-C (330 毫克)，並使混合物於氬大氣及 50 psi 壓力下氫化 2 小時。經過 CELITETM 過濾反應混合物，並使濾液濃縮至乾涸。將殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用 i-PrOH 與 28-30% 濃 NH_4OH 溶液 (80/20, v/v) 之混合物作為溶離劑。將所獲得之固體在 i-PrOH (4 毫升) 與 H_2O (1 毫升) 之混合物中攪拌，然後藉抽氣過濾收集。接著以 4 毫升 i-PrOH 與 H_2O (9/1, v/v) 之混合物充分洗滌固體。然後，使固體於真空烘箱中，在 40°C 下乾燥過夜，獲得標題產物 3-羥基-1,6-二甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (420 毫克，53% 產率)，為淡橘色粉末。使用如上述之 HPLC 方法 2，在 $\lambda = 254$ 毫微米下，此化合物之

HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 97.2%。¹H NMR (400 MHz, MeOD-D₄) δ : 6.39 (s, 1H), 3.96 (q, J = 10.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H, NCH₃), 2.42 (s, 3H); MS m/z 222.2 [M+1]⁺, 202.4, 182.3, 153.3.

實例 15

2-二氟甲基-3-羥基-1,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

步驟 1: 3-羥基-2-羥甲基-6-甲基-哌喃-4-酮 (25 克, 160.1 毫莫耳) 之苄基化作用係按上文實例 1 中所述進行。將苄基化產物在 EtOAc 與己烷之混合物中配成漿液, 過濾, 及乾燥至恒重。因此, 獲得 3-苄氧基-2-羥甲基-6-甲基-哌喃-4-酮, 為淡黃色固體 (32.5 克, 82.4% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.39 (s, 5H), 6.29 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).

步驟 2: 使上文步驟 1 中所得之產物 (5.00 克, 20.3 毫莫耳) 在 20 毫升 CH₂Cl₂ 中之溶液冷卻至 0°C, 添加 TEMPO (57.3 毫克, 0.367 毫莫耳), 接著為溴化鉀 (5.2 克) 與飽和碳酸氫鈉水溶液 (22.4 克) 之 2.75M 水溶液。於此所形成之混合物中, 添加 18 毫升漂白劑 (10-14%), 歷經 30 分鐘期間。在 0-5°C 下攪拌 40 分鐘後, 添加 1.0M 硫代硫酸鈉水溶液 (11.8 克)。收集有機層, 並以 CH₂Cl₂ 萃取含水離份, 且將合併之有機離份以鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 獲得 3.6 克粗製 3-苄氧基-6-甲基-4-酮基-4H-哌喃-2-羧甲醛。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.86 (s, 1H), 7.37 (s, 5H), 6.32 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); MS m/z 245.2 [M+1]⁺, 91.2.

步驟 3: 於冰鹽浴溫度 (-5°C 至 0°C) 下, 在 N₂ 保護下, 於上文所獲得之粗製醛 (3.2 克, 13.1 毫莫耳) 在 50 毫升 CH₂Cl₂ 中之

溶液內，添加三氟化二乙胺基硫(DAST，2.2毫升，17.06毫莫耳)。5小時後，以HPLC分析為基礎(如上述之HPLC方法2)，反應已完成。以10% NaHCO₃溶液使反應混合物淬滅，接著以CH₂Cl₂萃取，將合併之有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。將殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用EtOAc與己烷(1/1，v/v)之混合物作為溶離劑。因此，獲得3-苄氧基-2-二氟甲基-6-甲基-吡喃-4-酮，為淡褐色固體(2.01克，57.6%產率)。使用如上述之HPLC方法2，HPLC純度(吸收峰面積百分比)為95.7%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.38-7.37 (m, 5H), 6.54 (t, J = 52.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); MS m/z 267.0 [M+1]⁺, 91.3 (100%).

步驟4：在室溫下，於按上文步驟3中所述獲得之二氟化合物(1.94克，7.29毫莫耳)在10毫升MeOH中之溶液內，添加MeNH₂(2M，在MeOH中，36.5毫升，72.9毫莫耳)，接著攪拌2.5小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並使殘留物於矽膠上經由急驟式管柱層析，使用CH₂Cl₂與MeOH (19/1，v/v)之混合物純化，獲得1.3克(63.9%產率)3-苄氧基-2-二氟甲基-1,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮，為淡褐色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ : 7.41-7.36 (m, 5H), 7.18 (t, J = 52.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.55 (s, 3H, NCH₃), 2.31 (s, 3H); MS m/z 280.0 [M+1]⁺, 91.2 (100%).

步驟5：於上文步驟4中獲得之苄基化吡啶-4-酮(100毫克，0.358毫莫耳)在20毫升MeOH中之溶液內，添加10% Pd-C

(10 毫克)。使混合物於 15 psi 氫壓力下氫化 1 小時。經過 CELITETM 過濾反應混合物，使濾液濃縮至乾涸。使殘留物懸浮於 EtOAc 中，然後過濾，獲得標題化合物 2-二氟甲基-3-羥基-1,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮，為淡褐色粉末 (34 毫克，50.2% 產率)。使用如上述之 HPLC 方法 2，HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 >99%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ : 7.40 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.63 (s, 3H, NCH₃), 2.33 (s, 3H); MS m/z 190.1 [M+1]⁺, 170.3, 142.2 (100%).

以類似方式，製成 2-二氟甲基-3-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮 (R = H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆ + 數滴 D₂O) δ : 7.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 51.2 Hz, 1H, CHF₂), 6.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H, NCH₃); MS m/z 176.3 [M+1]⁺, 156.1, 128.2 (100%).

實例 16

2-氟基甲基-5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

步驟 1：於 5-苄氧基-2-羥甲基-吡喃-4-酮 (30.0 克，0.129 莫耳) 在二氯甲烷 (500 毫升) 中之經冰/鹽冷卻懸浮液內，連續添加三乙胺 (21.0 毫升，0.151 莫耳) 與氯化甲烷磺鹽 (8.3 毫升，0.129 莫耳) 在 10 毫升二氯甲烷中之溶液。反應之進展係藉 TLC (CH₂Cl₂/MeOH, 10/1, v/v)，及藉如上述之 HPLC 方法 1 監測。50 分鐘後，將另外之氯化甲烷磺鹽 (0.5 毫升，7.70 毫莫耳) 與三乙胺 (2.0 毫升，14.2 毫莫耳) 添加至溶液中。1 小時後，再一次添加另外之氯化甲烷磺鹽 (1.0 毫升，15.4 毫莫耳) 與三乙胺 (2 毫升，14.2 毫莫耳)。以 150 毫升鹽水使反應淬滅。分離有機相，並收集，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，

獲得油狀物。以 200 毫升己烷稀釋此油，並形成沉澱物。藉抽氣過濾收集固體，及在真空烘箱中乾燥，獲得甲烷磺酸 5-苄氧基-4-酮基-4H-哌喃-2-基甲酯 (39 克，85% 產率)。使用如上述之 HPLC 方法 1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 82.1%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ (ppm): 8.32 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 5H), 6.62 (m, 1H), 5.18 (m, 2H, OCH₂), 4.98 (m, 2H, OCH₂), 3.36 (m, 3H, SCH₃).

步驟 2: 於上文步驟 1 中獲得之磺酸酯 (20.0 克，64.4 毫莫耳) 在乙腈 (120 毫升) 中之經冰/鹽冷卻溶液內，添加 75 重量% 氟化四丁基銨溶液 (35 克，96.6 毫莫耳) 與 40 毫升乙腈之混合物。2.5 小時後，添加另外之氟化四丁基銨溶液 (35 克，96.6 毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮反應物，獲得深紅色油。以 700 毫升醋酸乙酯稀釋殘留物，並以 120 毫升 10% 碳酸氫鈉溶液洗滌 5 次，及以 120 毫升鹽水兩次。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得深紅色油。將粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用醋酸乙酯與己烷 (1/1, v/v) 之混合物作為溶離劑，獲得 5-苄氧基-2-氟基甲基-哌喃-4-酮，為蠟狀固體 (10.0 克，66% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ (ppm): 7.69 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 5H, H-Ar), 6.57 (s, 1H), 5.36 (d, $J = 46.5$ Hz, 2H, CFH₂), 4.97 (m, 2H, OCH₂).

步驟 3: 將上文步驟 2 中獲得之 2-氟基甲基-哌喃-4-酮衍生物 (5.0 克，21.3 毫莫耳) 與甲醇性 2M 甲胺 (53 毫升，106.7 毫莫耳) 在甲醇中之混合物加熱至 40°C，歷經 80 分鐘。濃縮反應混合物，獲得暗色油。將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，

使用 100% CH_2Cl_2 至 CH_2Cl_2 中之 6% 甲醇之梯度液，獲得褐色固體。使固體懸浮於 CH_2Cl_2 與醚中，接著藉抽氣過濾收集。濃縮濾液，並結晶，獲得第二份收取產物。使合併之收取產物在真空烘箱中乾燥，獲得 5-苄氧基-2-氟基甲基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 (2.62 克，50% 產率)。使用如上述之 HPLC 方法 1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 93.1%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 5H, H-Ar), 6.36 (s, 1H), 5.48 (d, $J = 46.9$ Hz, 2H, CFH_2), 5.01 (s, 2H, OCH_2), 3.64 (s, 3H, N- CH_3).

步驟 4: 將上文步驟 3 中獲得之 5-苄氧基-2-氟基甲基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 (0.5 克，2.02 毫莫耳) 在 5 毫升 4.0M HCl 溶液中之混合物加熱至 70°C ，接著至 120°C 。反應之進展係藉由如上述之 HPLC 方法 1 監測。3 小時後，使反應混合物於冰/鹽浴中冷卻，並將溶液之 pH 值以 NaOH 水溶液調整至 6。於攪拌時，形成沉澱物。藉抽氣過濾收集固體，並以冷 0.01M HCl 溶液，然後以醚充分洗滌。使固體在真空下於烘箱 (40°C) 中乾燥，獲得標題產物 2-氟基甲基-5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮 (110 毫克)。使用如上述之 HPLC 方法 1，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 $>98\%$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ (ppm): 7.52 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.47 (d, $J = 46.8$ Hz, 2H, CFH_2), 3.70 (s, 3H, N- CH_3); MS-ESI (m/z): 158.2 $[\text{M}+1]^+$, 110.1.

實例 17

2-二氟甲基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮之製備

5-苄氧基-2-二氟甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

使 5-苄氧基-2-二氟甲基-哌喃-4-酮(0.47 克, 1.9 毫莫耳)溶於乙醇(15 毫升)中, 獲得微黃色透明溶液。在室溫下添加氫氧化銨(28-30% 水溶液, 15 毫升, 235 毫莫耳)。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 24 小時。反應之進展係藉 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 7/3, v/v) 與 HPLC 方法 2 監測。在真空中移除揮發性物質, 並使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(95/5, 接著為 85/15 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, v/v), 獲得標題化合物, 為淡黃色固體(0.35 克, 74%), 具有 HPLC 純度(吸收峰面積百分比)為 98.2%。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ (ppm): 10.99 (寬廣 s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.32-7.32 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.75 (t, $J = 55.4$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H); MS (m/z) 252 $[\text{M}+1]^+$, 192.2, 91.3 (100%).

2-二氟甲基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮之製備

使 5-苄氧基-2-二氟甲基-1H-吡啶-4-酮(300 毫克, 1.19 毫莫耳)溶於甲醇(20 毫升)中, 獲得透明黃色溶液。在室溫下添加 Pd/C (55 毫克)。以氫氣滌氣後, 使混合物在 50 psi H_2 壓力下氫化 15 分鐘。經過短的預處理 CELITETM 床過濾反應混合物。收集濾液, 並於真空中移除溶劑, 獲得標題化合物, 為灰白色固體(170 毫克, 88%), 具有 HPLC 純度(吸收峰面積百分比)為 98.8%。使用 HPLC 方法 1 (參閱實例 1)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ (ppm): 10.3 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.72 (t, $J = 55.4$ Hz, 1H); MS (m/z) 162.2 $[\text{M}+1]^+$, 142.1 (100%).

實例 18

3-羥基-6-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

5-苄氧基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

將 3-苄氧基 -6-甲基 -4-酮基 -1,4-二氫 -吡啶 -2-羧酸 (3.2 克, 0.02 莫耳) 在 DMF (30 毫升) 中之懸浮液, 於油浴中, 在 120°C 下加熱 8 小時。使混合物冷卻至室溫, 並過濾不溶性固體。將固體以己烷洗滌, 及在真空下乾燥 16 小時, 獲得 5-苄氧基 -2-甲基 -1H-吡啶 -4-酮 (3.32 克, 77% 產率)。

H-NMR (MeOH- d_4) δ 2.30 (s, 1H, CH₃), 5.06 (s, 2H, OCH₂), 6.34 (s, 1H, CH), 7.29-7.38 (重疊之吸收峰, 4H, Ph), 7.44-7.46 (重疊之吸收峰, 2H, CH 與 Ph 之 1H)。

5-羥基 -2-甲基 -1H-吡啶 -4-酮之製備

將 5-苄氧基 -2-甲基 -1H-吡啶 -4-酮 (2 克, 9.29 毫莫耳) 在甲醇 (30 毫升) 與水 (8 毫升) 中之溶液置於帕爾瓶中。添加 10% Pd/C, 並使混合物於 50 psi 下氫化 3 小時。將 CELITETM 之床置於燒結玻璃上, 並以 0.1N HCl, 接著以水洗滌。自帕爾氫化器移除帕爾瓶中之內容物, 且以氮沖洗。在抽氣下過濾溶液, 蒸發濾液, 獲得白色固體 (820 毫克, 70% 產率)。

H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.178 (表觀 s, 1H, CH₃), 5.99 (s, 1H, CH), 7.22 (s, 1H, CH)。

3-羥基 -6-甲基 -2-(2,2,2-三氟 -1-羥基 -乙基) -1H-吡啶 -4-酮之製備

A. 使 5-羥基 -2-甲基 -1H-吡啶 -4-酮 (700 毫克, 5.59 毫莫耳) 懸浮於平行合成器反應管件中。添加碳酸鉀 (231 毫克, 1.67 毫莫耳) 與 CF₃CH(OH)OMe (2.1 毫升, 22.36 毫莫耳)。將混合物於密封管中, 在 120°C (金屬板塊溫度) 下加熱 2 小時。混合物開始固化, 並使其冷卻。添加另一數量之 CF₃CH(OH)OMe (2.1 毫升, 22.36 毫莫耳)。將此懸浮液於 120°C 下再加熱 8 小時。

使物質冷卻，及蒸發至乾涸。添加水(10毫升)，並過濾不溶性產物。使其在真空及40℃下乾燥16小時。產量(920毫克，73%產率)。

H-NMR (DMSO- d_6) δ 2.49 (表觀 s, 3H, CH₃), 5.39 (dd, $J_{HF1} = 7.2$, Hz, $J_{HF2} = 7.2$ Hz, $J_{HF3} = 7.2$ Hz), 6.04 (寬廣 s, 1H, CH). MS (m/z) 224.1 [M+1]⁺.

B. 以如A之類似方式進行，使2-二氟甲基-5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮轉化成6-二氟甲基-3-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮。¹H NMR (DMSO- d_6 + 1滴 D₂O) δ ppm: 7.12 (t, $J = 52.8$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.83 (b, 1H), 3.79 (s, 3H). ¹⁹F NMR (DMSO- d_6 + 1滴 D₂O) δ ppm: -73.3 (3F), -117.8 (2F). MS (m/z) 274.1 [M+1]⁺. HPLC 條件: 管柱: XTerra MS C18 5微米, 4.6 x 250 毫米。流動相: A=水相: 4 mM Tris, 2 mM EDTA, pH 7.4; B=有機相: CH₃CN。梯度液程序: B%: 0分鐘5%, 15分鐘55%, 25分鐘55%, 25.05分鐘5%, 30分鐘5%。流率=1毫升/分鐘; 注射體積=5微升; 波長: 220、254、280、450毫微米。2-二氟甲基-5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮之滯留時間=6.7分鐘。6-二氟甲基-3-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之滯留時間=11.4分鐘。

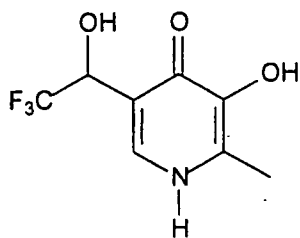
實例 19

3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備
3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

將3-苄氧基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(1克, 4.64毫莫耳)與碳酸鉀(0.2克, 1.45毫莫耳)及CF₃CH(OCH₃)OH(4.34克, 33.36毫莫耳)

耳)在密封之平行合成反應器中混合，並於120°C金屬板塊溫度下加熱2天。使混合物冷卻，並添加另一數量之碳酸鉀(2克，14.5毫莫耳)與 $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{OH}$ (2克，15.30毫莫耳)。將混合物在密封管中，於120°C下再一次加熱60小時。使混合物冷卻至室溫，然後蒸發至乾涸。使殘留物質藉管柱層析純化(5% MeOH：二氯甲烷)，獲得3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮(0.55克，37.8%產率)。

H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.08 (s, 3H, CH_3), 5.06 (dd, 2H, CH_2Ph , $J = 11, 8.4$ Hz), 5.35 (m, 1H, CHCF_3), 7.31-7.35 (m, 5H, Ph), 7.57 (s, 1H, CH).



3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

使3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮(0.5克，1.60毫莫耳)溶於甲醇中，並在10% Pd/C上，於50 psi 氫下，在帕爾氫化器上氫化3小時。經過CELITETM過濾混合物，及蒸發濾液，獲得固體(300毫克，84.2%)。

H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.20 (s, 3H, CH_3), 5.32 (m, 1H, CHCF_3), 7.51 (s, 1H, CH).

實例 20

安定性研究

下列產物：

- (i) 2-二氟甲基-5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮；

- (ii) 3-羥基-1,6-二甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮；
- (iii) 3-羥基-1,6-二甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮；
- (iv) 2-二氟甲基-3-羥基-1,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮；
- (v) 2-二氟甲基-3-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮；
- (vi) 3-羥基-1-甲基-4-酮基-1,4-二氫-吡啶-2-羧甲醛；及
- (vii) 2-氟基甲基-5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮

在下列中之安定性

- (1) 0.01N HCl 水溶液；
- (2) 在 pH 5.6 下之去離子水；
- (3) 在 pH 7.4 下之 50 mM 磷酸鹽緩衝劑；及
- (4) 0.01N NaOH 水溶液

係藉由如上述之 HPLC 方法 1 與 2 於室溫下監測 4-19 小時。

在此等條件下，發現二氟化合物(i)、三氟化合物(ii)及醛(vi)係於室溫下，在全部四種媒質中安定至少 8 小時。

三氟衍生物(iii)係在室溫下，於 0.1N HCl 中，於 pH 7.4 下之 50 mM 磷酸鹽緩衝劑中，及於 0.1N NaOH 溶液中安定至少 21 小時。

二氟化合物(iv)與(v)之剛製成溶液係於 0.01N HCl 水溶液中與於 pH 5.6 下之去離子水中安定。但是，二氟化合物(iv)與(v)幾乎瞬間水解成其相應之醛類，無論是在 pH 7.4 下之 50 mM 磷酸鹽緩衝劑中或在 0.01N NaOH 水溶液中。在兩種情況中，當藉 HPLC 方法 1 監測時，其相應之醛為各情況中所形成之唯一主要產物。

單氟基衍生物 (vii) 係在 MeOH 中安定至少 4 小時，但在 0.01N NaOH 水溶液中快速分解，以形成至少 3 種分解產物。5 小時後，於 pH 7.4 下之 50 mM 磷酸鹽緩衝劑中，約一半之化合物 (vii) 留下。藉 HPLC 方法 1，偵測出至少 4 種分解產物。

實例 21

藉生物分配作用微胞層析 (BMC) 測定本發明式 (I) 化合物與參考藥物之 $\log K_{BMC}$

於裝有經設定在 36.5°C 下之管柱加熱器之 Aligent HPLC 1100 型上進行 BMC 測定。層析柱為具有防護管柱之 Kromasil C18 管柱 (5 μ , 150 毫米 x 4.6 毫米)。在恒定組成模式中，流率為 1 毫升/分鐘⁻¹。流動相為具有 4 mM EDTA、於 pH 7.4 下之 0.05M 磷酸鹽緩衝劑及 9.2 克/升 NaCl 之 0.04M Brij35-聚氧化乙烯月桂基醚溶液或 0.04M Brij35 溶液。EDTA 係被使用於流動相中，以確保螯合劑為完全不含金屬螯合物。使用具有針對各分析物所選定之 $\lambda_{\text{極大值}}$ 之 UV 可變波長偵測器。三十一種參考藥物係根據由 Escuder-Gilabert 等人所報告之技術 (Escuder-Gilabert, L., 等人, Chromatrography B 之期刊, 2004, 807, 193-201)，藉 BMC 分析。關於參考藥物之結果係提供於圖 2 之表中。關於文獻上所報告參考藥物之 $\log K_{BMC}$ 與 $\log BB$ 值係提供於表之欄位 3 與 4 中。關於由吾人所度量參考藥物之 $\log K_{BMC}$ 係提供於表之棒位 1 與 2 中。本發明之式 (I) 化合物係藉由相同層析方法分析。關於本發明式 (I) 化合物之 $\log K_{BMC}$ 值，使用流動相中之 4 mM EDTA，係被記錄於圖 1 之表中。所計算之 $\log BB$ 值係使用於圖 3 中所示之線性回歸數學

方程式計算。待測物件顯示所計算之 log BB 值在 -1.05 至 -0.22 之間。此等數值係落在圖 2 之表中所提供化合物之 log BB 範圍內，且所研究藥物之 14 種具有低於零之 log BB 值，及係在負範圍中。

實例 22

A. 5-苄氧基-1-甲基-4-酮基-1,4-二氫-吡啶-2-羧酸之製備

將 5-苄氧基-4-酮基-4H-吡喃-2-羧酸 (20.0 克，81.2 毫莫耳) 與 2M MeNH₂ 在甲醇中之溶液 (162.5 毫升，325 毫莫耳) 之混合物於室溫下攪拌 16 小時。在減壓真空下移除揮發性物質，並使殘留物溶於 70 毫升去離子水中。於冰冷混合物中，逐滴添加 6N HCl 溶液 (13.5 毫升，81.0 毫莫耳)。經由過濾收集已沉澱之固體，並以水與丙酮洗滌，獲得標題化合物，為淡黃色固體 (18.9 克，90% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.82 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 5.05 (s, 2H) 及 3.84 (s, 3H); MS-ESI (m/z): 259.8 [M+1]⁺, 91.2.

B. 3-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

將 5-苄氧基-1-甲基-4-酮基-1,4-二氫-吡啶-2-羧酸 (18.2 克，70.2 毫莫耳) 在 100 毫升 DMF 中之懸浮液，於油浴溫度 (130-140 °C) 下攪拌 1.5 小時。在真空中濃縮反應混合物，並以二氯甲烷 (10 毫升) 與醋酸乙酯 (80 毫升) 稀釋殘留油。藉抽氣過濾收集已沉澱之固體，獲得 3-苄氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮，為黃色粉末 (14.2 克，94% 產率)。MS-ESI (m/z): 215.7 [M+1]⁺, 91.2.

使 3-苄氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮 (14.1 克，65.5 毫莫耳) 與 10% Pd/C (1.20 克) 在甲醇中之混合物，於帕爾裝置中，在 50 psi

壓力之氫下接受氫化作用，歷經 70 分鐘。經過 CELITETM 墊片過濾混合物，使濾液濃縮至乾涸，並將殘留物以丙酮研製。然後藉抽氣過濾收集固體。於真空烘箱乾燥後，獲得標題化合物，為淡褐色粉末 (7.13 克，87% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.49 (寬廣 s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.12 (寬廣 s, 1H) 及 3.63 (s, 3H); MS-ESI (m/z): 125.7 [M+1]⁺.

實例 23

A. 3-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

將 3-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮 (7.60 克，60.7 毫莫耳) 與 K₂CO₃ (0.84 克，6.07 毫莫耳) 在三氟乙醛甲基半縮醛 (26 毫升) 中之混合物密封於平行反應器中，並在 120°C 下攪拌過夜。使反應混合物蒸發至乾涸，並將殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用異丙醇與濃 NH₄OH 溶液 (80/20, v/v) 之混合物作為溶離劑。將純溶離份合併在一起，及蒸發，獲得標題化合物，為白色固體 (2.32 克，17% 產率)。在 $\lambda = 254$ 毫微米下，此化合物之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 99%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.80 (q, J = 8.5 Hz, 1H) 及 3.83 (s, 3H); MS-ESI (m/z): 223.7 [M+1]⁺, 206, 158。合併其他溶離份，獲得第二份收取產物 (8.26 克，61% 產率)。在 $\lambda = 254$ 毫微米下，此化合物之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為 98%。HPLC 方法：管柱：Waters Symmetry C18; 5 微米，3.9 x 150 毫米；流動相：A = 水相：0.035% HClO₄, pH 2.5；B = 有機相：CH₃CN；梯度液：

%B：0 分鐘 -10%，10 分鐘 -90%，12 分鐘 -90%，15 分鐘 -10%；

流率：1 毫升 / 分鐘；波長：220、254、280 毫微米。

B. 3-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

於室溫下，將 NaOH (1.77 克，已溶於 20 毫升中，44.4 毫莫耳) 在去離子水中之溶液，逐滴添加至 3-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (9.00 克，40.3 毫莫耳) 在甲醇 (100 毫升) 中之懸浮液內，接著為溴化苄 (5.28 毫升，44.4 毫莫耳)。使所形成之懸浮液回流 3.5 小時，然後於室溫下攪拌過夜。在真空下使用迴轉式蒸發器移除甲醇，並將殘留物以水稀釋，且以 CH_2Cl_2 (2 x 100 毫升) 萃取兩次。將合併之有機離份以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。將殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用甲醇與醋酸乙酯 (10/90，v/v) 之混合物作為溶離劑。將富含產物之溶離份匯集在一起，及蒸發至乾涸，獲得 4 克 3-苄氧基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為固體。

在冰水浴溫度下，於 3-苄氧基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (4 克) 在 CH_2Cl_2 (80 毫升) 中之懸浮液內，添加 Et_3N (2.40 毫升，17.5 毫莫耳)，接著為氯化甲烷磺鹽 (1.25 毫升，16.2 毫莫耳)。然後，將所形成之混合物攪拌 3 小時。以水使反應混合物淬滅，且以 CH_2Cl_2 (2 x 50 毫升) 萃取兩次。將合併之離份以鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。將殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用 CH_2Cl_2 與 MeOH (95/5，v/v) 之混合物作為溶離

劑，藉以獲得產物 甲烷磺酸 1-(3-苄氧基-1-甲基-4-酮基-1,4-二氫-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙酯 (0.97 克，19.4% 產率)。MS-ESI (m/z): 391.9 $[M+1]^+$, 206, 91.

使 甲烷磺酸 1-(3-苄氧基-1-甲基-4-酮基-1,4-二氫-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙酯 (2.80 克，7.15 毫莫耳) 與 10% Pd/C (0.56 克) 在乙醇中之混合物，於帕爾裝置中，在 50 psi 氫壓力下接受氫化作用，歷經 90 分鐘。經過 CELITETM 墊片過濾混合物，並使濾液濃縮至乾涸。將殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用異丙醇與濃 NH_4OH 溶液 (90/10, v/v) 之混合物作為溶離劑。將富含產物之溶離份匯集在一起，並蒸發至乾涸，藉以獲得 3-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (第一份收取產物：143 毫克，9.7% 產率，第二份收取產物：240 毫克，16.2% 產率)。¹H NMR (90 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.89 (q, $J = 10.2$ Hz, 1H) 及 3.82 (s, 3H); MS-ESI (m/z): 208 $[M+1]^+$, 188.2, 168.2. 在 $\lambda = 254$ 毫微米， $\text{RT} = 3.75$ 分鐘 (HPLC 方法係描述於上文部份 A 中) 下，兩份溶離份之 HPLC 純度 (吸收峰面積百分比) 為約 98%。

實例 24

於本發明化合物製備中所使用之 HPLC 方法

於監測本發明化合物及其中間物合成中所使用之 HPLC 製法 (方法 1 至 4) 係描述於下文：

管柱：XTerra MS C18，4.6 x 250 毫米

A = 水相：4 mM Tris, 2 mM EDTA, pH 7.4

B = 有機相 : CH_3CN

流率 = 1.0 毫升 / 分鐘

注射體積 = 5 微升

波長(λ): 220、254、280、450 毫微米

方法 1: 梯度液方法 ; 分鐘 -B% 0-5、15-55、25-55、25.05-5、30-5

方法 2: 恒定組成方法 ; 水溶液 : 有機物 = 80:20

方法 3: 梯度液方法 : 分鐘 -B% 0-5、15-55、32-55、35-5、40-5

方法 4

A = 水相 : 8 mM Tris, 4 mM EDTA, pH 7.4

B = 有機相 : CH_3CN

流率 = 1.0 毫升 / 分鐘

注射體積 = 5 微升

波長 = 220、254、280、450 毫微米

梯度液 : 分鐘 -B% 0-5、15-55、25-55、25.05-5、30-5

實例 25

5-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

A. 5-苄氧基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-哌喃-4-酮之製備

藉由使氫氣起泡進入經冰-鹽冷卻之反應混合物中，將全部實驗於惰性大氣下進行。於 5-苄氧基-4-酮基-4H-哌喃-2-羧甲醛 (5.00 克，21.7 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (185 毫升) 中，預先以氫滌氣 35 分鐘之混濁溶液內，逐滴添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (10.8 克，76.0 毫莫耳)，接著為氟化銫 (0.34 克，2.2 毫莫耳)。反應混合物之顏色轉變成黃色，且在 1 分鐘內幾乎

透明。使用 TLC，以監測反應(溶離劑：50:50 醋酸乙酯：己烷，v:v)。於 10 分鐘內，完成反應。在冷卻下，以 6.0N 鹽酸溶液(20 毫升)使反應混合物淬滅，接著添加鹽水溶液(50 毫升)。將混合物攪拌 10 分鐘，然後轉移至分液漏斗。收集有機 THF 離份，然後在真空中使用迴轉式蒸發器濃縮至約 10 毫升。以二氯甲烷(80 毫升)稀釋殘留溶液。將混合物轉移至分液漏斗，並收集已分離之二氯甲烷層，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及過濾。在減壓下濃縮時，獲得第一份收取之標題化合物，為固體產物(3.72 克，57% 產率，HPLC 方法 1 (實例 24)， $\text{RT} = 16.8$ 分鐘，HPLC 純度(吸收峰面積百分比)：96%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm：8.20 (s, 1H), 7.36 (br m, 5H), 6.57 (s, 1H), 5.11 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H).

B. 5-苄氧基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

於各裝有磁攪拌棒之四個平行合成管件中，放置 5-苄氧基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-哌喃-4-酮(0.90 克，3.0 毫莫耳)與 MeOH 中之 2M 甲胺溶液(5.5 毫升，11 毫莫耳)。將所形成之溶液加熱至回流。在 60 分鐘內，完成反應。合併得自四個反應管件之溶液，及蒸發至乾涸，獲得半固體混合物。使混合物溶於二氯甲烷(15 毫升)中，獲得濃稠溶液。在靜置時，固體產物係沉澱析出，獲得第一份收取之標題化合物(2.90 克，77% 產率，HPLC 方法 1 (實例 24)； $\text{RT} = 13.0$ 分鐘，HPLC 純度(吸收峰面積百分比)：99.5%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm：7.64 (s, 1H), 7.37 (m, 5H), 6.49

(s, 1H), 5.38 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

C. 甲烷磺酸 1-(5-苄氧基-1-甲基-4-酮基-1,4-二氫-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙酯之製備

於 5-苄氧基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (1.81 克, 5.8 毫莫耳) 在二氯甲烷 (95 毫升) 中經自來水冷卻之懸浮液內, 逐滴添加三乙胺 (0.80 毫升, 5.8 毫莫耳), 接著為氯化甲烷磺醯 (0.45 毫升, 5.8 毫莫耳)。此懸浮液變得澄清, 且獲得稍微混濁溶液。反應之進展係藉 HPLC 方法 1 (實例 24) 監測, 此時, 其顯示約 75% 轉化率。將另一份三乙胺 (0.30 毫升, 2.1 毫莫耳) 與氯化甲烷磺醯 (0.160 毫升, 2.1 毫莫耳) 添加至反應混合物中, 並造成鮮明黃色透明溶液。於添加後, 反應係在 10 分鐘內完成。以鹽水溶液 (2 x 50 毫升) 洗滌所形成之溶液。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 然後過濾。於濾液中添加嗎福啉聚合體結合之珠粒 (1% 交聯 w/DVB, 200-400 網目, 2.5-4.0 毫莫耳 N/克, 4.3 克), 並使混合物渦旋 1 小時。藉過濾移除固體嗎福啉珠粒。使濾液蒸發至乾涸, 並使殘留油溶於二氯甲烷與乙醚中, 且在攪拌時, 獲得固體產物。藉過濾收集第一份收取之標題化合物 (1.80 克, 80% 產率, HPLC 方法 1 (實例 24); $\text{RT} = 15.0$ 分鐘, HPLC 純度 (吸收峰面積百分比): 99.3%, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 7.77 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 6.61 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (s, 3H).

D. 5-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

於 500 毫升反應容器中, 放置甲烷磺酸 1-(5-苄氧基-1-甲基

-4-酮基-1,4-二氫-吡啶-2-基)-2,2,2-三氟-乙酯(1.80克, 4.60毫莫耳)與乙醇(120毫升)。使混合物音振, 獲得透明溶液。於此溶液中, 添加1.80克Pd/C (10重量%, 乾重為基準, 在活性碳上, 潮濕, Degussa E101 NE/W型)。於設定在50 psi壓力之氫大氣下, 進行氫化作用。反應係在90分鐘內完成。以甲醇(120毫升)稀釋反應混合物, 並使所形成之混合物音振10分鐘。然後, 經過短的經鹽酸預處理之CELITETM床過濾反應混合物。收集濾液, 及在真空中濃縮至體積為約100毫升。於所形成之溶液中, 添加經嗎福啉聚合體結合之珠粒(1%交聯w/DVB, 200-400網目, 2.5-4.0毫莫耳N/克, 5.2克), 並使混合物渦旋3小時。藉過濾移除嗎福啉珠粒。在真空中部份濃縮時, 分離固體, 且第一份收取之標題化合物係以自由態鹼獲得。(0.74克, 77%產率, HPLC方法1(實例24); RT = 8.2分鐘, HPLC純度(吸收峰面積百分比): 98.7%, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。¹H NMR (CD₃OD) δ ppm: 7.55 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.77 (q, J = 10 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); MS-ESI (m/z): 208.2 ([M+1]⁺, 100%), 188.2, 139.2.

實例 26

3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

於裝有磁攪拌棒之平行合成管件中, 放置5-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮(0.70克, 3.40毫莫耳)、36.5%重量甲醛溶液(8毫升, 107毫莫耳)及6.00N氫氧化鈉溶液(0.62毫升, 3.70毫莫耳)。將所形成之溶液加熱至約40°C, 歷經3小時。反應之進展係藉HPLC(實例24, HPLC方法2:

5-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮與3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮之RT個別為4.4與4.2分鐘)監測，其在此段時間顯示約有90%轉化率。於溶液中，再添加6.00N NaOH溶液(40微升，0.24毫莫耳)。將反應物於約40°C下再加熱1.5小時。使反應混合物在冰水浴中冷卻，並藉由添加6.00N鹽酸溶液(475微升，2.85毫莫耳)將溶液之pH值調整至6。在攪拌時，分離大量固體。濃縮反應混合物。藉過濾收集固體產物3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮，並以去離子水充分洗滌，接著乾燥(0.62克，77%產率，HPLC方法2(實例24)，RT = 4.2分鐘，HPLC純度(吸收峰面積百分比)：94%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。固體在甲醇中之再結晶作用係獲得第1份收取之較純3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮(250毫克，HPLC純度(吸收峰面積百分比)：98%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm：6.28 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.95 (q, $J = 11$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H). MS-ESI (m/z)：238.3 $[\text{M}+1]^+$, 220.1, 192.2 (100%).

實例 27

3-羥基-1,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

於裝有磁攪拌棒之平行合成管件中，使3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮(0.50克，2.11毫莫耳)懸浮於甲醇(9毫升)中。在添加6.00N氫氧化鈉溶液(0.39毫升，2.32毫莫耳)時，造成透明溶液。接著添加溴化苄(0.32毫升，2.69毫莫耳)，並將所形成之溶液加熱至回流，歷經60分鐘。

反應係藉 HPLC 方法 1 (實例 24) 監測，顯示約 15% 起始物質仍然留下。將另外 6.00N 氫氧化鈉溶液 (95 微升，0.57 毫莫耳) 與溴化苄 (85 微升，0.71 毫莫耳) 之溶液添加至反應混合物中，並將所形成之溶液再加熱至回流，歷經 30 分鐘。使反應混合物於矽膠上藉管柱層析純化 (甲醇：二氯甲烷 5:100 至 8:100 v: v)，獲得 3-苄氧基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為固體 (0.34 克，49% 產率，HPLC 方法 1 (實例 24)，RT = 13.1 分鐘，HPLC 純度 (吸收峰面積百分比)：96.2%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。將產物直接使用於下一步驟中，而無需進一步特徵鑒定。

在室溫下，於 3-苄氧基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (0.34 克，1.04 毫莫耳) 在乙腈 (15 毫升) 中之懸浮液內，添加二氯化亞硫醯 (0.38 毫升，5.19 毫莫耳)。造成透明溶液，且反應係在 10 分鐘內完成。使反應混合物蒸發至乾涸，獲得粗製 3-苄氧基-2-氯基甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為油狀物，使其溶於乙醇 (15 毫升) 中，獲得透明溶液。將硼氫化鈉 (430 毫克，11.4 毫莫耳) 分次添加至溶液中。將反應混合物再攪拌 10 分鐘，且反應之進展係藉 TLC 監測 (甲醇 / 二氯甲烷 1/10 v/v 作為溶離劑)。此時，仍有一部份未反應之氯化物衍生物存在。以數份添加另外之硼氫化鈉 (360 毫克，9.5 毫莫耳)。將反應混合物再攪拌 10 分鐘。使反應混合物於矽膠上藉管柱層析純化 (甲醇 / 二氯甲烷 1/20 v/v 作為溶離劑)，獲得 3-苄氧基-1,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為油狀物 (0.20 克，61%，對兩個合

併之步驟，HPLC 方法 1 (實例 24)，RT = 15.1 分鐘，HPLC 純度 (吸收峰面積百分比)：92%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。使此物質 3-苄氧基-1,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (0.20 克，0.64 毫莫耳) 溶於甲醇 (25 毫升) 中，獲得透明溶液。於此溶液中，添加 Pd/C (10 重量%，乾重為基準，在活性碳上，潮濕，Degussa E101 NE/W 型，90 毫克)。於 50 psi 之氫壓力下，進行氫化反應。反應係在 30 分鐘內完成。CELITETM 床係於燒結玻璃上製成，並在抽氣下以 6M HCl (100 毫升)，接著以水 (7 x 50 毫升)，然後以甲醇 (2 x 50 毫升) 洗滌。經過預處理之 CELITETM 床過濾反應混合物。蒸發濾液，獲得第一份收取之 3-羥基-1,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為固體產物 (自由態鹼，74 毫克，52% 產率，HPLC 方法 1 (實例 24)，RT = 9.9 分鐘，HPLC 純度 (吸收峰面積百分比)：96.4%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm：6.25 (s, 1H), 3.94 (q, J = 11 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). MS-ESI (m/z) 222.2 ([M+1]⁺, 100%), 202.3, 153.2.

實例 28

5-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

使 5-苄氧基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (3.1 克，9.9 毫莫耳) 與甲醇 (60 毫升) 之混合物音振，獲得透明溶液。於此溶液中，添加 Pd/C (10 重量%，乾重為基準，在活性碳上，潮濕，Degussa E101 NE/W 型，0.58 克)。在帕爾氫化器中，於加壓至 50 psi 之氫大氣下，進行脫苄基化反應。反應係在 20 分鐘內完成。將反應混合物以 MeOH (100 毫

升)稀釋，音振約20分鐘。CELITETM床係於燒結玻璃上製成，並在抽氣下，以6M HCl(100毫升)，接著以水(7 x 50毫升)，然後以甲醇(2 x 50毫升)洗滌。經過預處理之CELITETM床過濾反應混合物。收集濾液，及在真空中濃縮，獲得5-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為固體產物(2.05克，92%產率，HPLC方法1(實例24)，RT = 7.4分鐘，HPLC純度(吸收峰面積百分比): 99.4%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。¹H NMR (DMSO-d₆ + D₂O) δ ppm: 7.50 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.37 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H); MS-ESI (m/z) 224.2 [M+1]⁺, 206.2, 155.2 (100%), 140.1, 126.1.

實例 29

3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

於各裝有磁攪拌棒之三個平行合成管件中，放置5-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮(0.50克，2.24毫莫耳)、36.5%重量甲醛溶液(6毫升，80.4毫莫耳)及6.00N氫氧化鈉溶液(0.45毫升，2.7毫莫耳)。將所形成之溶液加熱至約40°C過夜。藉由HPLC方法1(實例24)之分析係顯示起始物質之消耗。合併三個管件之內容物，並使所形成之溶液於冰水浴中冷卻。添加6.00N鹽酸溶液(1.1毫升，6.6毫莫耳)，以將溶液之pH值調整至約6。在真空中濃縮混合物，以移除大部份溶劑，獲得固體/液體混合物。於混合物中，添加甲醇(100毫升)，並將混合物攪拌1小時。藉抽氣過濾收集第一份收取之固體，且以去離子水充分洗滌，獲得3-羥基-2-

羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (0.83 克, 48% 產率, HPLC 方法 1 (實例 24), RT = 7.7 分鐘, HPLC 純度 (吸收峰面積百分比): 99.2%, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 6.53 (s, 1H), 5.54 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); MS-ESI (m/z) 254.1 $[\text{M}+1]^+$, 236.1, 208.1 (100%), 139.2.

實例 30

3-羥基-1,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

A. 3-苄氧基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

將 6.00N 氫氧化鈉溶液 (785 微升, 4.71 毫莫耳) 添加至 3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (1.08 克, 4.26 毫莫耳) 在甲醇 (5 毫升) 中之懸浮液內。將溴化苄 (650 微升, 5.46 毫莫耳) 添加至透明溶液中, 並將所形成之溶液加熱至回流, 歷經 45 分鐘。於溶液中已分離出若干固體。反應混合物使用 HPLC 方法 1 (實例 24) 之分析係顯示起始物質被消耗。使反應混合物冷卻下來至室溫, 並藉抽氣過濾收集第一份收取之固體產物, 並以乙腈洗滌。因此, 獲得標題化合物, 為固體產物 (1.11 克, 76% 產率, HPLC 方法 1 (實例 24), RT = 12.6 分鐘, HPLC 純度 (吸收峰面積百分比): 99%, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 7.36 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 5.53 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

B. 3-苄氧基-1,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

在室溫下，於3-苄氧基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮(0.31克，0.90毫莫耳)在乙腈(8毫升)中之懸浮液內，添加二氯化亞硫醯(0.33毫升，4.5毫莫耳)。造成透明溶液。反應係在10分鐘內完成。使反應混合物蒸發至乾涸，獲得粗製3-苄氧基-2-羥基甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為油狀物。使所獲得之粗製油溶於乙醇(10毫升)中，獲得透明溶液。於此溶液中，以數份添加硼氫化鈉(380毫克，10毫莫耳)。反應係在數分鐘內完成。以甲醇稀釋反應混合物。使所形成之透明溶液蒸發至乾涸，獲得固體。以二氯甲烷重複萃取固體。將已合併之二氯甲烷溶液合併，及蒸發至乾涸。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(甲醇/二氯甲烷，5/100至8/100，v/v)，獲得標題化合物(0.20克，67%產率，HPLC方法1(實例24)，RT = 14.4分鐘)。¹H NMR (DMSO-d₆ + D₂O) δ ppm: 7.36 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 5.50 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

C. 3-羥基-1,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

使3-苄氧基-1,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮(190毫克，0.58毫莫耳)與甲醇(30毫升)之懸浮液音振數分鐘。添加6.00N鹽酸溶液(50微升，0.30毫莫耳)，獲得透明溶液。於此溶液中，添加Pd/C (10重量%，乾重為基準，在活性碳上，潮濕，Degussa E101 NE/W型，80毫克)。於50 psi

之氫壓力下，進行脫苄基化反應。反應係在30分鐘內完成。CELITETM床係於燒結玻璃上製成，並在抽氣下，以6M HCl (100毫升)，接著以水(7 x 50毫升)，然後以甲醇(2 x 50毫升)洗滌。經過預處理之CELITETM床過濾反應混合物。藉由添加6.00N氫氧化鈉溶液(約50微升)將濾液之pH值調整至6，然後在真空中濃縮。藉抽氣過濾收集第一份收取之固體，並以去離子水充分洗滌，獲得3-羥基-1,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮(54毫克，39%產率，HPLC方法1(實例24)，RT = 9.4分鐘，HPLC純度(吸收峰面積百分比)：95.8%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。¹H NMR (CD₃OD) δ ppm：6.78 (s, 1H), 5.51 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)；MS-ESI (m/z) 238.2 [M+1]⁺, 169.2, 154.2 (100%), 140.1.

實例 31

6-二氟甲基-3-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

使2-二氟甲基-5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮(0.50克，2.85毫莫耳)、CF₃CH(OH)OCH₃(2.37克，18.2毫莫耳)及碳酸鉀(0.122克，0.88毫莫耳)之懸浮液，在密封之平行反應器試管中加熱至約100°C。反應之進展係藉HPLC方法1(實例24)監測，且只有一個主要產物吸收峰被偵測到(HPLC吸收峰面積百分比係於1.5小時後約20%，而3小時後38%)。將反應混合物再加熱21小時，接著冷卻至室溫，並分離一部份白色固體。藉抽氣過濾收集固體。已溶於甲醇中之固體之HPLC分析係顯示2-二氟甲基-5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮與6-二氟甲基-3-羥

基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮以 18/82 比例存在。使一部份固體於矽膠上藉管柱層析純化(濃 NH_4OH /異丙醇 10/100 v/v 作為溶離劑)，獲得 6-二氟甲基-3-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮(35 毫克)。HPLC 方法 1 (實例 24)， $\text{RT} = 11.3$ 分鐘，在 $\lambda = 280$ 毫微米下，HPLC 純度(吸收峰面積百分比)：97.9%。 ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + 1$ 滴 D_2O) δ ppm：7.12 (t, $J = 52.8$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.83 (b, 1H), 3.79 (s, 3H). ^{19}F NMR ($\text{DMSO-d}_6 + 1$ 滴 D_2O) δ ppm：-73.3 (3F), -117.8 (2F). MS-ESI (m/z) 274.1 $[\text{M}+1]^+$, 256.1, 228.1, 208.1 (100%), 180.1.

實例 32

3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

A. 3-苄氧基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

於麥芽醇(126 克，1.0 莫耳)與甲醇(450 毫升)之懸浮液中，在裝有機械攪拌器之 2 升 3 頸圓底燒瓶內，添加 10.0N 氫氧化鈉溶液(110 毫升，1.1 莫耳)。於攪拌時，造成透明溶液。然後添加氯化苄(138 毫升，1.2 莫耳)，並將所形成之溶液加熱至回流，歷經 1.5 小時。於反應混合物中，進一步添加 10.0N 氫氧化鈉(20 毫升，0.2 莫耳)與氯化苄(27 毫升，0.23 莫耳)，並將反應混合物再加熱至回流，歷經 2 小時。反應之進展係藉 HPLC 方法 4 (實例 24)監測，而殘留未反應麥芽醇之量為約 2%。將反應混合物攪拌過夜。使混合物冷卻至室溫，及過濾。當可觀察到兩相時，使濾液在真空中濃縮至體積為約 300 毫升。經由分液漏斗收集頂層，並在減壓下濃縮，獲得 3-(苄氧基)-2-甲基-4H-吡喃-4-酮，為油狀物(220 克，95%產

率，HPLC 方法 4 (實例 24)，RT = 15.5 分鐘，HPLC 純度 (吸收峰面積百分比)：95%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 8.04 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.37, (m, 5H), 6.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.12 (s, 3H).

將 3-(苄氧基)-2-甲基-4H-吡喃-4-酮 (150 克，0.69 莫耳)、乙醇 (300 毫升) 及氫氧化銨 (28.0-30.0% 溶液，690 毫升，10.5 莫耳) 之透明溶液，在裝有機械攪拌器之 2 升 3 頸圓底燒瓶內，加熱至回流，歷經 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並進一步添加 230 毫升氫氧化銨 (3.5 莫耳)。將所形成之溶液再加熱至回流，歷經 3.5 小時，接著，使其冷卻至室溫，並攪拌過夜。固體產物已分離，且藉抽氣過濾收集。因此，獲得 95 克 3-苄氧基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 (64% 產率)，為第一份收取產物。HPLC 方法 4 (實例 24)，RT = 10.7 分鐘，HPLC 純度 (吸收峰面積百分比)：99%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 11.3 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35, (m, 5H), 6.13 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.05 (s, 3H); ^1H NMR (DMSO- d_6 + D_2O) δ ppm: 7.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.39, (m, 5H), 6.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.03 (s, 3H).

B. 3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

將 3-苄氧基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 (10.0 克，46.4 毫莫耳)、碳酸鉀 (19 克，138 毫莫耳) 及 $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OH})\text{OCH}_3$ (35 毫升，0.35 莫耳) 之混合物，在裝有機械攪拌器之 500 毫升 3 頸圓底燒瓶中，加熱至回流，歷經 6 天。反應之進展係藉 HPLC 方法 3 (實例 24) 監測。HPLC 數據之分析係顯示有約 42% 轉化率。停止反

應，並添加二氯甲烷與去離子水。收集有機離份，以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(甲醇/二氯甲烷，2/100至5/100，v: v)，獲得3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為固體產物(3.5克，24%產率，HPLC方法3(實例24)，RT = 14.3分鐘)。 ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 11.68 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 5.34 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 5.06 (m, 2H), 2.08 (s, 3H); MS-ESI (m/z) 313.7 $[\text{M}+1]^+$, 206.1, 91.1 (100%).

C. 3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

使3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮(1.00克，3.19毫莫耳)與甲醇(30毫升)之混合物音振，獲得透明溶液。添加Pd/C(10重量%，乾重為基準，在活性碳上，潮濕，Degussa E101 NE/W型，0.158克)。於加壓至50 psi之氬大氣下，進行脫苄基化反應。反應係在20分鐘內完成。將反應混合物以甲醇(30毫升)稀釋，音振10分鐘。CELITETM床係於燒結玻璃上製成，並在抽氣下，以6M HCl(100毫升)，接著以水(7 x 50毫升)，然後以甲醇(2 x 50毫升)洗滌。經過預處理之CELITETM床過濾反應混合物。收集濾液，及在真空中濃縮，獲得3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為固體產物(0.59克，83%產率，HPLC方法1(實例24)，RT = 7.9分鐘，HPLC純度(吸收峰面積百分比): 99.5%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 11.72 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.32 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H). MS-ESI

(m/z) 224.2 $[M+1]^+$, 206.2 (100%), 186.2, 178.2, 158.2.

D. 3-羥基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

於裝有磁攪拌棒與溫度計之500毫升高壓反應容器中，裝填麥芽醇(20克，0.16莫耳)、乙醇(40毫升)及氫氧化鉍溶液(28.0-30.0%，35毫升，0.52莫耳)。將反應容器密封，並在66℃下加熱2.5小時。HPLC分析(HPLC方法1實例24)係顯示僅26%之產物(吸收峰面積百分比)形成。添加另外30毫升濃氫氧化鉍(28.0-30.0%，0.45莫耳)，並將所形成之混合物密封，且加熱至75℃過夜。於冷卻時，分離固體，並將其藉抽氣過濾收集(8.7克)。固體之HPLC分析係顯示所要之產物與麥芽醇以約4/1比例存在。將固體在甲醇(30毫升)中配成漿液，並將所形成之混合物攪拌。藉抽氣過濾收集固體3-羥基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(4.8克，24%產率，HPLC純度(吸收峰面積百分比)：99.7%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm：11.6 (br s, 1H), 7.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H).

E. 3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

將3-羥基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(6.1克，48.7毫莫耳)、碳酸鉀(17克，123毫莫耳)及 $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OH})\text{OCF}_3$ (25毫升，0.25莫耳)之混合物，於氮氣被覆下加熱至回流，歷經30小時。反應之進展係藉HPLC方法1(實例24)監測，其顯示63%(吸收峰面積百分比)轉化成產物。以甲醇(50毫升)稀釋反應混合物，然後過濾，以移除固體微粒子。使濾液蒸發至乾涸，獲得

油狀物。使油狀殘留物溶於醋酸乙酯(150毫升)中，並以飽和氯化銨溶液(80毫升)洗滌。收集有機離份，且放在一旁。將含水離份之pH值以稀鹽酸溶液調整至6，並以醋酸乙酯(2 x 40毫升)萃取所形成之水溶液。合併全部有機離份，接著以飽和氯化銨洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，然後蒸發至乾涸，獲得油狀物。在以醚研製時，3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮係分離成固體產物，並藉抽氣過濾收集(3.5克，33%)。NMR數據係描述於上文部份C中。

實例 33

3-苄氧基-1,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

將3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮(2.07克，6.6毫莫耳)、乙腈(60毫升)、碳酸鉀(2.62克，19毫莫耳)及碘化甲烷(15毫升，0.24莫耳)之混合物加熱至回流，歷經30分鐘。在冷卻至室溫時，於CELITETM墊片上過濾反應混合物，並在真空中濃縮濾液，獲得固體。使固體溶於二氯甲烷中，且將所形成之溶液以鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得1,2,3-三甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮(1.48克，70%產率，HPLC方法1(實例24)，RT = 15.4分鐘，HPLC純度(吸收峰面積百分比): 99.9%，在λ = 280毫微米下)。¹H NMR (DMSO-d₆ + D₂O) δ ppm: 7.75 (s, 1H), 7.37 (m, 5H), 5.35 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); MS-ESI (m/z) 328.1 [M+1]⁺, 220.2, 91.2 (100%).

實例 34

3-羥基-1,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

於 50 psi 壓力之氬大氣下，使甲醇 (30 毫升) 中之 3-苄氧基-1,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (0.97 克，2.96 毫莫耳) 脫苄基化，使用 Pd/C (10 重量%，乾重為基準，在活性碳上，潮濕，Degussa E101 NE/W 型，0.15 克) 作為觸媒。反應係在 10 分鐘內完成。將反應混合物以甲醇 (30 毫升) 稀釋，音振 10 分鐘。CELITETM 床係於燒結玻璃上製成，並在抽氣下，以 6M HCl (100 毫升)，接著以水 (7 x 50 毫升)，然後以甲醇 (2 x 50 毫升) 洗滌。經過預處理之 CELITETM 床過濾反應混合物。收集濾液，及在真空中濃縮，獲得 3-羥基-1,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為固體產物 (0.43 克，61% 產率，HPLC 方法 1 (實例 24)，RT = 9.4 分鐘，HPLC 純度 (吸收峰面積百分比)：99.8%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm：7.72 (s, 1H), 5.34 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)；MS (m/z) 238.1 [M+1]⁺, 220.2 (100%), 192.3, 172.1.

實例 35

3-羥基-1,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

A. 3-苄氧基-5-(1-氯基-2,2,2-三氟-乙基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮鹽酸鹽之製備

於室溫下，將二氯化亞硫醴 (7.5 毫升，102 毫莫耳) 添加至 3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (8.0 克，25.5 毫莫耳) 在乙腈 (100 毫升) 中之懸浮液內。將所形成之混合物加熱至 60°C，歷經 1 小時。反應之進展係藉 TLC 監

測(甲醇/二氯甲烷 5/100 v/v 作為溶離劑)。使反應混合物(懸浮液)蒸發至乾涸，獲得固體。在乙腈中攪拌後，藉抽氣過濾收集標題化合物(7.1 克，75% 產率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 7.88 (s, 1H), 7.33 (m, 5H), 6.03 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.10 (s, 3H).

B. 3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮與3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

於3-苄氧基-5-(1-氯基-2,2,2-三氟-乙基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮鹽酸鹽(2.03 克，5.50 毫莫耳)在甲醇(70 毫升)中之透明溶液內，以數份添加硼氫化鈉(1.25 克，33.0 毫莫耳)。反應係在20 分鐘內完成。以去離子水(80 毫升)使反應混合物淬滅。在減壓下藉蒸發使所形成透明溶液之體積降至約10 毫升，獲得固體/液體混合物。添加另外50 毫升之去離子水。以二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取水溶液。使合併之有機離份以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，然後於真空中濃縮，獲得油狀物(1.3 克)，其係在靜置時固化。粗製固體物質之HPLC分析(HPLC方法1，實例24)係顯示所要之化合物3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮($\text{RT} = 14.7$ 分鐘，吸收峰面積百分比 = 80.6%)與3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-酮($\text{RT} = 15.7$ 分鐘，吸收峰面積百分比 = 16.2%)之混合物以約5/1比例存在。固體於矽膠上藉管柱層析之純化(甲醇/二氯甲烷 2/100 至 3/100 v/v 作為溶離劑)，獲得標題化合物(0.9 克，56% 產率，HPLC 純度(吸收峰面積百分比): 98%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 11.47 (br s, 1H), 7.60

(s, 1H), 7.37 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.41 (q, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.06 (s, 3H); MS-ESI (m/z) 298.2 $[M+1]^+$, 91.1 (100%).

3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-酮亦自管柱單離(0.2克HPLC純度(吸收峰面積百分比): 95%, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 11.67 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 5.22 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.08 (m, 2H), 2.09 (s, 3H); ^1H NMR (DMSO- $d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 7.51 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 5.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). MS-ESI (m/z) 328.2 $[M+1]^+$, 206.2, 91.1 (100%).

C. 3-羥基-1,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

將碘化甲烷(11毫升, 176毫莫耳)添加至3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮(1.18克, 4.0毫莫耳)與碳酸鉀(1.06克, 7.7毫莫耳)在乙腈(25毫升)中之懸浮液內。將所形成之混合物加熱至回流, 且反應係在40分鐘內完成。使混合物冷卻至室溫, 並濾出固體微粒子。於真空中濃縮濾液, 獲得固體。使固體溶於二氯甲烷中, 並將有機層以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 獲得3-苄氧基-1,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮, 為無色油(1.3克, 95%產率, HPLC方法1(實例24), $\text{RT} = 15.9$ 分鐘, HPLC純度(吸收峰面積百分比): 98%, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。

於50 psi壓力之氬大氣下, 使3-苄氧基-1,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮(1.1克, 3.53毫莫耳)在甲醇(32毫升)中之透明溶液脫苄基化, 使用Pd/C(10重量%, 乾重為基準, 在活性碳上, 潮濕, Degussa E101 NE/W型, 0.17克)作為觸媒,

歷經 30 分鐘。將反應混合物以甲醇(30 毫升)稀釋，並音振 10 分鐘。CELITETM床係於燒結玻璃上製成，且在抽氣下，以 6M HCl (100 毫升)，接著以水 (7 x 50 毫升)，然後以甲醇 (2 x 50 毫升) 洗滌。經過預處理之 CELITETM床過濾反應混合物。在減壓下藉蒸發使濾液之體積降至約 20 毫升。濾液之 HPLC 分析 (HPLC 方法 1，實例 24) 係顯示起始物質之存在為約 42% (吸收峰面積百分比)。添加另外 150 毫克之 Pd/C，並使混合物接受脫苄基化反應條件，再歷經 20 分鐘，且按上述處理。濾出觸媒，並使濾液蒸發至乾涸，獲得 3-羥基-1,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為固體產物 (0.54 克，69% 產率，HPLC 方法 1 (實例 24)，RT = 9.9 分鐘，HPLC 純度 (吸收峰面積百分比)：99.3%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm：7.70 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.39 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H). MS-ESI (m/z) 222.2 ([M+1]⁺, 100%), 202.2, 182.2.

實例 36

3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

以如實例 35C 中所述之類似方式，於氫大氣下，在 50 psi 壓力下，3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (0.60 克，2.02 毫莫耳) 在甲醇 (25 毫升) 中之透明溶液之脫苄基化作用係使用 Pd/C (10 重量%，乾重為基準，在活性碳上，潮濕，Degussa E101 NE/W 型，93 毫克) 作為觸媒，如上述之處理後，獲得標題化合物 3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為固體產物 (0.29 克，71% 產率，HPLC 方法 1 (實例 24)，RT = 8.4 分鐘，HPLC 純度 (吸收峰面積百分比)：

99.6%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 7.51 (s, 1H), 3.41 (q, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H); MS-ESI (m/z) 207.9 $[\text{M}+1]^+$, 188.2 (100%), 168.2.

實例 37

3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

於氬大氣下，在 50 psi 壓力下，使 3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (609 毫克，1.86 毫莫耳) 在甲醇 (32 毫升) 中之透明溶液脫苄基化，使用 Pd/C (10 重量%，乾重為基準，在活性碳上，潮濕，Degussa E101 NE/W 型，154 毫克) 作為觸媒。反應係在 55 分鐘內完成。將混合物以甲醇 (50 毫升) 稀釋，音振 10 分鐘。CELITETM 床係於燒結玻璃上製成，並在抽氣下，以 6M HCl (100 毫升)，接著以水 (7 x 50 毫升)，然後以甲醇 (2 x 50 毫升) 洗滌。經過預處理之 CELITETM 床過濾反應混合物。收集濾液，及在真空中濃縮，獲得 3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為固體產物 (0.27 克，61% 產率，HPLC 方法 1 (實例 24)，RT = 9.7 分鐘，純度 (吸收峰面積百分比): 99.3%，在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 7.42 (s, 1H), 5.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS-ESI (m/z) 238.1 $[\text{M}+1]^+$, 206.2 (100%), 186.1, 178.2, 158.2.

實例 38

3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

於氬大氣下，在 50 psi 壓力下，使 3-苄氧基-2-甲基-5-(2,2,2-

三氟-1-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-酮(609毫克, 1.86毫莫耳)在甲醇(32毫升)中之透明溶液脫苄基化, 使用Pd/C (10重量%, 乾重為基準, 在活性碳上, 潮濕, Degussa E101 NE/W型, 154毫克)作為觸媒。反應係在55分鐘內完成。將混合物以甲醇(50毫升)稀釋, 音振10分鐘。CELITE™床係於燒結玻璃上製成, 並在抽氣下, 以6M HCl(100毫升), 接著以水(7 x 50毫升), 然後以甲醇(2 x 50毫升)洗滌。經過預處理之CELITE™床過濾反應混合物。收集濾液, 及在真空中濃縮, 獲得3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-酮, 為固體產物(0.27克, 61%產率, HPLC方法1(實例24), RT = 9.7分鐘, 純度(吸收峰面積百分比): 99.3%, 在 $\lambda = 280$ 毫微米下)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7.42 (s, 1H), 5.19 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS-ESI (m/z) 238.1 [M+1]⁺, 206.2 (100%), 186.1, 178.2, 158.2.

實例 39

3-羥基-6-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

A. 5-苄氧基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮之製備

將3-苄氧基-6-甲基-4-酮基-1,4-二氫-吡啶-2-羧酸(5.2克, 20.0毫莫耳)在二甲基甲醯胺(12毫升)中之混合物於油浴中加熱8小時。使油浴之溫度保持在120°C下。在冷卻至室溫時, 分離固體。將固體5-苄氧基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮抽氣過濾, 並以己烷洗滌。使經單離之固體在高真空下乾燥16小時(3.32克, 77%產率)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-D₄) δ (ppm): 7.45-7.46 (m, 重疊吸收峰, 2H, Ar-H與CH), 7.29-7.39 (m, 重疊吸

收峰, 4H, Ar-H), 6.34 (s, 1H, CH), 5.07 (s, 2H, OCH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃); MS-ESI (m/z): 216.3 [M+1]⁺, 215.6 [M]⁺, 188.3.

B. 5-羥基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮鹽酸鹽之製備

於帕爾氫化器瓶子中, 將 5-苄氧基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 (15.5 克, 72.0 毫莫耳) 與 10% Pd/C (1.60 克) 在甲醇 (200 毫升) 與水 (35 毫升) 中混合。使混合物於帕爾氫化器上, 在 50 psi 氫壓力下氫化 45 分鐘。添加 6N HCl (12 毫升)。CELITE™ 床係於燒結玻璃上製成, 並在抽氣下, 以 6M HCl (100 毫升), 接著以水 (7 x 50 毫升), 然後以甲醇 (2 x 50 毫升) 洗滌。經過預處理之 CELITE™ 床過濾反應混合物。使濾液蒸發至乾涸, 且將殘留物以丙酮研製, 然後過濾, 獲得 5-羥基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮鹽酸鹽 9.30 克, 為灰白色固體。將母液以己烷稀釋, 並置於室溫下過夜, 獲得另外 1.63 克產物。因此, 獲得 10.9 克標題化合物 (94% 產率)。¹H NMR (90 MHz, MeOD) δ (ppm) 7.93 (s, 1H, CH), 7.07 (s, 1H, CH), 2.56 (s, 3H, CH₃). MS-ESI (m/z): 126.1 [M+1]⁺, 108.2, 110.1.

C. 3-羥基-6-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮之製備

於室溫下, 將 5-羥基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮鹽酸鹽 (1.00 克, 6.19 毫莫耳) 與碳酸鉀 (1.02 克, 7.42 毫莫耳) 在水 (10 毫升) 中混合在一起, 並攪拌, 直到二氧化碳之釋出停止。接著添加 2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙醇 (1.60 克, 12.4 毫莫耳)。將反應混合物於密封燒瓶中, 在 100°C 下加熱 20 小時。使混合物冷卻至室溫, 並以醋酸中和至 pH 在 5 至 6 之間。藉抽氣過濾收集

沉澱物，且以水與醚洗滌。因此，獲得3-羥基-6-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮，為灰白色固體(1.06克，76%產率)。[0]¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.09 (s, 1H, CH); 5.42 (表觀 q, 1H, CH), 2.28 (s, 3H, CH₃); MS-ESI (m/z) 224.1 [M+1]⁺, 206.1, 186.1, 178.1.

雖然本發明之較佳具體實施例已於本文中描述，但熟諳此藝者應明瞭的是，一些變型可在未偏離本發明之精神或隨文所附請求項之範圍下對其施行。

【圖式簡單說明】

在附圖中：

圖1係提供說明根據本發明經選擇式(I)化合物與去鐵酮之物理性質之表。

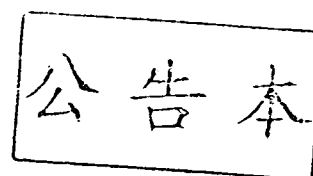
圖2係提供說明31種參考藥物之層析容量因子 k_{BMC} 之表。

圖3係說明31種參考藥物之 $\log BB$ 與 $\log k_{BMC}$ 間之關係。

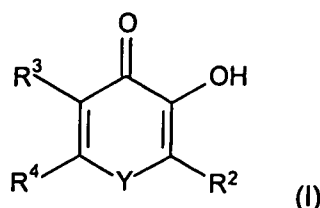
圖4係提供說明一系列根據本發明式(I)化合物之化學性質之表。

圖5為一種根據本發明式(I)化合物Apo6719之物種形成圖。

十、申請專利範圍：



1. 一種式(I)之二氟或三氟化合物



或其藥學上可接受之鹽，其選自下列化合物所組成之群：

(i)：

Y 為 NR^1 ，其中 R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基、環丙基甲基、烯丙基及環丙基；

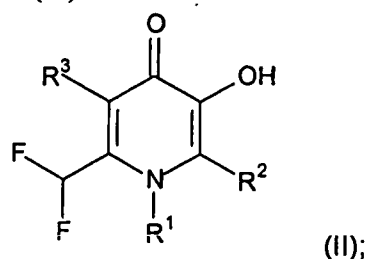
R^2 係選自包括氫、 C_1 - C_4 烷基及 R^5CHOH ，其中

R^5 係選自包括氫、 C_1 - C_3 烷基及三氟甲基；

R^3 係選自包括甲基、氫及 CF_3CHOH ；

R^4 為 CHF_2 ；及

其中式(I)化合物為式(II)化合物



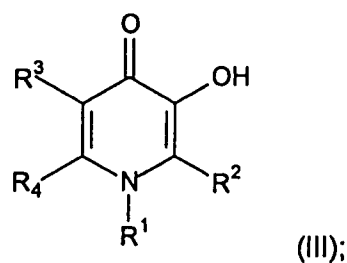
(ii)：

Y 為 NR^1 ，其中 R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基、環丙基甲基、烯丙基及環丙基；

R^2 係選自包括 CHF_2 、 CH_2CF_3 及 CF_3CHOH ；

R^3 與 R^4 係各獨立選自包括甲基與氫；及

其中式(I)化合物為式(III)化合物



(iii) :

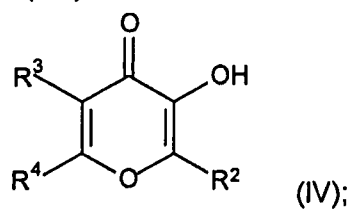
Y 為 O ;

R² 為 CF₃CHOH ;

R³ 係選自包括甲基與氫 ;

R⁴ 係選自包括氫與 C₁-C₆ 烷基 ; 及

其中式 (I) 化合物為式 (IV) 化合物



(iv) :

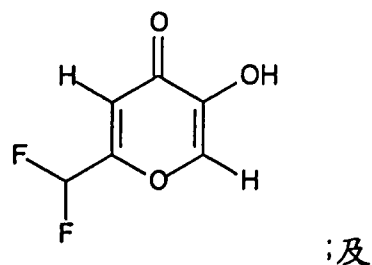
Y 為 O ;

R² 為 氫 ;

R³ 為 氫 ;

R⁴ 為 二氟甲基 ; 及

其中該化合物係具有下列化學結構



(v) :

Y 為 O 或 NR¹ , 其中 R¹ 係選自包括氫、C₁-C₆ 烷基、環丙

基甲基、烯丙基及環丙基；

R^2 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基及 R^5 CHOH，其中 R^5 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基及三氟甲基；

R^3 及 R^4 其中之一係選自包括氫及甲基；且另一者係選自包括 CH_2CF_3 及 CF_3CHOH ；

其附帶條件是，當 R_3 為 CF_3CHOH ，且 R^4 為氫時， R^2 不為氫。

2. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中

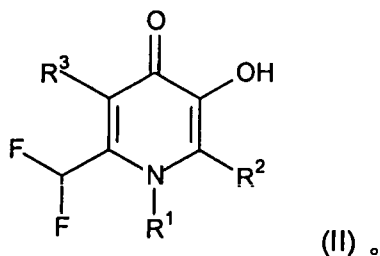
Y為 NR^1 ，其中 R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_4 烷基、環丙基甲基、烯丙基及環丙基；

R^2 係選自包括氫、 C_1 - C_3 烷基及 R^5 CHOH，其中 R^5 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基及三氟甲基；

R^3 係選自包括甲基、氫及 CF_3CHOH ；

R^4 為 CHF_2 ；及

其中式(I)化合物為式(II)化合物



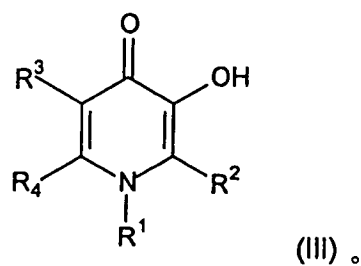
3. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中

Y為 NR^1 ，其中 R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基、環丙基甲基、烯丙基及環丙基；

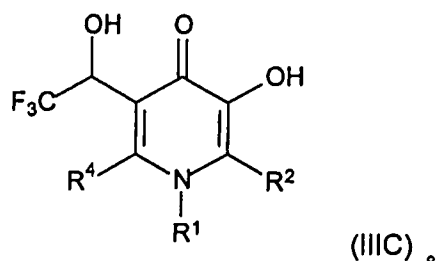
R^2 係選自包括 CHF_2 、 CH_2CF_3 及 CF_3CHOH ；

R^3 與 R^4 係各選自包括甲基與氫；及

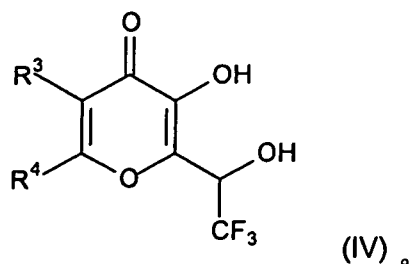
其中式(I)化合物為式(III)化合物



4. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中
 Y 為 NR^1 ，且 R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基、環丙基甲基、
 烯丙基及環丙基；
 R^2 係選自包括氫與 C_1 - C_6 烷基，其附帶條件是，當 R^4 為氫
 時， R^2 不為氫；
 R^3 為 CF_3CHOH ；
 R^4 係選自包括氫與甲基；及
 其中式(I)化合物為式(IIIC)化合物



5. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中
 Y 為 O ；
 R^2 為 CF_3CHOH ；
 R^3 係選自包括甲基與氫；
 R^4 係選自包括氫與 C_1 - C_6 烷基；及
 其中式(I)化合物為式(IV)化合物



6. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中

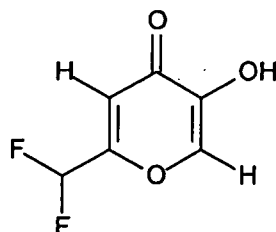
Y 為 O；

R² 為 氫；

R³ 為 氫；

R⁴ 為 二氟甲基；且

其中該化合物為具有下式之2-二氟甲基-5-羥基-嘧啶-4-酮：



7. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中

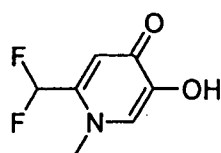
Y 為 NR¹，其中 R¹ 係選自包括氫、C₁-C₆烷基、環丙基甲基、烯丙基及環丙基；

R² 係選自包括氫、C₁-C₆烷基及 R⁵CHOH，其中 R⁵ 係選自包括氫、C₁-C₆烷基及三氟甲基；

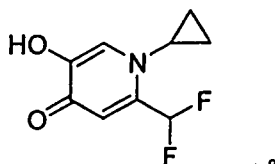
R³ 及 R⁴ 其中之一係選自包括氫及甲基；且另一者係選自包括 CH₂CF₃ 及 CF₃CHOH；

其附帶條件是，當 R₃ 為 CF₃CHOH，且 R⁴ 為 氫時，R² 不為 氫。

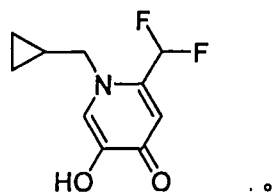
8. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R¹ 為甲基，R² 為 氫，R³ 為 氫，且該化合物為具有下式之2-二氟甲基-5-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮：



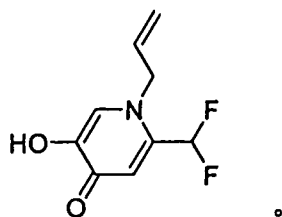
9. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R¹為環丙基，R²為氫，R³為氫，且該化合物為具有下式之1-環丙基-2-二氟甲基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮：



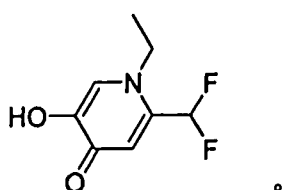
10. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R¹為環丙基甲基，R²為氫，R⁵為氫，且該化合物為具有下式之1-環丙基甲基-2-二氟甲基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮：



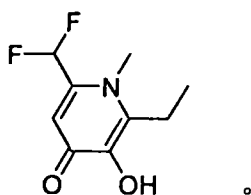
11. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R¹為烯丙基，R²為氫，R³為氫，且該化合物為具有下式之1-烯丙基-2-二氟甲基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮：



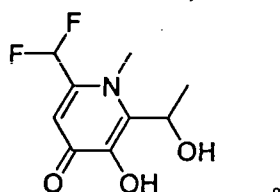
12. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R¹為乙基，R²為氫，R³為氫，且該化合物為具有下式之2-二氟甲基-1-乙基-5-羥基-1H-吡啶-4-酮：



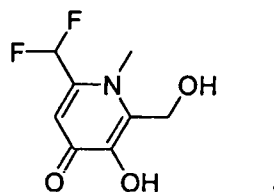
13. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R¹為甲基，R²為乙基，R³為氫，且該化合物為具有下式之6-二氟甲基-2-乙基-3-羥基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮：



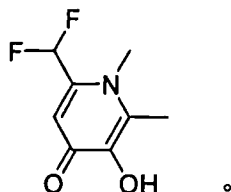
14. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R¹為甲基，R²為1-羥乙基，R³為氫，且該化合物為具有下式之6-二氟甲基-3-羥基-2-(1-羥基-乙基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮：



15. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R¹為甲基，R²為1-羥甲基，R³為氫，且該化合物為具有下式之6-二氟甲基-3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮：

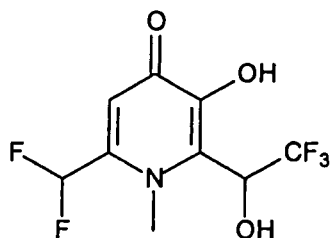


16. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R¹為甲基，R²為甲基，R³為氫，且該化合物為具有下式之6-二氟甲基-3-羥基-1,2-二甲基-1H-吡啶-4-酮：

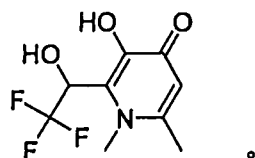


17. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R¹為甲

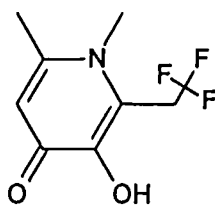
基， R^2 為 $R^5\text{CHOH}$ ，其中 R^5 為三氟甲基， R^3 為氫，且該化合物為具有下式之6-二氟甲基-3-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮：



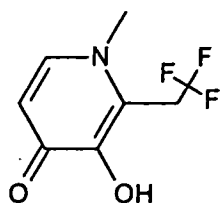
18. 如請求項3之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基， R^4 為甲基， R^3 為氫， R^2 為1-羥基-三氟乙基，且該化合物為具有下式之3-羥基-1,6-二甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮：



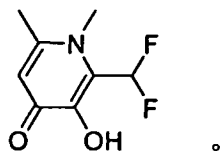
19. 如請求項3之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基， R^4 為甲基， R^3 為氫， R^2 為三氟乙基，且該化合物為具有下式之3-羥基-1,6-二甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮：



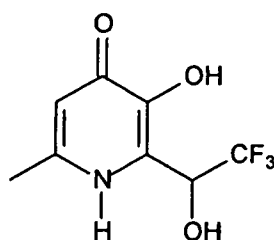
20. 如請求項3之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基， R^4 為氫， R^3 為氫， R^2 為三氟乙基，且該化合物為具有下式之3-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮：



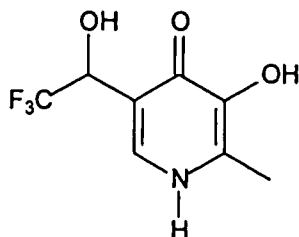
21. 如請求項3之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基， R^4 為甲基， R^3 為氫， R^2 為二氟甲基，且該化合物為具有下式之2-二氟甲基-3-羥基-1,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮：



22. 如請求項3之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為氫， R^4 為甲基， R^3 為氫， R^2 為 CF_3CHOH ，且該化合物為具有下式之3-羥基-6-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮：

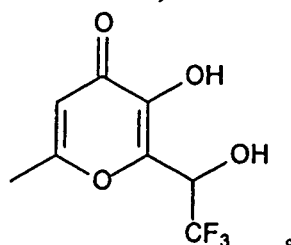


23. 如請求項4之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為氫， R^4 為氫， R^2 為甲基，且式(III)化合物為具有下式之3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮：

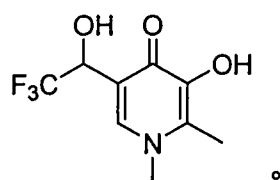


24. 如請求項5之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為氫，且 R^4 為甲基，及式(IV)化合物為具有下式之3-羥基-6-

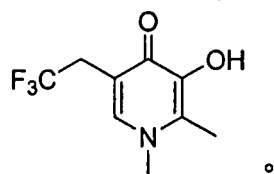
甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-呋喃-4-酮：



25. 如請求項7之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中Y為NR¹，R¹係甲基，R²係甲基，R³係CF₃CHOH及R⁴係氫，且該化合物為具有下式之3-羥基-1,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮：

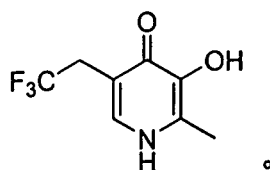


26. 如請求項7之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中Y為NR¹，R¹係甲基，R²係甲基，R³係CH₂CF₃及R⁴係氫，且該化合物為具有下式之3-羥基-1,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟-乙



基)-1H-吡啶-4-酮：

27. 如請求項7之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中Y為NR¹，R¹係氫，R²係甲基，R³係CH₂CF₃及R⁴係氫，且該化合物為具有下式之3-羥基-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮：

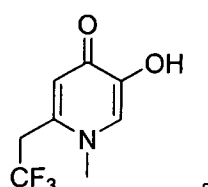


28. 如請求項 7 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 NR^1 ， R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基、環丙基甲基、烯丙基及環丙基；

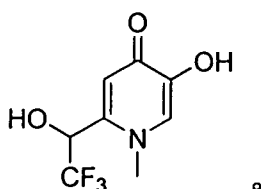
R^2 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基及 R_5CHOH ，其中 R^5 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基及三氟甲基；

R^3 係選自包括氫及甲基；及 R^4 係選自包括 CH_2CF_3 及 CF_3CHOH 。

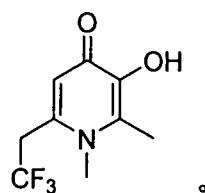
29. 如請求項 28 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 NR^1 ， R^1 係甲基， R^2 係氫， R^3 係氫及 R^4 係 CH_2CF_3 ，且該化合物為具有下式之 5-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮：



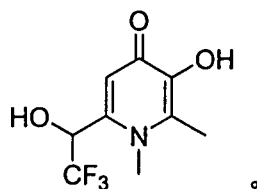
30. 如請求項 28 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 NR^1 ， R^1 係甲基， R^2 係氫， R^3 係氫及 R^4 係 CF_3CHOH ，且該化合物為具有下式之 5-羥基-1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮：



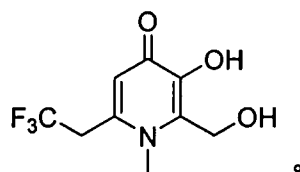
31. 如請求項 28 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 NR^1 ， R^1 係甲基， R^2 係甲基， R^3 係氫及 R^4 係 CH_2CF_3 ，且該化合物為具有下式之 3-羥基-1,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮：



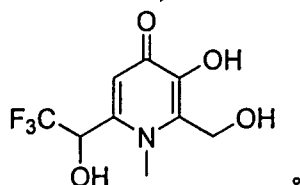
32. 如請求項 28 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 NR^1 ， R^1 係甲基， R^2 係甲基， R^3 係氫及 R^4 係 CF_3CHOH ，且該化合物為具有下式之 3-羥基-1,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮：



33. 如請求項 28 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 NR^1 ， R^1 係甲基， R^2 係 CH_2OH ， R^3 係氫及 R^4 係 CH_2CF_3 ，且該化合物為具有下式之 3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-4-酮：



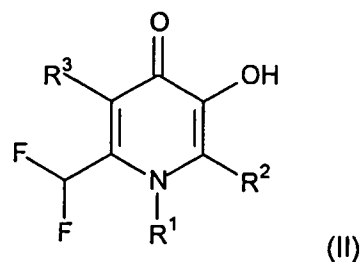
34. 如請求項 28 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 NR^1 ， R^1 係甲基， R^2 係 CH_2OH ， R^3 係氫及 R^4 係 CF_3CHOH ，且該化合物為具有下式之 3-羥基-2-羥甲基-1-甲基-6-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-酮：



35. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 34 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽及至少一種藥學上可接受之載

劑。

36. 一種如請求項 1 至 34 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在病患中用於治療神經變性疾病，其中該神經變性疾病係因自由態鐵或鐵蓄積之存在於神經組織中所造成。
37. 如請求項 36 之用途，其中神經變性疾病係選自包括巴金生氏病與阿耳滋海默氏病。
38. 如請求項 36 之用途，其中神經變性疾病係選自包括弗利特萊什 (Friedreich) 氏失調症及 Hallervorden-Spatz 徵候簇。
39. 一種如請求項 1 至 34 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在病患中用於治療鐵超負荷疾病。
40. 如請求項 39 之用途，其中鐵超負荷疾病係 β -地中海貧血症、。
41. 如請求項 39 之用途，該藥劑係作為自病患身體移除過量鐵之螯合劑。
42. 一種如請求項 1 至 34 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係作為再分佈鐵於病患身體內之螯合劑。
43. 一種製備式 (II) 化合物之方法



其中：

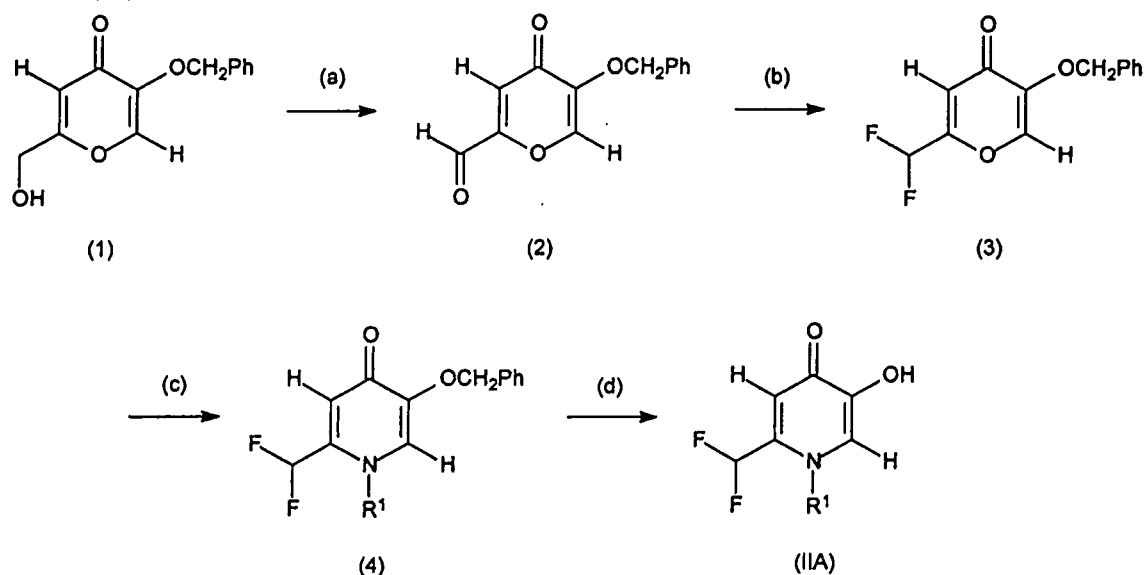
R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基、環丙基甲基、烯丙基及環丙基；

R^2 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基、 R^5 CHOH，其中 R^5 為氫、 C_1 - C_6 烷基及三氟甲基；

R^3 為氫；且

其中此方法係包括下述製法：

製法(A)，其係包括下列步驟：



(a) 化合物(1)以氧化劑之氧化作用，該氧化劑選自包括2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧(TEMPO)、溴酸鉀、次氯酸鈉及三氧化硫吡啶複合物，獲得化合物(2)；

(b) 使得自步驟(a)之化合物(2)與三氟化二乙胺基硫(DAST)反應，獲得化合物(3)；

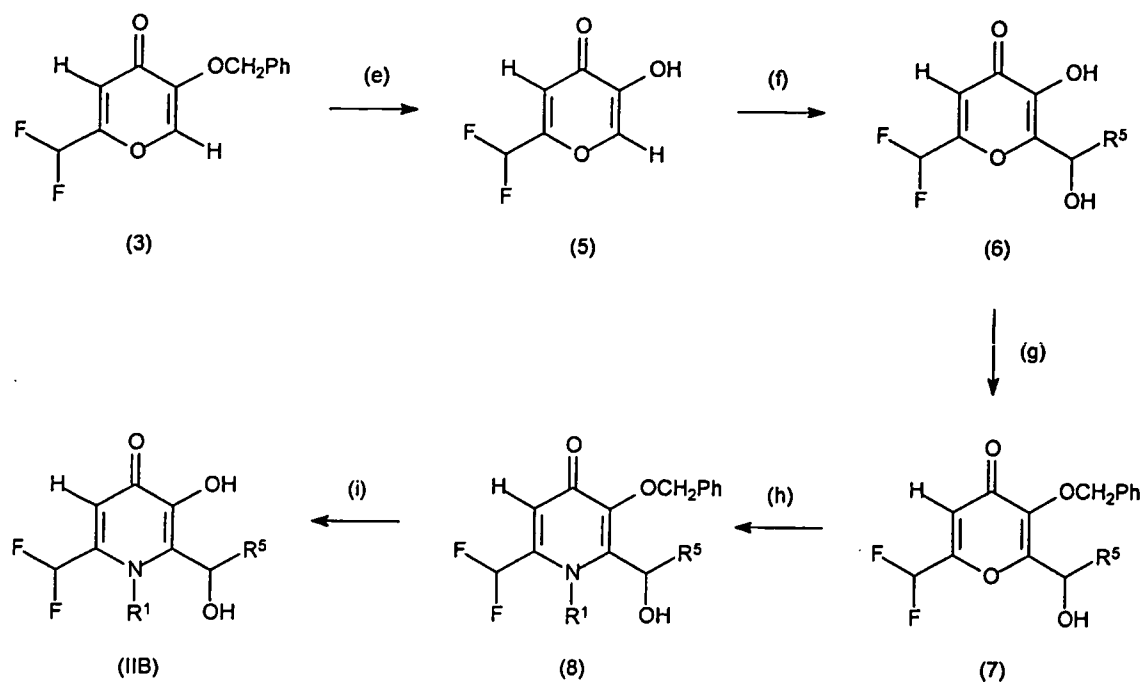
(c) 使化合物(3)與式 R^1NH_2 之胺反應，其中 R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基、烯丙基、環丙基及環丙基甲基，獲得化合物(4)，其中 R^1 係如 R^1NH_2 中所定義；及

(d) 化合物(4)以鈦/炭之氫化作用，獲得式(IIA)化合物，

其中當 R^2 與 R^3 各為氫時，式(IIA)化合物為式(II)化合物，其附帶條件是，當化合物(4)中之 R^1 為烯丙基時，係使用三溴化硼代替催化氫化作用，

或

製法(B)，其係包括下列步驟：



(e) 得自製法(A)步驟(b)之化合物以 BBr_3 之脫苄基化作用，獲得化合物(5)；

(f) 使化合物(5)與脂族醛 R^5CHO 反應，其中 R^5 係選自包括氫與 C_1 - C_6 烷基，獲得化合物(6)，其中 R^5 係如上文定義；

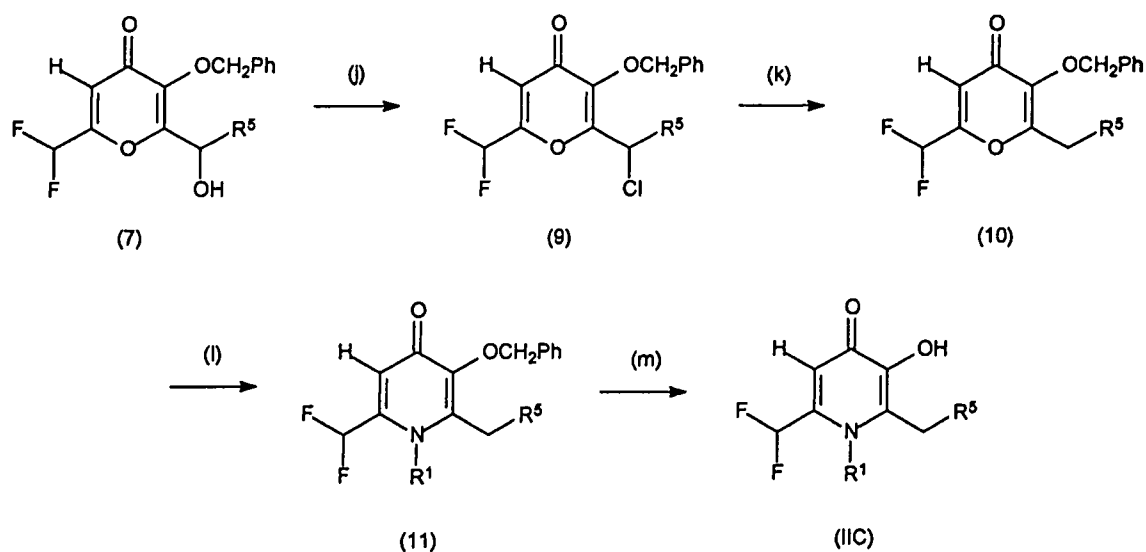
(g) 使化合物(6)與溴化苄及氫氧化鈉反應，獲得化合物(7)，其中 R^5 係如上文定義；

(h) 使化合物(7)與式 R^1NH_2 之胺反應，其中 R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基、烯丙基、環丙基及環丙基甲基，獲得化合物(8)，其中 R^1 係如 R^1NH_2 中所定義；及

(i) 化合物(8)以鈹/炭之氫化作用，獲得式(IIB)化合物，
其附帶條件是 R^1 不為烯丙基；當 R^2 為 $R^5\text{CHOH}$ 時，式
(IIB)化合物為式(II)化合物，

或

製法(C)，其係包括下列步驟：



(j) 使得自製法(B)步驟(g)之化合物(7)與二氯化亞硫醯
反應，獲得氯化物(9)，其中 R^5 係如上文定義；

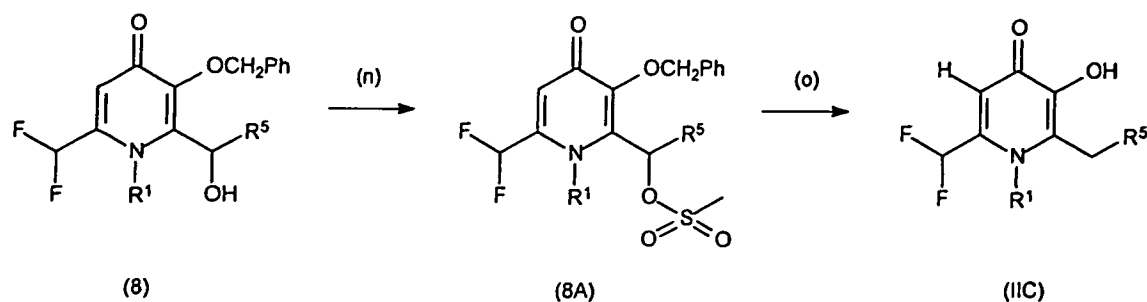
(k) 當場製自步驟(j)而未經單離之化合物(9)，以鋅在鹽
酸中之還原作用，獲得化合物(10)；

(l) 使得自步驟(k)之化合物(10)與式 $R^1\text{NH}_2$ 之胺反應，其
中 R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基、烯丙基、環丙基及
環丙基甲基，獲得化合物(11)，其中 R^1 係如 $R^1\text{NH}_2$ 中
所定義；及

(m)得自步驟(l)之化合物(11)以鈹/炭之氫化作用，獲得
式(IIC)化合物，其附帶條件是 R^1 不為烯丙基；當 R^2
為 CH_2R^5 時，式(IIC)化合物係與式(II)化合物相同，

或

製法 (D)，其係包括下列步驟：

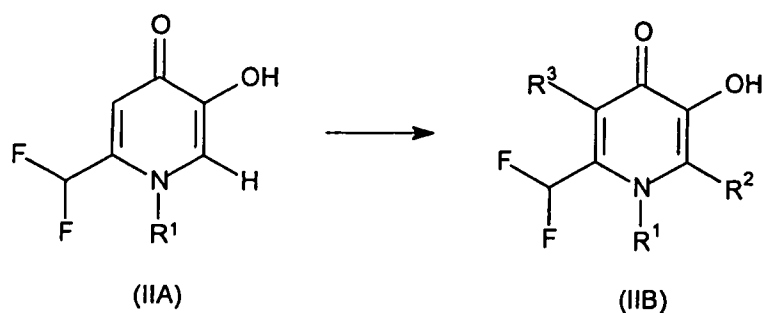


(n) 使得自製法 (B) 之化合物 (8)，其中 R^5 為氫，與三乙胺及氯化甲烷磺醯反應，獲得化合物 (8A)；與

(o) 化合物 (8A) 以鈀 / 炭之氫化作用，獲得式 (IIC) 化合物，其中 R^5 為氫，其附帶條件是 R^1 不為烯丙基；當 R^2 為 CH_2R^5 時，式 (IIC) 化合物係與式 (II) 化合物相同，

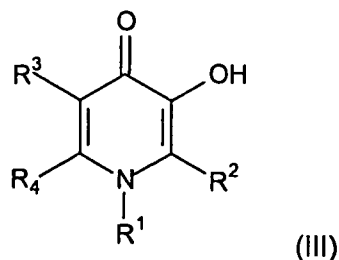
或

製法 (E)，其係包括下列步驟：



使式 (IIA) 化合物與 $CF_3CH(OCH_3)OH$ ，於碳酸鉀存在下，在約 $100^\circ C$ 至約 $130^\circ C$ 之溫度下反應，獲得式 (IIB) 化合物，其中 R^3 為氫，且 R^2 為 R^5CHOH ，其中 R^5 為三氟甲基。

44. 一種製備式 (III) 化合物之方法



其中：

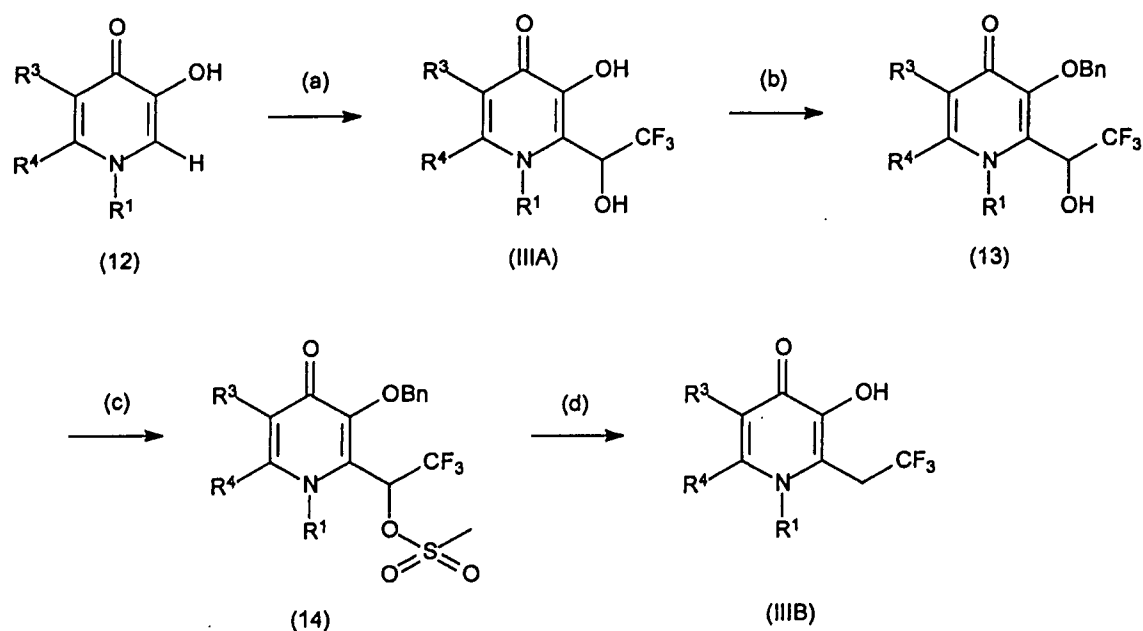
R^1 係選自包括氫、 C_1 - C_6 烷基、烯丙基、環丙基及環丙基甲基；

R^4 係選自包括甲基與氫；

R^3 為氫；

R^2 係選自包括 CF_3CHOH 與 CH_2CF_3 ；且

其中此方法係包括下列步驟：



(a) 化合物 (12) 與 $CF_3CH(OCH_3)OH$ 之反應，獲得式 (IIIA) 化合物；式 (IIIA) 化合物為式 (III) 化合物，其中 R^2 為 $CF_3CH(OH)$ ；

(b) 使得自步驟 (a) 之式 (IIIA) 產物與溴化苄及氫氧化鈉反應，獲得化合物 (13)，其中 R^3 、 R^4 及 R^1 均如上文定義；

(c) 使化合物 (13) 以氯化甲烷磺醯與三乙胺轉化成甲烷磺酸酯 (14)，其中 R^1 、 R^3 及 R^4 均如上文定義；及

(d) 化合物 (14) 於鈀/炭存在下之氫化作用，獲得式 (IIIB) 化合物，其中 R^2 為 CF_3CH_2 ，其附帶條件是 R^1 不為烯丙基；式 (IIIB) 化合物為式 (III) 化合物，其中 R^1 係選自

包括 C_1 - C_4 烷基、環丙基及環丙基甲基； R^4 係選自包括甲基與氫； R^3 為氫；且 R^2 為 CF_3CH_2 。

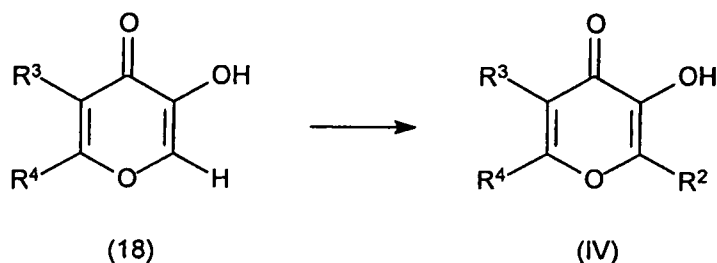
45. 一種製備式 (IV) 化合物之方法，其中

Y 為 O；

R^3 係選自包括氫與甲基；

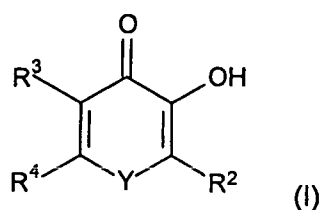
R^4 係選自包括氫與 C_1 - C_6 烷基；且

R^2 為 CF_3CHOH ，



其中此方法係包括使化合物 (18)，其中 R^4 係選自包括氫與 C_1 - C_6 烷基； R^3 係選自包括氫與甲基，與 $CF_3CH(OH)OCH_3$ ，於碳酸鉀存在下反應。

46. 一種製備式 (I) 化合物之方法



其中 Y 為 O， R^3 為氫， R^2 為氫，且 R^4 為 CHF_2 ，該化合物為 2-二氟甲基-5-羥基-吡喃-4-酮，其中此方法係包括下列步驟：

(a) 使麴酸與氫氧化鈉及溴化苄反應，獲得 5-苄氧基-2-羥甲基-吡喃-4-酮；

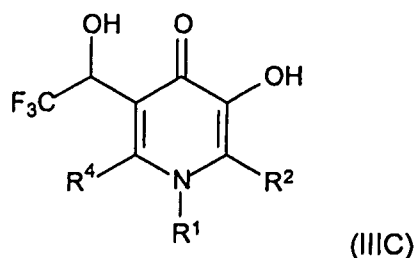
(b) 使得自步驟 (a) 之化合物以 TEMPO、次氯酸鈉及溴酸鉀氧化，而得 5-苄氧基-4-酮基-4H-吡喃-2-羧甲醛；或

使得自步驟(a)之化合物以三氧化硫吡啶複合物氧化，而得5-苄氧基-4-酮基-4H-哌喃-2-羧甲醛；

(c) 使得自步驟(b)之化合物與DAST反應，獲得5-苄氧基-2-二氟甲基-哌喃-4-酮；及

(d) 使得自步驟(c)之化合物與三溴化硼反應，獲得2-二氟甲基-5-羥基-哌喃-4-酮。

47. 一種製備式(IIIC)化合物之方法

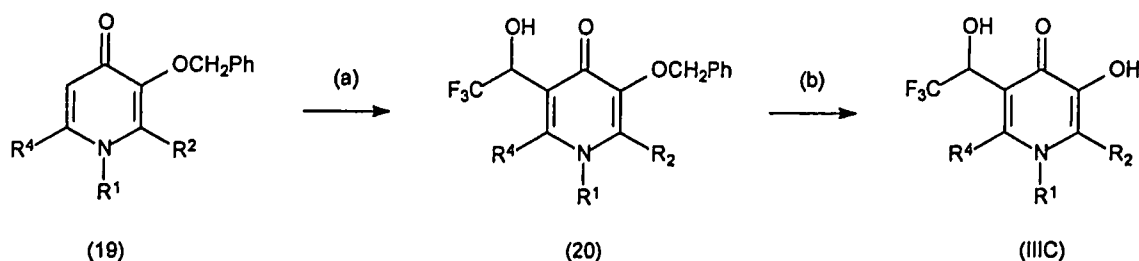


其中R¹係選自包括氫及C₁-C₆烷基；

R²係選自包括氫與C₁-C₆烷基；及

R⁴係選自包括氫與甲基；且

其中此方法係包括下列步驟：

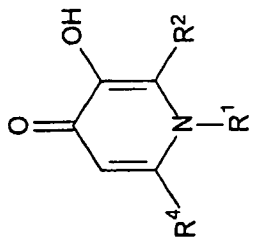


(a) 化合物(19)與CF₃CH(OCH₃)OH之反應，獲得化合物(20)；與

(b) 化合物(20)於鈹/炭存在下之氫化作用，獲得式(IIIC)化合物。

十一、圖式：

式 I 化合物與去鐵酮之物理性質



	R ⁴	R ¹	R ²	D _{7,4}	pK _{as}	Log k _{BMC}	經計算之Log BB	MW
去鐵酮	H	CH ₃	CH ₃	0.17	3.55, 9.92	-0.07	-1.05	139.15
Apo6719	CHF ₂	CH ₃	H	0.34	2.65, 8.28	0.02	-0.96	175.13
Apo6736	CHF ₂	CH ₃	CH ₂ OH	0.37	2.34, 8.52	0.10	-0.88	205.16
Apo6757	CHF ₂	CH ₃	CH(OH)CH ₃	0.86	nd	0.25	-0.73	219.18
Apo6732	CHF ₂	CH ₂ CH ₃	H	0.97	nd	0.24	-0.74	189.16
Apo6756	CHF ₂	c-Pr	H	0.99	nd	0.23	-0.75	201.17
Apo6742	CHF ₂	CH ₃	CH ₃	1.04	2.96, 9.14	0.25	-0.73	189.16
Apo6727	CHF ₂	烯丙基	H	1.82	nd	0.44	-0.54	201.17
Apo6762	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CF ₃	2.17	3.57, 10.37	0.56	-0.42	221.18
Apo6761	CHF ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3.33	nd	0.48	-0.50	203.19
Apo6725	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr	H	3.82	nd	0.66	-0.32	215.20
Apo6729	CH ₃	CH ₃	CH(OH)CF ₃	3.95	2.77, 7.78	0.76	-0.22	237.18

圖 1

31 種參考藥物之 Log K_{BMC} 值

藥物名稱	Log K _{BMC} (文獻值) ^{1,2}	Log BB (文獻值) ¹	Log K _{BMC} (此研究工作) ²	Log K _{BMC} 在 4 mM EDTA 中之試驗物件 (此研究工作) ³
胺醯心安(Atenolol)	-0.34	-1.42	-0.24	-0.25
瑞尼提定(Ranitidine)	0.11	-1.23	-0.19	-0.20
茶鹼	0.22	-0.29	0.19	0.21
咖啡鹼	0.26	-0.06	0.20	0.21
甲腈咪胍	0.28	-1.42	0.52	0.50
安替比林	0.34	-0.10	0.28	0.29
柳酸	0.55	-1.10	0.57	0.58
乙醯柳酸	0.57	-0.50	0.56	0.58
乙醯胺吩(Acetaminophen)	0.66	-0.31	0.61	0.62
胺甲醯氮革環氧化物	0.84	-0.34	0.86	0.87
可樂寧(Clonidine) HCl	0.92	0.11	0.66	0.60
異丁苯丙酸(Ibuprofen)	1.19	-0.18	1.31	1.34
胺甲醯氮革	1.21	-0.07	1.15	1.16
阿普拉唑蘭(Alprazolam)	1.44	0.04	1.32	1.33
克羅巴尖(Clobazam)	1.45	0.35	1.36	1.36
苯妥英	1.54	-0.04	1.44	1.45
丙嗪羅(Propranolol) HCL	1.62	0.64	1.29	1.25
苯甲二氮革	1.65	0.52	1.55	1.54
苯	1.66	0.37	1.58	1.59
新安替根	1.67	0.50	1.53	1.47
米達唑蘭(Midazolam)	1.70	0.36	1.55	1.56
羥吡(Hydroxyzine) HCl	1.74	0.39	1.65	1.63
去鬱敏(Desipramine) HCl	1.79	1.20	1.52	1.51
甲苯	1.86	0.37	1.77	1.78
阿米替林(Amitriptyline) HCl	2.37	0.90	2.05	2.04
氟奮乃靜(Fluphenazine) HCl	1.99	1.51	1.72	1.71
鹵哌啶酮	2.01	1.34	1.80	1.78
丙吡(Promazine) HCl	2.24	1.23	1.92	1.91
氯丙馬井(Chlorpromazin) HCl	2.43	1.06	2.04	2.04
丙咪吡HCl	2.49	1.06	1.95	1.97
三氟伯吡(Trifluoperazin)	2.55	1.44	2.14	2.26

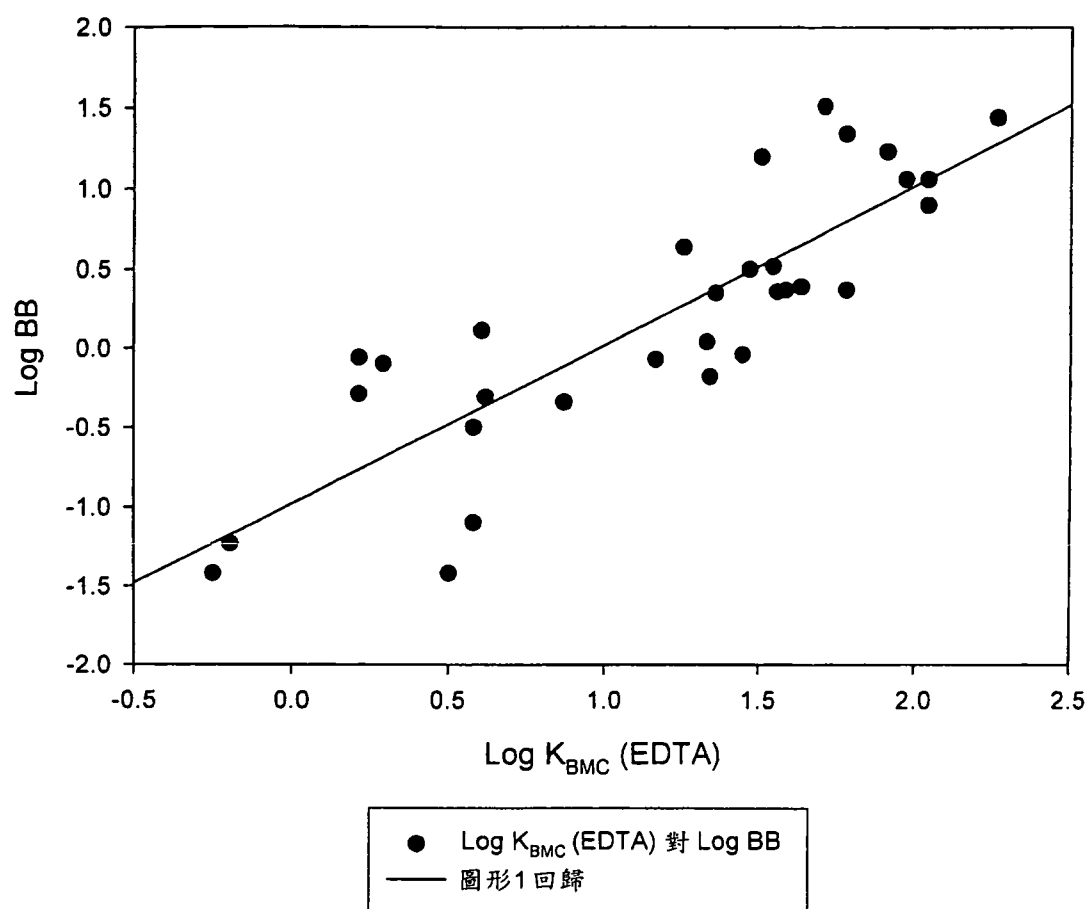
¹ Escuder-Gilabert, L. 等人, 層析期刊 B, 2004, 807, 193-201。

² HPLC 條件(得自註1) - 管柱: Kromasil C18, 5 微米, 150 x 4.6 毫米; 防護管柱: Kromasil C18, 5 微米, 50 x 4.6 毫米; 流動相: 40 mM Brij35, 157 mM NaCl, 50 mM 磷酸鹽緩衝劑, pH 7.4; 方法: 恒定組成; 流率: 1.0 毫升/分鐘; T = 36.5°C。

³ HPLC 條件 - 管柱: Kromasil C18, 5 微米, 150 x 4.6 毫米; 防護管柱: Kromasil C18, 5 微米, 50 x 4.6 毫米; 流動相: 40 mM Brij35, 157 mM NaCl, 4 mM EDTA, 50 mM 磷酸鹽緩衝劑, pH 7.4; 方法: 恒定組成; 流率: 1.0 毫升/分鐘; T = 36.5°C。

圖 2

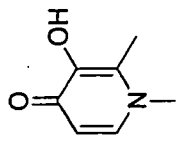
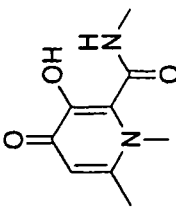
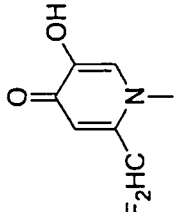
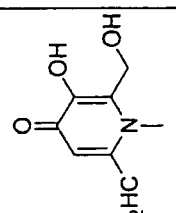
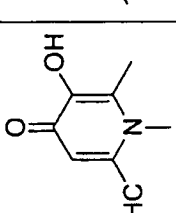
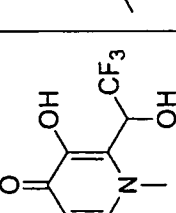
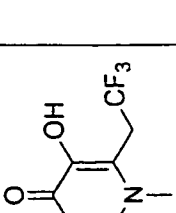
在 31 種參考藥物之 $\text{Log } K_{\text{BMC}}$ 與 Log BB 間之關係



圖形 1 回 歸 : $\text{Log BB} = -0.98 + \text{Log } k_{\text{BMC}} \quad r^2 = 0.72$

圖 3

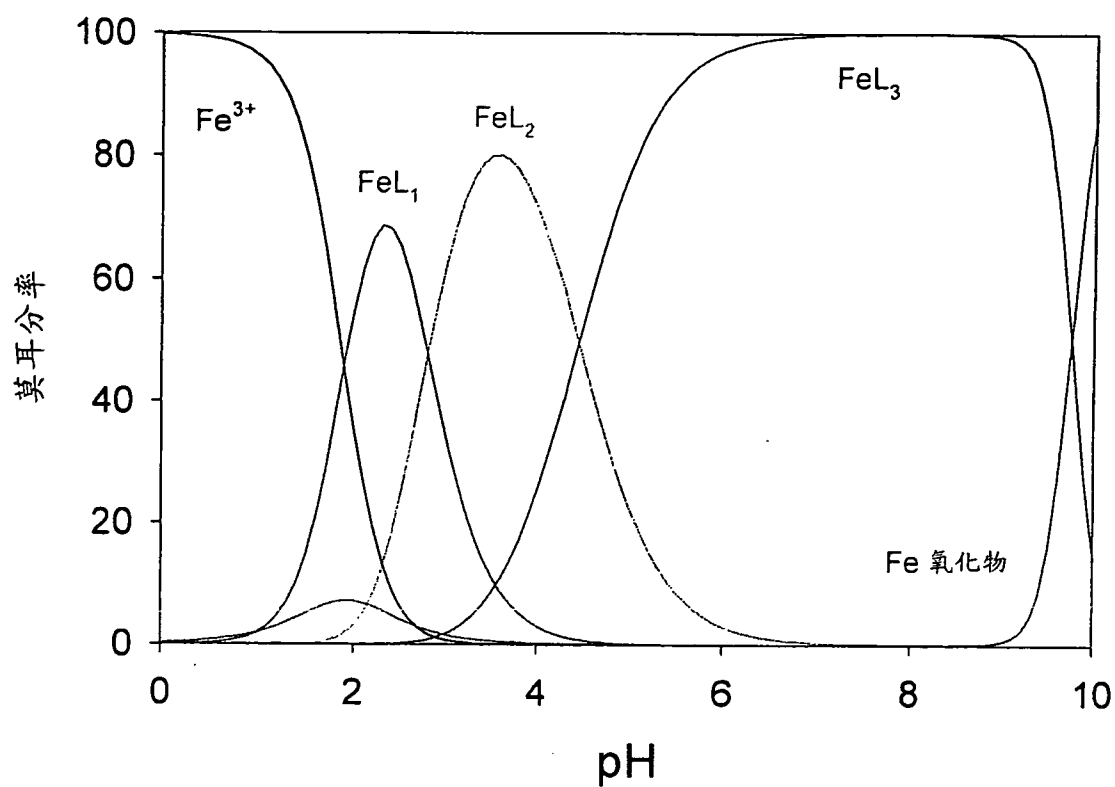
去鐵酮之氟化類似物之性質

							
化合物	L1	CP502	Apo6719	Apo6736	Apo6742	Apo6729	Apo6762 ¹
pKa ₁	9.92	8.40	8.28	8.52	9.14	7.78	10.37
pKa ₂	3.55	2.70	2.65	2.34	2.96	2.77	3.57
log K ₁	14.85	12.93	12.24	12.88	13.78	12.76	15.56
log K ₂	12.40	11.32	10.79	10.84	11.43	10.74	12.94
log K ₃	9.99	9.39	8.96	9.13	9.40	8.72	10.00
log β ₃	37.24	33.64	31.99	32.85	34.61	31.72	38.51
pFe ³⁺	20.2	20.8	19.7	19.9	19.9	20.7	20.2
D _{7.4}	0.17	0.03	0.34	0.37	1.04	3.95	2.17

¹ 溶液係以 1 : 1 MeOH 與 H₂O，在 0.1M NaCl 中製成。實驗係在 0.1M NaCl 於 DI-水 與 MeOH (50/50, v/v) 中之混合溶劑內進行。

圖 4

Fe(III) - Apo6719 (式 I 化合物) 錯合物之物種形成圖



$[\text{Fe(III)}]_{\text{總計}} = 1 \times 10^{-6} \text{ M}$, 且 $[\text{L}]_{\text{總計}} = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$

圖 5