

發明專利說明書

(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：97137403

※申請日期：97.9.26

※IPC 分類：

~~C07C; C07D~~

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

1,1,1-三氟-2-羥基-3-苯丙烷衍生物

1,1,1-TRIFLUORO-2-HYDROXY-3-PHENYLPROPANE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 傑克魁斯 貝里
BAILLY, JACQUES
2. 康納利 賀特爾
HERTEL, CORNELIA
3. 丹尼爾 杭基克
HUNZIKER, DANIEL
4. 克里斯汀 連納
LERNER, CHRISTIAN
5. 奧瑞克 歐斯特 山德
SANDER, ULRIKE OBST
6. 詹士-烏伊 彼得斯
PETERS, JENS-UWE
7. 菲利浦 弗里傑
PFLIEGER, PHILIPPE
8. 坦嘉 舒茲-嘉許
SCHULZ-GASCH, TANJA

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE
- 2-3. 均 瑞士 SWITZERLAND
- 4-6. 均 德國 GERMANY
7. 法國 FRANCE
8. 德國 GERMANY

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. 歐洲專利機構；2007 年 09 月 27 日；07117360.3

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】

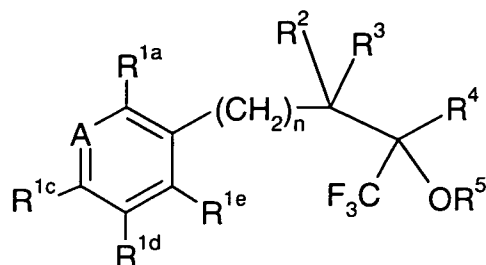
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 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：

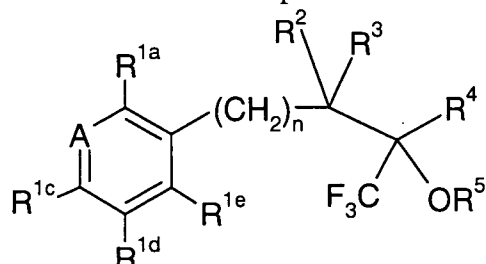
本發明係關於式I化合物



其中A、n、R^{1a}至R^{1e}及R²至R⁵均如說明文與請求項中所定義，及其藥學上可接受之鹽。該化合物為可用於治療及/或預防疾病之類皮質糖受體拮抗劑，該疾病譬如糖尿病、脂血症障礙、肥胖、高血壓、心血管疾病、腎上腺平衡缺失或抑鬱。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds of formula I



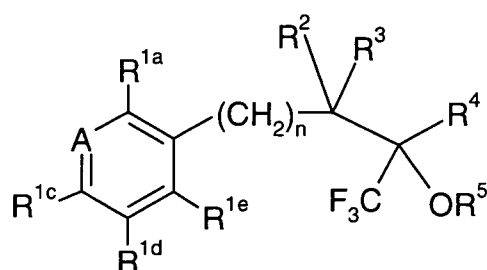
wherein A, n, R^{1a} to R^{1e} and R² to R⁵ are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds are glucocorticoid receptor antagonists useful for the treatment and/or prevention of diseases such as diabetes, dyslipidemia, obesity, hypertension, cardiovascular diseases, adrenal imbalance or depression.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

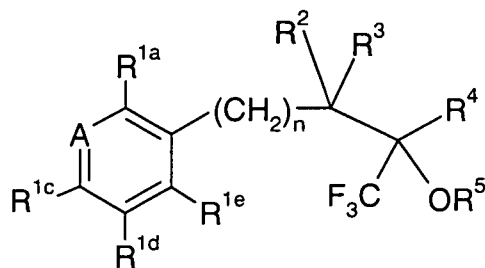


九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎 1,1,1-三氟-2-羥基-3-苯基丙烷或 1,1,1-三氟-2-羥基-4-苯基丁烷衍生物，其製造，含有彼等之醫藥組合物，及其作為藥劑之用途。本發明之活性化合物係充作類皮質糖受體之調劑劑，較佳為拮抗劑，且可用於治療糖尿病及其他病症，譬如脂血症障礙、肥胖、高血壓、心血管疾病、腎上腺平衡缺失或抑鬱。

特定言之，本發明係關於以下通式之化合物



其中

A 為 C-R^{1b} 或 N；

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} 及 R^{1e} 係互相獨立地選自包括氫、C₁₋₇-烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₇-烷基、鹵素、鹵素-C₁₋₇-烷基、鹵素-C₁₋₇-烷氧基、鹵素-C₁₋₇-烷基-磺醯氧基、羥基、羥基-C₁₋₇-烷基、C₁₋₇-烷氧基、C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷氧基、羥基-C₁₋₇-烷氧基、胺基-C₁₋₇-烷氧基、氰基、羧基、羧基-C₁₋₇-烷基、羧基-C₁₋₇-烷氧基、C₁₋₇-烷氧羰基、C₁₋₇-烷氧羰基-C₁₋₇-烷氧基、C₁₋₇-烷氧羰基胺基-C₁₋₇-烷氧基、C₁₋₇-烷氧羰基氧基-C₁₋₇-烷氧基、胺基羰基-C₁₋₇-烷氧基、二-C₁₋₇-烷胺基、二-C₂₋₇-烯基胺基、C₁₋₇-烷基磺醯基胺基、苯基

羰基胺基、苯磺醯基氧基，

雜芳基- C_{1-7} -烷基氧基，其中此雜芳基環係選自包括噁二唑基、異噁唑基、噻二唑基及四唑基，且係為未經取代或被 C_{1-7} -烷基取代，

苯基氧基與苯基- C_{1-7} -烷基氧基，該苯環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、羥基、氰基、 C_{1-7} -烷基磺醯基、 C_{1-7} -烷基氧基及鹵素- C_{1-7} -烷基氧基；

或 R^{1c} 與 R^{1d} 或 R^{1d} 與 R^{1e} 一起為 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，以和彼等所連接之碳原子一起形成苯環；

R^2 係選自包括 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基羧基- C_{1-7} -烷基、三唑基- C_{1-7} -烷基及苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個鹵素基團取代；

R^3 為氫或 C_{1-7} -烷基；

或 R^2 與 R^3 和彼等所連接之碳原子一起形成 C_3 - C_5 -環烷基環；

R^4 為雜芳基環，選自包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、2-酮基-1,2-二氫吡啶基、喹啉基、異喹啉基、嘓啉基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吲哚基、吲唑基、3,4-二氫-1H-異喹啉基及3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -

烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -
 烷氧基、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、
 羥基- C_{1-7} -烷氧基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羧基、羧基- C_{1-7} -
 烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基
 - C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基，

R^6R^7N -羰基- C_{1-7} -烷氧基，其中 R^6 與 R^7 係獨立選自氫或 C_{1-7} -
 烷基，或 R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子一起形成雜環，
 選自四氫吡咯、六氫吡啶、嗎福啉或硫代嗎福啉，
 苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個取代基取
 代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、
 羥基、氰基、羧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及 C_{1-7} -烷氧基；

吡啶基，

雜環基，選自包括四氫吡咯與六氫吡啶，該雜環基環係
 為未經取代或被羧基或 C_{1-7} -烷氧基-羰基取代，

苯基- C_{1-7} -烷基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基；

R^5 為氫或甲基；

n 為 0 或 1；

及其藥學上可接受之鹽。

式 I 化合物為類皮質糖受體 (GR) 拮抗劑。

【先前技術】

類皮質糖係負責數種生理功能，包括對壓力、免疫及炎
 性回應之應答，以及肝糖生成作用之刺激與在末梢處之葡
 萄糖利用性。類皮質糖係經由歸屬於核類固醇受體族群之
 胞內類皮質糖受體 (GR) 而發生作用。未活化之 GR 係被定位

於細胞之細胞質中，且係與數種查伯酮(chaperone)蛋白質有關聯。當配位體活化此受體時，複合物係在細胞核中移位，且係與位於數種基因啟動子中之類皮質糖回應元素交互作用。此受體可在細胞核中充作同種二聚體或異種二聚體。再者，數種有關聯之共活化劑或共阻遏物亦可與該複合物交互作用。此大範圍之可能組合會導致數種GR構形與數種可能之生理學應答。

病理學疾病，例如糖尿病、Cushing氏徵候簇或抑鬱係與中等至嚴重皮質固醇官能亢進有關聯(Chiodini等人, *Eur. J. Endocrinol.* 2005, 第153卷, 第837-844頁; Young, *Stress* 2004, 第7(4)卷, 第205-208頁)。GR拮抗劑投藥已被証實係於臨床上在抑鬱(Flores等人, *神經心理藥理學* 2006, 第31卷, 第628-636頁)中，或在Cushing氏徵候簇(Chu等人, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 第86卷, 第3568-3573頁)中具活性。此等臨床証據係說明有效且選擇性GR拮抗劑在許多適應徵(例如糖尿病、脂血症障礙、肥胖、高血壓、心血管疾病或抑鬱)中之潛在臨床價值(Von Geldern等人, *J. Med. Chem.* 2004, 第47(17)卷, 第4213-4230頁; Hu等人, *Drug Develop. Res.* 2006, 第67卷, 第871-883頁; Andrews, *壓力與腦部手冊* 2005, 第15卷, 第437-450頁)。此研究途徑亦可改善末梢胰島素敏感性(Zinker等人, *Meta. Clin. Exp.* 2007, 第57卷, 第380-387頁)，且保護胰 β 細胞(Delauney等人, *J. Clin. Invest.* 1997, 第(100)卷, 第2094-2098頁)。

糖尿病患者具有經增加含量之斷食血糖，其在臨床上係

與糖生成作用之經減弱控制有關聯 (DeFronzo, *Med. Clin. N. Am.* 2004, 第 88 卷, 第 787-835 頁)。肝糖生成作用過程係在類皮質糖之控制下。非專一性 GR 拮抗劑 (RU486/ 米非普利史東 (mifepristone)) 之臨床投藥係劇烈地導致在正常自願者中斷食血漿葡萄糖之降低 (Garrel 等人, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 第 80 (2) 卷, 第 379-385 頁), 且以慢性方式導致在 Cushing 氏病患中血漿 HbA1c 之降低 (Nieman 等人, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985, 第 61 (3) 卷, 第 536-540 頁)。再者, 給予勒帕茄鹼缺乏之動物之此藥物係使斷食血漿葡萄糖 (ob/ob 老鼠, Gettys 等人, *Int. J. Obes.* 1997, 第 21 卷, 第 865-873 頁), 以及糖原酵素之活性 (db/db 老鼠, Friedman 等人, *J. Biol. Chem.* 1997, 第 272 (50) 卷第 31475-31481 頁) 正常化。肝臟專一性剔除之老鼠已被產生, 且此等動物當其係經斷食 48 小時以排除嚴重低血糖之危險時, 係顯示適度低血糖 (Opherk 等人, *Mol. Endocrinol.* 2004, 第 18 (6) 卷, 第 1346-1353 頁)。

亦已知米非普利史東 (Mifepristone) 會經由回饋機制之活化作用, 刺激下丘腦-腦垂體-腎上腺 (HPA) 軸, 其係導致在血液中循環之內源皮質類固醇之增加 (Gaillard 等人, *Pro. Natl. Acad. Sci.* 1984, 第 81 卷, 第 3879-3882 頁)。在長期治療之後, 米非普利史東 (Mifepristone) 亦會誘發一些腎上腺機能不全病徵 (至高達 1 年, 關於回顧, 可參閱: Sitruk-Ware 等人, 2003, 避孕, 第 68 卷, 第 409-420 頁)。

對於欲被使用於適應徵譬如糖尿病、脂血症障礙、肥胖、高血壓及心血管疾病中之 GR 調制劑, 必須限制會活化或抑

制HPA軸之風險。數種策略可用以達成此項目的，例如具有一種具中等至高肝臟選擇性之藥物，或獲得不會滲透腦部之藥物。肝臟選擇性可經由將以肝臟作為標的之載體引進分子中，或藉由限制物質在身體中分佈之體積而獲得。相反地，對於欲被使用於適應徵譬如腎上腺/HPA平衡缺失、失眠或抑鬱中之GR調制劑，必須獲得具有中等至高腦部選擇性之藥物。

【發明內容】

因此，本發明之一項目的係為提供類皮質糖受體(GR)之有效且高度選擇性調制劑，較佳為具有各種組織選擇性之GR拮抗劑。此種GR調制劑可作為治療活性物質使用，特別是在治療及/或預防與類皮質糖受體之調制有關聯之疾病上。

於本說明文中，"烷基"一詞，單獨或與其他基團合併，係指分枝狀或直鏈單價飽和脂族烴基團，具有一至二十個碳原子，較佳為一至十六個碳原子，更佳為一至十個碳原子。

"低碳烷基"或" C_{1-7} -烷基"術語，單獨或併用，係表示具有1至7個碳原子之直鏈或分枝鏈烷基，較佳為具有1至6個碳原子之直鏈或分枝鏈烷基，而特佳為具有1至4個碳原子之直鏈或分枝鏈烷基。直鏈與分枝狀 C_{1-7} 烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、異構戊基類、異構己基類及異構庚基類，較佳為甲基與乙基，而最佳為甲基。

"低碳烯基"或" C_{2-7} -烯基"術語表示直鏈或分枝鏈烴殘基，包含一個烯烴鍵，與1至7個，較佳為1至6個，特佳為1至4個碳原子。烯基之實例為乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基及異丁烯基。較佳實例為2-丙烯基。

"環烷基"或" C_{3-7} -環烷基"術語表示含有3至7個碳原子之飽和碳環族基團，譬如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。尤佳為環丁基與環戊基。

"低碳環烷基烷基"或" C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基"術語係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子係被環烷基置換。較佳實例為環丙基甲基。

"低碳烷氧基"或" C_{1-7} -烷氧基"係指基團 $R'-O-$ ，其中 R' 為低碳烷基，且"低碳烷基"一詞具有先前所予之意義。低碳烷氧基之實例為甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、異丁氧基、第二-丁氧基及第三-丁氧基，較佳為甲氧基與乙氧基，而最佳為乙氧基。

"低碳烷氧基烷氧基"或" C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷氧基"術語係指如上文定義之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基之至少一個氫原子係被另一個烷氧基置換。亦被包含者為其中第二個烷氧基係被另一個烷氧基取代之基團。其中較佳低碳烷氧基烷氧基為1-甲氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基及2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基。

"低碳羥烷基"或"羥基- C_{1-7} -烷基"術語係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子係被羥基置

換。其中較佳低碳羥烷基為羥甲基或羥乙基。

"低碳羥烷氧基"或"羥基-C₁₋₇-烷氧基"術語係意謂如前文定義之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基之至少一個氫原子係被羥基置換。較佳低碳羥烷氧基為2-羥乙氧基。

"低碳胺基烷氧基"或"胺基-C₁₋₇-烷氧基"術語係意謂如前文定義之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基之至少一個氫原子係被胺基置換。較佳低碳胺基烷氧基為2-胺基乙氧基。

"鹵素"一詞係指氟、氯、溴及碘，其中以氟、氯及溴較佳。

"低碳鹵烷基"或"鹵素-C₁₋₇-烷基"術語係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子係被鹵原子置換，較佳為氟基或氯基，最佳為氟基。其中較佳鹵化低碳烷基為三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基、2,2-二氟乙基、氟基甲基及氯基甲基，其中以三氟甲基或2,2-二氟乙基為尤佳。

"低碳鹵烷氧基"或"鹵素-C₁₋₇-烷氧基"術語係指如上文定義之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基之至少一個氫原子係被鹵原子置換，較佳為氟基或氯基，最佳為氟基。其中較佳鹵化低碳烷氧基為三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及氯基甲氧基，其中以三氟甲氧基為尤佳。

"低碳烷氧羰基"或"C₁₋₇-烷氧羰基"術語係指基團-CO-OR'，其中R'為低碳烷基，且"低碳烷基"一詞具有先前所予之意義。較佳低碳烷氧基羰基為甲氧羰基或乙氧羰基。

"低碳烷氧基羰基烷基"或"C₁₋₇-烷氧羰基-C₁₋₇-烷基"術

語係意謂如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之一個氫原子係被 C_{1-7} -烷氧羰基置換。較佳低碳烷氧基羰基烷基為 $-CH_2-COOCH_3$ 。

"低碳烷氧基羰基烷氧基"或" C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基"術語係指如上文定義之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基之一個氫原子係被 C_{1-7} -烷氧羰基置換。較佳低碳烷氧基羰基烷氧基為第三-丁氧羰基甲氧基 ($-O-CH_2-COO-C(CH_3)_3$)。

"低碳烷氧基羰基胺基烷氧基"或" C_{1-7} -烷氧羰基胺基- C_{1-7} -烷氧基"術語係指如上文定義之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基之一個氫原子係被 C_{1-7} -烷氧羰基胺基置換。較佳低碳烷氧基羰基胺基烷氧基為 $-O-CH_2-CH_2-NH-COO-C(CH_3)_3$ 。

"羧基"一詞係意謂基團 $-COOH$ 。

"低碳羧基烷基"或"羧基- C_{1-7} -烷基"術語係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子係被羧基置換。其中較佳低碳羧基烷基為羧基甲基 ($-CH_2-COOH$) 與羧基乙基 ($-CH_2-CH_2-COOH$)，其中以羧基甲基為尤佳。

"低碳羧基烷氧基"或"羧基- C_{1-7} -烷氧基"術語係指如上文定義之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基之至少一個氫原子係被羧基置換。較佳低碳羧基烷氧基為羧基甲氧基 ($-O-CH_2-COOH$)。

" C_{1-7} -烷羰基"一詞係意謂基團 $-CO-R$ ，其中 R 為如上文定義之低碳烷基。

" C_{1-7} -烷羰基氧基"一詞係指基團 $-O-CO-R$ ，其中 R 為如前文定義之低碳烷基。

"低碳烷基羰基氧基烷氧基"或" C_{1-7} -烷基羰基氧基- C_{1-7} -烷氧基"術語係指如上文定義之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基之一個氫原子係被 C_{1-7} -烷基羰基氧基置換。較佳低碳烷基羰基氧基烷氧基為 $-O-CH_2-CH_2-O-CO-CH_3$ 。

"胺基羰基烷氧基"或"胺基羰基- C_{1-7} -烷氧基"術語係指如上文定義之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基之一個氫原子係被胺基羰基置換。較佳胺基羰基烷氧基為基團 $-O-CH_2-CO-NH_2$ 。

"二- C_{1-7} -烷基胺基"一詞表示基團 $-NR'R''$ ，其中 R' 與 R'' 為如上文定義之低碳烷基。

"二- C_{1-7} -烯基胺基"一詞表示基團 $-NR'R''$ ，其中 R' 與 R'' 為如上文定義之低碳烯基。較佳二烯基胺基為二烯丙基胺基。

" C_{1-7} -烷基磺醯基"一詞係意謂基團 $-S(O)_2-R$ ，其中 R 為如上文定義之低碳烷基。

" C_{1-7} -烷基磺醯基胺基"一詞係指基團 $-NH-S(O)_2-R$ ，其中 R 為如上文定義之低碳烷基。

"鹵素- C_{1-7} -烷基-磺醯氧基"一詞係意謂基團 $-O-S(O)_2-R$ ，其中 R 為如上文定義之低碳鹵烷基。較佳鹵烷基磺醯氧基為三氟甲烷磺醯氧基。

"苯基氧基"一詞係指基團 $-O$ -苯基。

"低碳苯基烷基"或"苯基- C_{1-7} -烷基"術語係指如上文定義之低碳烷基，其中低碳烷基之至少一個氫原子係被苯基置換。苯基可進一步經取代。較佳低碳苯基烷基為苄基或苯乙基。

"低碳苯基烷氧基"或"苯基- C_{1-7} -烷氧基"術語係指如上文定義之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基之至少一個氫原子係被苯基置換。苯基可進一步經取代。較佳低碳苯基烷氧基為苄氧基。

"苯基羰基胺基"一詞係意謂基團 $-NH-C(O)-$ 苯基。

"苯磺醯基氧基"一詞係指基團 $-O-S(O)_2-$ 苯基。

"雜芳基"一詞一般係指芳族 5- 或 6-員環，其包含至少一個氮原子，且可另外包含一或兩個選自氮、氧及/或硫之原子，譬如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、2-酮基-1,2-二氫吡啶基、嘔二唑基、異嘔唑基、噻二唑基、四唑基吡唑基、咪唑基及噻唑基。"雜芳基"一詞係進一步指雙環狀芳族或部份不飽和基團，包含兩個 5- 或 6-員環，其中一或兩個環可含有一、二或三個選自氮、氧或硫之原子，譬如喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吡啶基、吡唑基、3,4-二氫-1H-異喹啉基及 3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]嘔吩基。較佳雜芳基為吡啶基與吡嗪基。

"藥學上可接受之鹽"一詞係指保持自由態鹼或自由態酸之生物有效性與性質之鹽，其不會在生物學上或在其他方面是不期望的。該鹽係以下列酸形成，無機酸類，譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，較佳為鹽酸，及有機酸類，譬如醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、氧酸、順丁烯二酸、丙二酸、柳酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸

檬酸、苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸、柳酸、N-乙醯基半胱胺酸等。此外，此等鹽可自添加無機鹼或有機鹼至自由態酸中而製成。衍生自無機鹼之鹽，包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂鹽等。衍生自有機鹼之鹽，包括但不限於以下之鹽，一級、二級及三級胺類，經取代之胺類，包括天然生成之經取代胺類、環狀胺類及鹼性離子交換樹脂，譬如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基六氫吡啶、六氫吡啶、聚胺樹脂等。式I化合物亦可以兩性離子形式存在。式I化合物之特佳藥學上可接受鹽為其鹽酸鹽。

式I化合物亦可被溶劑化合，例如水合。溶劑化合作用可在製程期間內達成，或可發生，例如由於最初無水之式I或II化合物之吸濕性質之結果(水合作用)。“藥學上可接受之鹽”一詞亦包括生理學上可接受之溶劑合物。

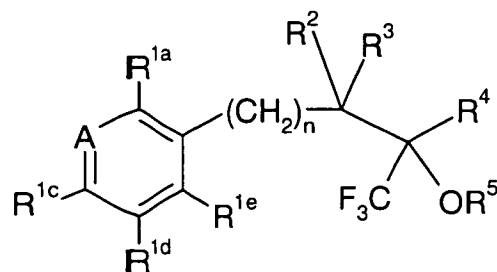
“異構物”為具有相同分子式，但在其原子鍵結之性質或順序上，或在其原子於空間中之排列上不同之化合物。其原子在空間中之排列不同之異構物，係被稱為“立體異構物”。彼此不為鏡像之立體異構物，係被稱為“非對映異構物”，而不可重疊鏡像之立體異構物，係被稱為“對掌異構物”，或有時稱為光學異構物。

化合物之“治療上有效量”一詞係意謂有效預防、減輕或改善疾病之病徵或延長被治療病患存活期之化合物量。治療上有效量之測定係在此項技藝之技術範圍內。根據本發

明化合物之治療上有效量或劑量可在寬廣範圍內改變，且可以此項技藝中已知之方式測定。此種劑量係於各特定情況中經調整至個別需要量，包括被投予之特定化合物、投藥途徑、被治療之症狀以及被治療之病患。一般而言，在口服或非經腸投予體重大約70公斤之成年人類之情況中，日服劑量為0.1毫克至5克，較佳為約0.1毫克至1克，更佳為0.5毫克至500毫克，而最佳為約1毫克至300毫克應為適當，惟當需要時可超過該上限。日服劑量可以單一劑量或以分離劑量投藥，或對非經腸投藥而言，其可以連續灌注給予。

"藥學上可接受之載劑"一詞係意欲包括任何及所有可與醫藥用藥相容之物質，包括溶劑、分散媒質、塗層、抗細菌與抗真菌劑、等滲與吸收延遲劑，及其他可與醫藥用藥相容之物質與化合物。除非達到任何習用媒質或作用劑係與活性化合物不相容之程度，否則其在本發明組合物中之使用係意欲被涵蓋在內。補充之活性化合物亦可被摻入組合物中。

本發明係關於以下通式之化合物



其中

A 為 C-R^{1b} 或 N；

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} 及 R^{1e} 係互相獨立地選自包括氫、C₁₋₇-烷

基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、鹵素- C_{1-7} -烷基-磺醯氧基、羥基、羥基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷氧基、羥基- C_{1-7} -烷氧基、胺基- C_{1-7} -烷氧基、氰基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基胺基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基氧基- C_{1-7} -烷氧基、胺基羰基- C_{1-7} -烷氧基、二- C_{1-7} -烷胺基、二- C_{2-7} -烯基胺基、 C_{1-7} -烷基磺醯基胺基、苯基羰基胺基、苯磺醯基氧基，

雜芳基- C_{1-7} -烷氧基，其中此雜芳基環係選自包括噁二唑基、異噁唑基、噻二唑基及四唑基，且係為未經取代或被 C_{1-7} -烷基取代，

苯基氧基與苯基- C_{1-7} -烷氧基，該苯環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、羥基、氰基、 C_{1-7} -烷基磺醯基、 C_{1-7} -烷氧基及鹵素- C_{1-7} -烷氧基；

或 R^{1c} 與 R^{1d} 或 R^{1d} 與 R^{1e} 一起為 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，以和彼等所連接之碳原子一起形成苯環；

R^2 係選自包括 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷基、三唑基- C_{1-7} -烷基及苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個鹵素基團取代；

R^3 為氫或 C_{1-7} -烷基；

或 R^2 與 R^3 和彼等所連接之碳原子一起形成 C_3-C_5 -環烷基

環；

R^4 為雜芳基環，選自包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、2-酮基-1,2-二氫吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吡啶基、吡唑基、3,4-二氫-1H-異喹啉基及3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吩基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、羥基- C_{1-7} -烷氧基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基，

R^6R^7N -羰基- C_{1-7} -烷氧基，其中 R^6 與 R^7 係獨立選自氫或 C_{1-7} -烷基，或 R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子一起形成雜環，選自四氫吡咯、六氫吡啶、嗎福啉或硫代嗎福啉，
 苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、羥基、氰基、羧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及 C_{1-7} -烷氧基；

吡啶基，

雜環基，選自包括四氫吡咯與六氫吡啶，該雜環基環係為未經取代或被羧基或 C_{1-7} -烷氧基-羰基取代，

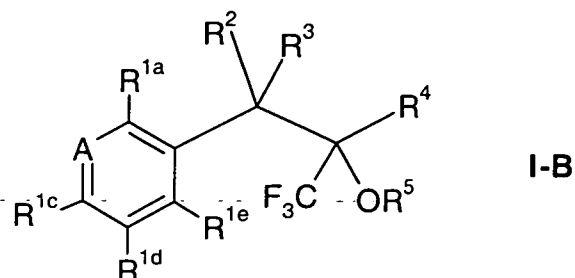
苯基- C_{1-7} -烷基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基；

R^5 為氫或甲基；

n 為 0 或 1；

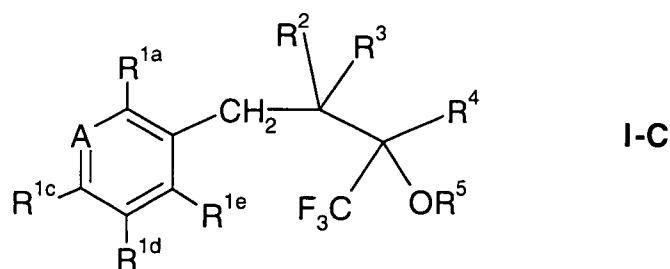
及其藥學上可接受之鹽。

本發明之較佳式 I 化合物係為其中 n 為 0 者，意謂其係為具有式 I-B 之化合物



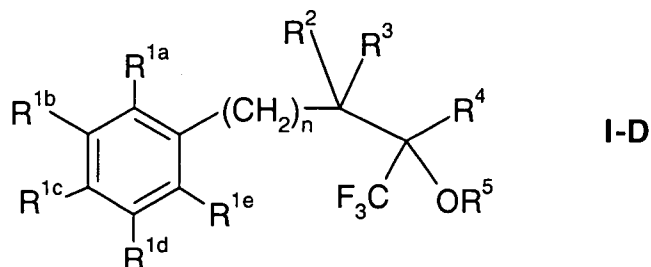
其中 A, R^{1a}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R², R³, R⁴及 R⁵均如前文定義。

本發明亦包括式 I 化合物，其中 n 為 1，意謂其係為具有式 I-C 之化合物



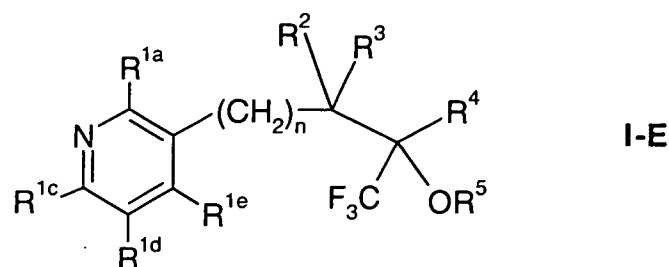
其中 A, R^{1a}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R², R³, R⁴及 R⁵均如前文定義。

較佳為本發明之進一步式 I 化合物，其中 A 為 C-R^{1b}，意謂其係為具有式 I-D 之化合物



其中 n, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R², R³, R⁴及 R⁵均如前文定義。

本發明亦包括式 I 化合物，其中 A 為 N，意謂具有式 I-E 之化合物



其中 n , R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^2 , R^3 , R^4 及 R^5 均如前文定義。

進一步較佳為根據本發明之式 I 化合物，其中 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} 及 R^{1e} 係互相獨立地選自包括氫、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、鹵素- C_{1-7} -烷基-磺醯氧基、羥基、羥基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷氧基、羥基- C_{1-7} -烷氧基、胺基- C_{1-7} -烷氧基、氰基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧基-羰基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基胺基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷羰基氧基- C_{1-7} -烷氧基、胺基羰基- C_{1-7} -烷氧基、二- C_{1-7} -烷胺基、二- C_{2-7} -烯基胺基、 C_{1-7} -烷基磺醯基胺基、苯基羰基胺基、苯磺醯基氧基，雜芳基- C_{1-7} -烷氧基，其中雜芳基環係選自包括嘮二唑基、異嘮唑基、噻二唑基及四唑基，且係為未經取代或被 C_{1-7} -烷基取代，

苯基氧基與苯基- C_{1-7} -烷氧基，該苯環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、羥基、氰基、 C_{1-7} -烷基磺醯基、 C_{1-7} -烷氧基及鹵素- C_{1-7} -烷氧基；

且其中 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} 及 R^{1e} 中不超過三個為氫。

另一組根據本發明之較佳式 I 化合物為其中 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} ,

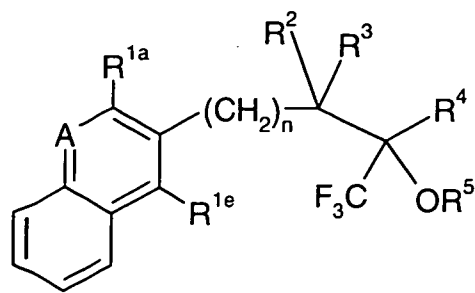
R^{1d} 及 R^{1e} 係選自包括氫、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羥基、 C_{1-7} -烷氧基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基，該苯環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基及鹵素- C_{1-7} -烷氧基，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及 R^{1e} 中不超過三個為氫。

式I化合物亦為較佳，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及 R^{1e} 係選自包括氫、鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、羥基、 C_{1-7} -烷氧基、氰基、羧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、二- C_{2-7} -烯基胺基，雜芳基- C_{1-7} -烷氧基，其中此雜芳基環係選自包括呋二唑基、異呋唑基、噻二唑基及四唑基，且係為未經取代或被 C_{1-7} -烷基取代，

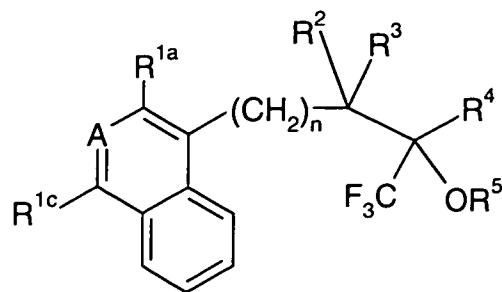
苯基氧基與苯基- C_{1-7} -烷氧基，該苯環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、羥基、氰基、 C_{1-7} -烷基磺醯基、 C_{1-7} -烷氧基及鹵素- C_{1-7} -烷氧基。

進一步較佳為本發明之式I化合物，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及 R^{1e} 係選自包括氫、鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、羥基、 C_{1-7} -烷氧基、羧基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基。

本發明進一步包括式I化合物，其中 R^{1c} 與 R^{1d} 一起或 R^{1d} 與 R^{1e} 一起為-CH=CH-CH=CH-，以和彼等所連接之碳原子一起形成苯環，意謂其係為式I-F或I-G化合物



I-F



I-G

尤佳為根據本發明之式I化合物，其中 R^{1a} 為鹵素。最佳 R^{1a} 為氯基。

此外，以下式I化合物為尤佳，其中 R^{1a} 為鹵素，且 R^{1c} 係選自包括鹵素、 C_{1-7} -烷氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基。

尤佳亦為根據本發明之式I化合物，其中 R^2 為 C_{1-7} -烷基。 R^2 更佳為甲基。

本發明亦關於式I化合物，其中 R^2 係選自包括 C_3-7 -環烷基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷基、三唑基- C_{1-7} -烷基及苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個鹵素基團取代。

根據本發明之式I化合物亦為較佳，其中 R^2 為 C_3-7 -環烷基- C_{1-7} -烷基或三唑基- C_{1-7} -烷基。

R^2 更佳係選自甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基甲基、甲氧羰基甲基、羧基甲基、三唑基甲基及2,4-二氯苯基。

再者，根據本發明之式I化合物為較佳，其中 R^3 為氫。

另一組根據本發明之較佳式I化合物為其中 R^4 為雜芳基環，選自包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吡基、2-酮基-1,2-二氫吡啶基、喹啉基、異喹啉基、噻啉基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹

喹啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吲哚基、吲唑基、3,4-二氫-1H-異喹啉基及3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]嘔吩基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、苯基、吡啶基、四氫吡咯基及苯基- C_{1-7} -烷氧基。

尤佳為根據本發明之式I化合物，其中 R^4 為雜芳基環，選自包括吡啶基、吡吩基、嘧啶基、噻吩基及2-酮基-1,2-二氫吡啶基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、羥基- C_{1-7} -烷氧基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基，

R^6R^7N -羰基- C_{1-7} -烷氧基，其中 R^6 與 R^7 係獨立選自氫或 C_{1-7} -烷基，或 R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子一起形成雜環，選自四氫吡咯、六氫吡啶、嗎福啉或硫代嗎福啉，

苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、羥基、氰基、羧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及 C_{1-7} -烷氧基，

吡啶基，

雜環基，選自包括四氫吡咯與六氫吡啶，該雜環基環係為未經取代或被羧基或 C_{1-7} -烷氧基-羰基取代，

苯基- C_{1-7} -烷基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基。

更佳係為本發明之化合物，其中 R^4 為雜芳基環，選自包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基及噻吡基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、苯基、吡啶基、四氫吡咯基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基。

進一步較佳為根據本發明之式I化合物，其中 R^4 為吡啶基，該吡啶基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、羥基- C_{1-7} -烷氧基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基， R^6R^7N -羰基- C_{1-7} -烷氧基，其中 R^6 與 R^7 係獨立選自氫或 C_{1-7} -烷基，或 R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子一起形成雜環，選自四氫吡咯、六氫吡啶、嗎福啉或硫代嗎福啉，

苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、羥基、氰基、羧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及 C_{1-7} -烷氧基；

吡啶基，

雜環基，選自包括四氫吡咯與六氫吡啶，該雜環基環係為未經取代或被羧基或 C_{1-7} -烷氧基-羰基取代，

苯基- C_{1-7} -烷基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基。

更佳為根據本發明之式I化合物，其中 R^4 為吡啶基，該吡啶基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、氰基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、苯基、吡啶基、四氫吡咯基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基，其中以下式I化合物為最佳，其中 R^4 為吡啶基，被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、 C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷氧基及羧基- C_{1-7} -烷氧基。

根據本發明之進一步較佳式I化合物為其中 R^4 為雜芳基環，選自包括喹啉基、異喹啉基、嘓啉基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、咪啶并[1,2-a]吡啶基、喹啶基、苯并噻啶基、苯并三啶基、吡啶基、3,4-二氫-1H-異喹啉基及3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]嘓啶基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、羥基- C_{1-7} -烷氧基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基，

R^6R^7N -羰基- C_{1-7} -烷氧基，其中 R^6 與 R^7 係獨立選自氫或 C_{1-7} -烷基，或 R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子一起形成雜環，選自四氫吡咯、六氫吡啶、嗎福啉或硫代嗎福啉，

苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、羥基、氰基、羧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及 C_{1-7} -烷氧基；

吡啶基，

雜環基，選自包括四氫吡咯與六氫吡啶，該雜環基環係為未經取代或被羧基或 C_{1-7} -烷氧基-羰基取代，

苯基- C_{1-7} -烷基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基。

更佳為以下式I化合物，其中 R^4 為雜芳基環，選自包括喹啉基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、咪啶并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并噻啶基、3,4-二氫-1H-異喹啉基及3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]嘔咩基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、苯基、吡啶基、四氫吡咯基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基。

根據本發明之式I化合物為尤佳，其中 R^4 為喹啉基，該喹啉基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、苯基、吡啶基、四氫吡咯基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基。

亦尤佳者為根據本發明之式I化合物，其中 R^4 為苯并噻啶基，該苯并噻啶基環係為未經取代或被一、二或三個取代

基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、苯基、吡啶基、四氫吡咯基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基。

進一步較佳為根據本發明之式I化合物，其中 R^4 為雜芳基環，選自包括吡唑基、咪唑基及噻唑基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、羥基- C_{1-7} -烷氧基、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羧基、羧基- C_{1-7} -烷基、羧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基，

R^6R^7N -羰基- C_{1-7} -烷氧基，其中 R^6 與 R^7 係獨立選自氫或 C_{1-7} -烷基，或 R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子一起形成雜環，選自四氫吡咯、六氫吡啶、嗎福啉或硫代嗎福啉，

苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、羥基、氰基、羧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及 C_{1-7} -烷氧基；

吡啶基，

雜環基，選自包括四氫吡咯與六氫吡啶，該雜環基環係為未經取代或被羧基或 C_{1-7} -烷氧基-羰基取代，

苯基- C_{1-7} -烷基、苯基氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基。

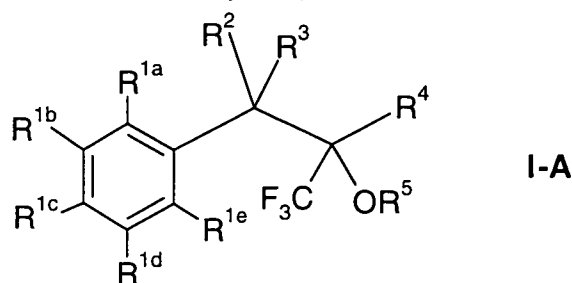
該吡唑基、咪唑基及噻唑基環更佳係為未經取代，或被

一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素-C₁₋₇-烷基、C₁₋₇-烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₇-烷基、C₁₋₇-烷氧基、鹵素-C₁₋₇-烷氧基、羧基、羧基-C₁₋₇-烷基、羧基-C₁₋₇-烷氧基、C₁₋₇-烷氧羰基、苯基、吡啶基、四氫吡咯基、苯基氧基及苯基-C₁₋₇-烷氧基。

尤佳為根據本發明之其他式I化合物，其中R⁵為氫。

根據本發明之式I化合物亦為較佳，其中R⁵為甲基。

尤佳為具有下式之進一步式I化合物



其中

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}及R^{1e}係互相獨立地選自包括氫、C₁₋₇-烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₇-烷基、鹵素、鹵素-C₁₋₇-烷基、鹵素-C₁₋₇-烷氧基、羥基、C₁₋₇-烷氧基、羧基、羧基-C₁₋₇-烷基、羧基-C₁₋₇-烷氧基，

苯基氧基與苯基-C₁₋₇-烷氧基，該苯環係為未經取代或被

一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素-C₁₋₇-烷基、C₁₋₇-烷基、C₁₋₇-烷氧基及鹵素-C₁₋₇-烷氧基；

R²係選自包括C₁₋₇-烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₇-烷基及三唑基-C₁₋₇-烷基；

R³為氫或C₁₋₇-烷基；

R⁴為雜芳基環，選自包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩

基、喹啉基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并噻唑基、3,4-二氫-1H-異喹啉基及3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]嘔吩基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自包括鹵素、鹵素-C₁₋₇-烷基、C₁₋₇-烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₇-烷基、C₁₋₇-烷氧基、鹵素-C₁₋₇-烷氧基、羧基、羧基-C₁₋₇-烷基、羧基-C₁₋₇-烷氧基、C₁₋₇-烷氧羰基、苯基、吡啶基、四氫吡咯基、苯基氧基及苯基-C₁₋₇-烷氧基；

R⁵ 為氫或甲基；

及其藥學上可接受之鹽。

下列係為本發明之較佳式I化合物：

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-苯基-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-乙氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-戊烷-2-醇，

3-(2-氯基-4-丙氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-己烷-2-醇，

3-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁

-2-醇，

3-(2,5-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-3-苯基-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-2-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-庚-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-己烷-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-戊烷-2-醇，

4-環丙基-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，

3-(4-氯基-2-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，

3-(2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，

3-(3,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，

3-(2,3-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，

3-(3-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-4-[1,2,4]三唑-1-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-己烷-2-醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-己烷-2-醇，

1,1,1-三氟-3-(2-甲氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-己烷-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-己烷-2-醇，

- 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-2-基-丁-2-醇，
- 1,1,1-三氟-3-(2-甲氧基-苯基)-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，
- 3-(2-氯基-5-三氟甲基-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，
- 3-(2-氯基-6-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，
- 1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-3-鄰-甲苯基-丁-2-醇，
- 3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，
- 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻吡-4-基-丁-2-醇，
- 1,1,1-三氟-3-(2-苯氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，
- 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，
- 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，
- 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，
- (2S,3S)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，
- (2R,3R)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，
- 3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(2-氯基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，
- 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-丁-2-醇，
- 2-(2-氯基-6-甲基-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，
- 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-3-基-丁-2-醇，
- 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-嘧啶-4-基-丁-2-醇，
- 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-甲基-1H-咪啶-4-基)-丁-2-

醇，

4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-甲氧基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-6-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-6-基-丁-2-醇，

2-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-醇，

2-苯并噻唑-6-基-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-2-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-吡啶-4-基-噻唑-4-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻唑-2-基-丁-2-醇，

7-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羧基-1-三氟甲基-丙基]-3,4-二氢-1H-異喹啉-2-羧酸第三-丁酯，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-嘧啶-5-基-丁-2-醇，

2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]嘧啶-7-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-3-基-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-2-基-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-6-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-四氢吡咯-1-基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

(2S,3S)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-6-基-丁-2-醇，

(2R,3R)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-6-基-丁-2-醇，

3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羧基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚，

3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羧基-1-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-酚，

3-(4-苄氧基-2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羧基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-醋酸，

4-氯基-3-[3,3,3-三氟-2-羧基-1-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯甲酸，

3-[2-氯基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羧基-1-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-苯氧基}-醋酸第三-丁酯，

{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-苯氧基}-醋酸，

2-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯氧基}-乙酰胺，

3-{2-氯基-4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苯基}-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯氧基}-醋酸第三-丁酯，

醋酸 2-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯氧基}-乙酯，

(2-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯氧基}-乙基)-胺甲酸第三-丁酯，

3-[2-氯基-4-(2,2-二氟-乙氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-[2-氯基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-[2-氯基-4-([1,2,4]呋二唑-3-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-[2-氯基-4-(5-甲基-異呋唑-3-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-[2-氯基-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-[4-(2-氨基-乙氧基)-2-氯苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-[2-氯基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-[2-氯基-4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-3-萘-1-基-丁-2-醇，

2-(6-氯-吡啶-2-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-異喹啉-5-基-丁-2-醇，

2-噻啉-4-基-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-苯乙基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-醇，

2-(6-氯-吡啶-3-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-甲腈，

3-(2-氯基-4-苯乙基氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-吡啶-4-基-丙基)-酚，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(3-異丙基-3H-苯并三唑-5-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-2-噻啉-4-基-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-氯基-4-(2-噻啉-4-基-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基)-酚，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-丁-2-醇，

3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-丙基)-酚，

2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-{2-氯基-4-[3-((1H)-四唑-5-基)-丙氧基]-苯基}-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-羟甲基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-丙基]-苯基}-醋酸，

3-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-丙基]-苯基}-丙酸，

3-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

4-氯基-3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-丙基]-酚，

3-(2,4-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羟基-4-(6-甲基-吡啶-2-基)-戊酸甲酯，

3-(2,4-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羟基-4-(6-甲基-吡啶-2-基)-戊酸，

4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮，

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-醋酸甲酯，

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-2-酮基-2H-吡

啖-1-基}-醋酸甲酯，

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-2-酮基-2H-吡啖-1-基}-醋酸，

2-{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啖-2-基氧基}-乙醯胺，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啖-4-基]-丁-2-醇，

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啖-2-基氧基}-乙腈，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[2-(2-羥基-乙氧基)-吡啖-4-基]-丁-2-醇，

2-{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啖-2-基氧基}-1-嗎福啉-4-基-乙酮，

4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-3-(6-甲基-吡咩-2-基)-丁基]-苯甲酸乙酯，

4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-3-(6-甲基-吡咩-2-基)-丁基]-苯甲酸，

4-氯基-3-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(6-甲基-吡咩-2-基)-丙基]-苯甲酸甲酯，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-2-(2-氯-吡啖-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啖-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-酚，

2-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啖-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙

基]-苯氧基}-2-甲基-丙醯胺，

3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-
苯甲酸甲酯，

4-[2-(2-氯基-4-甲氧羰基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡
啶-2-羧酸甲酯，

3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-
苯甲酸，

4-[2-(4-羧基-2-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-羧
酸，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-
醇，

4-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡
啶-2-基}-苯甲酸乙酯，

4-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡
啶-2-基}-苯甲酸，

3-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡
啶-2-基}-苯甲酸甲酯，

3-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡
啶-2-基}-苯甲酸，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-
基}-苯甲酸甲酯，

5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-
基}-2-氟-苯甲腈，

3-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸，

4'-[2-(2-氯基-4-三氟甲烷磺酰氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸乙酯，

4'-[2-(2-氯基-4-羥基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸，

2-氯基-5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸乙酯，

5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-2-氟-苯甲酸乙酯，

5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-2-氟-苯甲酸，

2-氯基-5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸，

4'-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸乙酯，

4'-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸，

4'-[2-(2-氯基-4-乙氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸，

1,1,1-三氟-3-(6-甲氧基-4-甲基-吡啶-3-基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-3-喹啉-3-基-丁-2-醇，

3-(3,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-3-(4-甲氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-3-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氟-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-3-(2-甲氧基-萘-1-基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-3-萘-2-基-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-二烯丙基胺基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

N-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羧基-1-甲基-丙基]-苯基}-甲烷磺酰胺，

N-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羧基-1-甲基-丙基]-苯基}-苯甲酰胺，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(6-氯-吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

5-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羧基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-羧酸，

4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羧基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-羧酸，

3-(4-溴基-2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

1-[1-(4-氯苯基)-環丙基]-2,2,2-三氟-1-喹啉-3-基-乙醇，

1-[1-(2,4-二氯-苯基)-環丙基]-2,2,2-三氟-1-喹啉-3-基-乙醇，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[1-(2,4-二氯-苯基)-環丙基]-2,2,2-三氟-乙醇，

2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-3-甲基-丁-2-醇，

3-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟-3-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2,6-二氯-吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-3-基-丁-2-醇，

3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-喹啉-3-基-丙基)-酚，

3-[2-氯基-4-(4-甲磺酰基-苄氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-喹啉-3-基-丁-2-醇，

苯磺酸 3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-喹啉-3-基-丙基)-苯酯，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-異喹啉-5-基-丁-2-醇，

3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-異喹啉-5-基-1-甲基-丙基)-酚，

3-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-喹啉-6-甲腈，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-氟基-1H-吡啶-3-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-苯基-1H-吡啶-5-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基]-丁-2-醇，

3-{5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-1-基}-酚，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基]-丁-2-醇，

2-{5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-1-基}-酚，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-5-基]-丁-2-醇，

4-{5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-吡唑-1-基}-酚，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丁-2-醇，

5-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2-氯基-4-羟基-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

4-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-2-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氢-吡啶-3-基)-丙基]-苯氧基}-3-氟-苯甲腈，

3-氯基-4-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-2-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氢-吡啶-3-基)-丙基]-苯氧基}-苯甲腈，

5-{2-[2-氯基-4-(4-氟基-3-甲氧基-苯氧基)-苯基]-1-羟基-1-三氟甲基-丙基}-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

5-{2-[2-氯基-4-(4-氟基-3-羟基-苯氧基)-苯基]-1-羟基-1-三氟甲基-丙基}-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1-乙基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

3-(4-溴基-2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丁-2-醇，

5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-乙基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2,3-二氯-4-羥基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2-氯基-5-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

及其藥學上可接受之鹽。

本發明之尤佳式I化合物為下列：

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-乙氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-戊烷-2-醇，

3-(2-氯基-4-丙氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-己烷-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(2-氯基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

2-(2-氯基-6-甲基-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-3-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-6-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-6-基-丁-2-醇，

2-苯并噻唑-6-基-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-2-基-丁-2-醇，

3-(4-苄氧基-2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

及其藥學上可接受之鹽。

再者，下列式I化合物為尤佳：

3-[2-氯基-4-(5-甲基-異噁唑-3-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-異喹啉-5-基-丁-2-醇，

2-噻啉-4-基-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-丁-2-

醇，

2-(6-氯-吡啶-3-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-苯乙基氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-2-噻啉-4-基-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-羟甲基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-乙腈，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-丙基]-苯甲酸甲酯，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-二烯丙基胺基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(6-氯-吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(4-溴基-2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-3-基-丁-2-醇，
 3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-異噻啉-5-基-丁-2-醇，
 3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-異噻啉-5-基-1-甲基-丙基)-酚，
 3-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-噻啉
 -6-甲腈，

4-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(1-甲基-6-酮基-1,6-二
 氫-吡啶-3-基)-丙基]-苯氧基}-3-氟-苯甲腈，

5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-
 吡啶-2-酮，

5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-乙基-1H-
 吡啶-2-酮，

及其藥學上可接受之鹽。

再者，式I化合物之藥學上可接受鹽係構成本發明之較佳
 具體實施例。

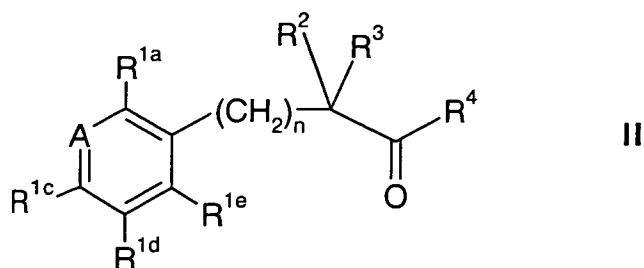
式I化合物可具有一或多個不對稱碳原子，且可以光學上
 純對掌異構物，對掌異構物之混合物，例如外消旋物，光
 學上純非對映異構物，非對映異構物之混合物，非對映異
 構外消旋物或非對映異構外消旋物之混合物之形式存在。
 光學活性形式可例如藉由外消旋物之解析，藉由不對稱合
 成或不對稱層析(使用對掌性吸附劑或溶離劑層析)獲得。
 本發明係包括所有此等形式。

應明瞭的是，本發明中之通式I化合物可在官能基上行
 化，以提供衍生物，其係能夠於活體內轉化回復至母體化
 合物。生理學上可接受且代謝上不安定之衍生物，其係能

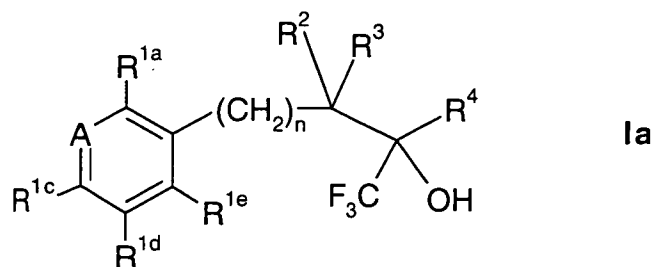
夠於活體內產生通式I母體化合物，亦在本發明之範圍內。

本發明之進一步方面為製造如上文定義之式I化合物之方法，此方法包括

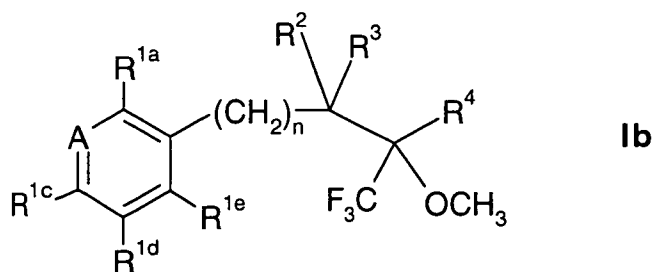
將式II化合物



其中A、n、R^{1a}至R^{1e}、R²、R³及R⁴均如前文定義，以三氟甲基三甲基矽烷與適當氟化物處理，以獲得式Ia化合物



及若需要，則使式Ia化合物，以碘化甲烷，於鹼譬如NaH存在下烷基化，以獲得式Ib化合物

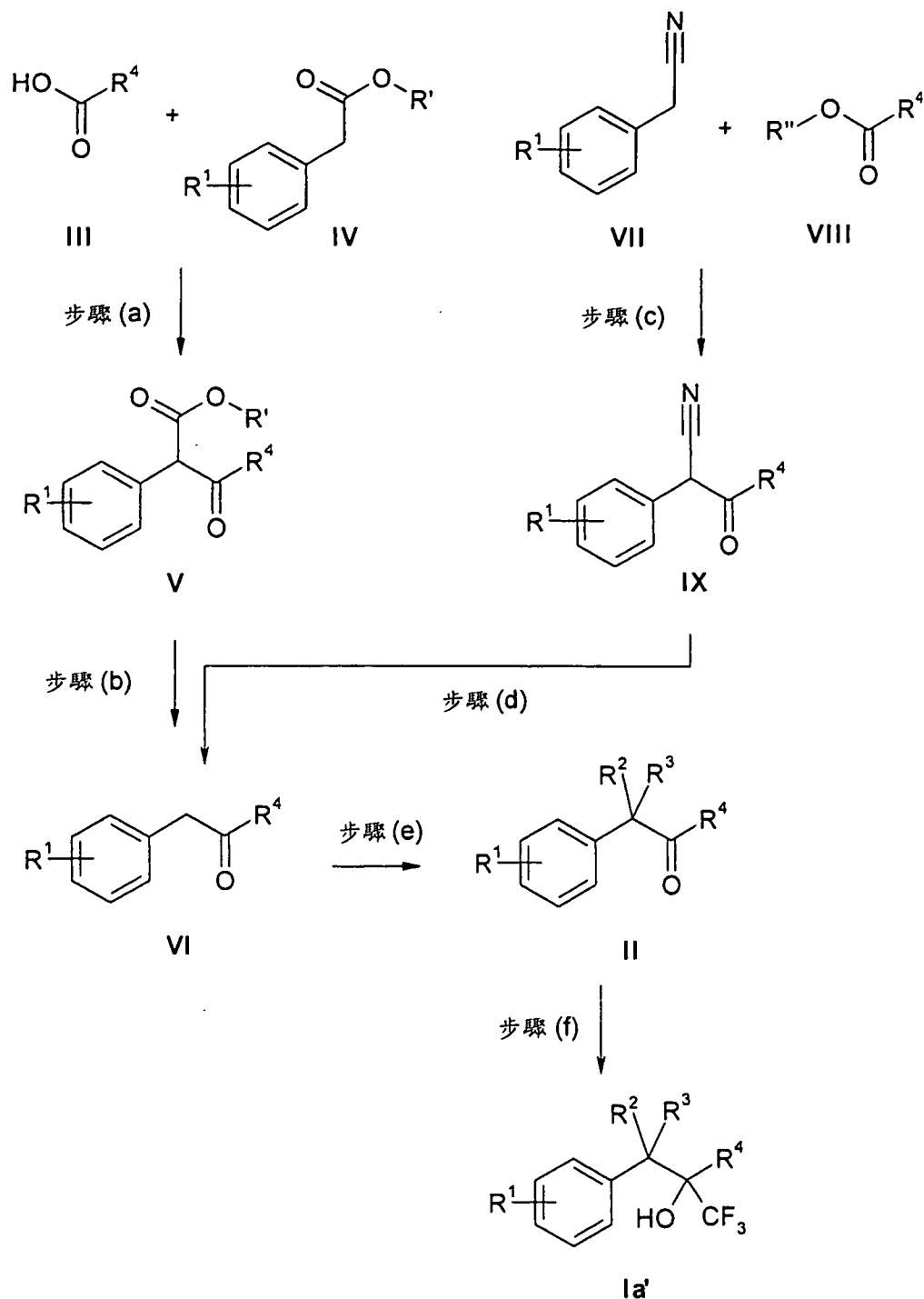


及若需要，則使所獲得之化合物轉化成藥學上可接受之鹽。

式I化合物可藉由下文所予之方法，藉由實例中所示之方法，或藉由類似方法製造。關於個別反應步驟之適當反應條件係為熟諳此藝者所已知。

具有一般結構I之化合物之合成係描述於圖式1中。

圖式1



R^4 為如前文定義之雜芳基環； R^1 係相應於如前文定義之 R^{1a} 至 R^{1e} ； R^2 與 R^3 均如前文定義， R' 典型上為甲基或乙基。

雜芳基羧酸**III**係例如經由與1,1'-羰基二咪唑(CDI)之反應而被適當地活化，且與苯基-醋酸酯**IV**反應，其係當場藉由

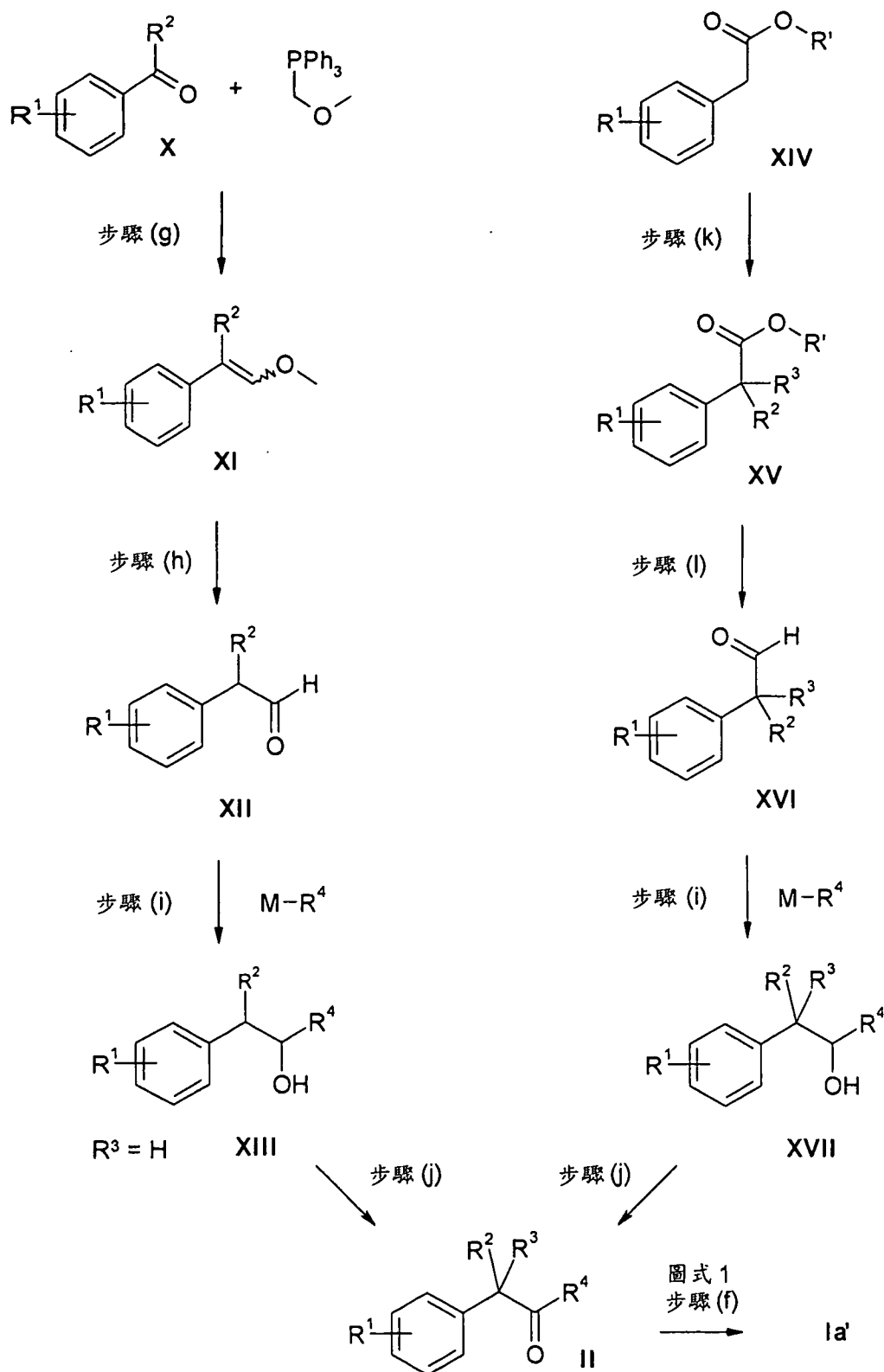
適當鹼譬如 NaH 去質子化，而得式 V 化合物 (步驟 a)。反應係在 -10°C 至 0°C 之溫度下，於適當溶劑譬如 DMF 中進行。然後，使化合物 V 皂化及脫羧基化，例如藉由將 V 在 DMSO、水及 NaCl 之混合物中加熱至溫度為 140°C ，而得酮 VI (步驟 b)。

或者，酮 VI 可如所概述，經由步驟 (c) 與 (d) 獲得：使苯基-乙腈 VII 藉由適當鹼，譬如第三-戊基化鉀，在適當溶劑譬如 THF 中去質子化，且與雜芳基羧酸酯 VIII 反應，而得式 IX 化合物 (步驟 c)。接著，使式 IX 腈皂化及脫羧基化，例如藉由將 IX 與濃氫溴酸之混合物加熱至回流，接著添加鹼，譬如 NaHCO_3 ，而得式 VI 酮 (步驟 d)。

然後，使化合物 VI 藉由鹼，譬如 NaH，在適當溶劑譬如 DMF 中去質子化，且使所形成之陰離子，與烷基化劑譬如碘化甲烷反應，而得式 II 之 α 取代酮 (e)。在最後步驟 (f) 中，式 II 酮係被轉化成式 Ia' 化合物，其中 R^5 為氫，典型上經由以三氟甲基三甲基矽烷，與適當氟化物，譬如氟化四丁基銨，在 0°C 之溫度下處理。式 I 化合物，其中 R^5 為甲基，可經由 O-甲基化作用，藉助於鹼譬如 NaH 與碘化甲烷，在適當溶劑中，譬如二甲基甲醯胺，得自式 Ia' 化合物。

或者，可使用替代途徑，使得經適當取代之式 II 酮先質可取得。一種另外之途徑係以添加金屬取代之中間物 M-R^4 至經適當取代之醛作為關鍵步驟為基礎。此途徑係概述於圖式 2 中。

圖式 2



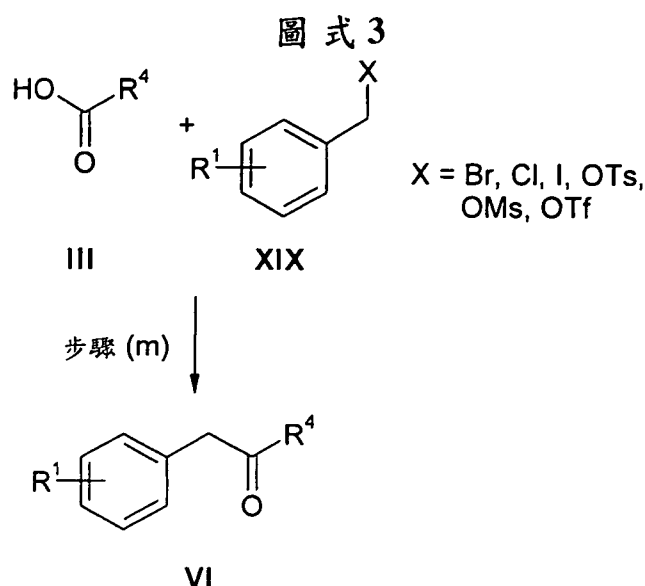
式 **XII** 與 **XVI** 醛類為在該途徑中之關鍵中間物。經單取代之式 **XII** 醛類可合宜地製自式 **X** 芳基酮類，例如經由以適當 Wittig 試劑，譬如甲氧基甲基-三苯基-λ5-磷烷，與鹼，譬如

NaH、LDA、BuLi 或其類似物處理(步驟(g))，獲得式 **XI** 烯醇醚中間物，其可合宜地在酸性條件下，以 HCl 水溶液、 H_2SO_4 或其他酸類水解(步驟(h))，以提供經單取代之式 **XII** 醛類。

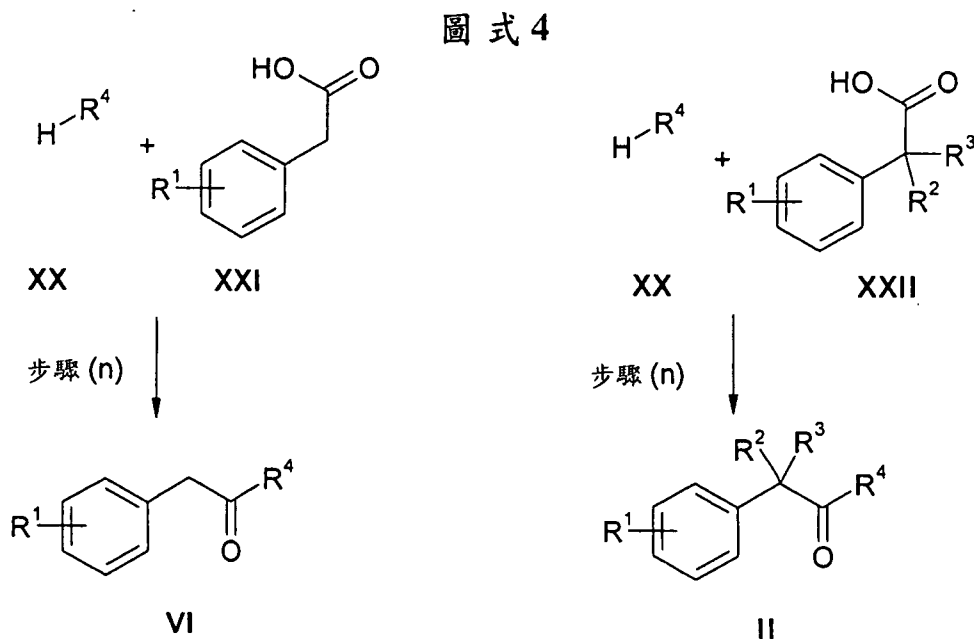
或者，單-或二-取代之式 **XVI** 醛類係可經由適當取代之芳基醋酸酯 **XIV** 之烷基化作用(步驟(k))，在已於上文圖式 1 步驟(e)中所概述之類似條件下取得，而得經適當取代之式 **XV** 中間物。式 **XV** 酯類可被還原成式 **XVI** 醛類，例如經由以還原劑譬如 DIBAH、SMEAHA 或其類似物處理(步驟(l))，或者，藉由還原成醇，及後續再氧化作用(未示於圖式 2 中)。

可將式 **XII** 或 **XVI** 醛類以適當親核劑 M-R^4 處理，個別獲得式 **XIII** 與 **XVII** 二級醇類(步驟(i))。親核劑 M-R^4 可例如自適當芳基或雜芳基鹵化物產生，其方式是以例如 BuLi 或異丙基氯化鎂或其類似物處理，以達成鹵素金屬交換。

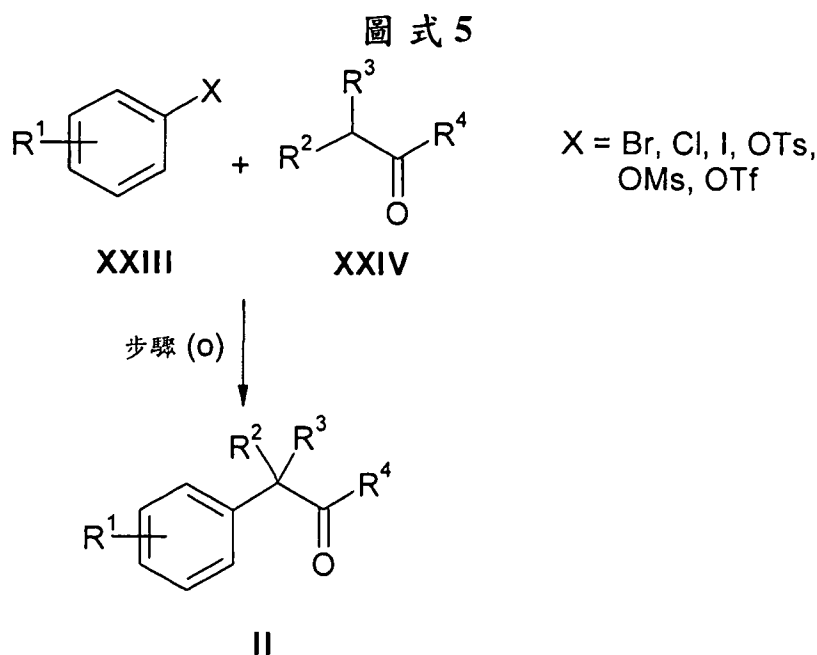
式 **XIII** 或 **XVII** 醇類個別之後續氧化作用(步驟(j))，使用例如 TPAP、NMO 或 Dess-Martin 過碘烷，或於 Swern 條件或其類似條件下，係提供式 **II** 酮中間物，其係如圖式 1 步驟(f)中所概述，進一步被轉化成所要之式 **Ia'** 產物。



酮先質 VI 之一種替代合成法係描述於圖式 3 中：使羧酸 III 適當地經活化，例如藉由轉變成氯化醯或 Weinreb 醯胺，且與含有脫離基譬如 Br、Cl、I、OTs、OMs、OTf 之甲苯基衍生物 XIX，於金屬譬如鋅、鎂或錳，或金屬衍生物譬如正-丁基鋰存在下，視情況於觸媒存在下，譬如肆(三苯膦)鈀(0)，在適當溶劑中，譬如 1,2-二甲氧基乙烷或四氫呋喃，於 -78°C 至室溫之溫度下反應。然後，可使酮類 VI 藉由圖式 1 步驟 e 與 f 中所概述之方法，轉變成式 I 化合物。



另一種合成酮先質 **VI** 與 **II** 之方法係描述於圖式 4 中：使苯基醋酸 **XXI** 或 α 取代之苯基醋酸 **XXII** 適當地經活化，例如藉由轉變成氯化醯，且與雜芳基化合物 **XX**，於路易斯酸存在下，例如 AlCl_3 或 ZnCl_2 ，在適當溶劑中，譬如 1,2-二氯乙烷或 CS_2 ，於 -10°C 至溶劑之回流溫度下反應，而在 Friedel-Crafts 醯化作用反應中獲得酮類 **VI** 或 **II**。



酮先質 **II** 之一種替代合成法係描述於圖式 5 中：使酮衍生物 **XXIV**，以芳基或雜芳基鹵化物，或經活化之酚衍生物，譬如三氟甲烷磺酸鹽、甲烷磺酸鹽或甲苯磺酸鹽 **XXIII**，在適當溶劑中，譬如甲苯、THF 或二氧陸圓，於較佳從室溫至溶劑之回流，或高於溶劑之回流溫度下，在壓力下芳基化。反應需要添加適當鹼，譬如碳酸銨、磷酸鉀或鹼金屬醇化物，與適當觸媒，譬如 *Pharm Chem* 2004, 3, 29 中所述之氣基(二-2-正苄基膦基)(2-二甲胺基-甲基二環戊二烯鐵-1-基)鈰(II) (CAS 登入號 614753-51-4)，由 S. Buchwald 譬如在 *J. Am.*

Chem. Soc. 1997, 119, 11108 中所述之觸媒，由 J. Hartwig 譬如在 *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1473 中所述之觸媒，及由其他熟諳此藝者所述之適當觸媒。

所有起始物質係為無論是市購可得，已被描述於文獻中，或可藉此項技藝中所習知之方法製備。

式 I 化合物含有立體中心，且可視情況藉此項技藝中所習知之方法，例如藉由在對掌性 HPLC 管柱上之層析，被分離成光學上純對掌異構物或非對映異構物。

如上文所述，本發明之式 I 化合物可作為藥劑使用，以治療及/或預防與類皮質糖受體 (GR) 調制有關聯之疾病。

關於此點，措辭 "與類皮質糖受體 (GR) 調制有關聯之疾病" 係意謂可藉由類皮質糖受體 (GR) 調制而被治療及/或預防之疾病，意即較佳係藉由以類皮質糖受體拮抗劑之治療。此種疾病涵蓋但不限於糖尿病，較佳為第 2 型糖尿病，脂血症障礙、肥胖、代謝徵候簇、高血壓、腎上腺平衡缺失、心血管疾病、Cushing 氏徵候簇、壓力有關聯之免疫壓抑，及神經病症，譬如抑鬱。

於較佳方面，措辭 "與類皮質糖受體調制有關聯之疾病" 係關於糖尿病，較佳為第 2 型糖尿病，脂血症障礙、肥胖、高血壓、腎上腺平衡缺失、心血管疾病及抑鬱。措辭 "與類皮質糖受體調制有關聯之疾病" 更佳係關於糖尿病，較佳為第 2 型糖尿病。

例外地，本發明化合物亦可用於治療免疫、自身免疫及炎症疾病，當其係選擇性地活化類皮質糖受體時。

因此，本發明亦關於醫藥組合物，其包含如上文定義之化合物，及藥學上可接受之載劑及/或佐劑。

再者，本發明係關於如上文定義之化合物，作為治療活性物質使用，特別是作為治療活性物質，以治療及/或預防與類皮質糖受體調制有關聯之疾病。

於另一項具體實施例中，本發明係關於一種治療及/或預防與類皮質糖受體調制有關聯疾病之方法，此方法包括對人類或動物投予具治療活性量之式I化合物。治療及/或預防糖尿病之方法係為較佳。

本發明係進一步關於如上文定義之式I化合物治療及/或預防與類皮質糖受體調制有關聯疾病之用途。

此外，本發明係關於如上文定義之式I化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療及/或預防與類皮質糖受體調制有關聯之疾病。如上文定義之式I化合物製備藥劑以治療及/或預防糖尿病之用途係為較佳。

本發明化合物亦可與其他抗糖尿病藥物一起用於組合療法中。與本發明化合物合併使用之適當抗糖尿病藥物，包括但不限於胰島素與胰島素類似物(例如 LysPro 胰島素、包含胰島素之吸入配方)；磺醯基脲類與類似物(例如 氯磺丙脲、優降糖(glibenclamide)、甲苯磺丁脲、甲磺氮革脲、醋磺環己脲、葛來吡再得(glypizide)、葛來布賴得(glyburide)、葛利美皮利得(glimepiride))；雙縮脲類(例如二甲雙胍(metformin)鹽酸鹽、苯乙雙胍(phenformin)、丁二胍(buformin))； α -葡萄糖苷酶抑制劑(阿卡糖(acarbose)、約巴瑞史塔(epalrestat)、米葛利

妥 (miglitol)、沃葛利糖 (voglibose)、 $\alpha 2$ -拮抗劑與二氫咪唑類 (例如米達利唑 (midaglizole)、衣沙葛利唑 (isaglidole)、迭里葛利唑 (deriglidole)、衣達坐山 (idazoxan)、約發洛山 (efaroxan)、弗巴洛散 (fluparoxan))；噻唑啉二酮類與 PPAR- γ 催動劑 (例如西葛塔宗 (ciglitazone)、皮歐葛塔宗 (pioglitazone) 鹽酸鹽、卓葛塔宗 (troglitazone)、若西葛塔宗 (rosiglitazone) 順丁烯二酸鹽、巴拉葛塔宗 (balaglitazone))；PPAR- α 催動劑 (例如非諾纖酸酯 (fenofibrate)、傑非布洛吉 (gemfibrozil))；PPAR α/γ 雙重催動劑 (例如目拉葛塔札 (muraglitazar)、阿列葛塔札 (aleglitazar)、佩利葛塔札 (peliglitazar))；二肽基肽酶-IV (DPP-4) 抑制劑 (例如沙克沙葛菌素 (saxagliptin)、西塔葛菌素 (sitagliptin)、威達葛菌素 (vildagliptin)、阿洛葛菌素 (alogliptin) 及登那葛菌素 (denagliptin))；似胰高血糖素肽-1 (GLP-1) 受體催動劑 (例如約辛那太得 (Exenatide)(ByettaTM)、NN2211 (利拉葡肽 (Liraglutide))、GLP-1 (7-36) 醯胺及其類似物、GLP-1 (7-37) 及其類似物、AVE-0010 (ZP-10)、R1583 (Taspoglutide)、GSK-716155 (阿必葡肽 (albiglutide)，GSK/人類基因組科學)、BRX-0585 (Pfizer/Biorexis) 及 CJC-1134-PC (乙先素 (Exendin)-4：PC-DACTM)；胰島素促分泌素 (例如利諾利來得 (linoglriride)、拿貼葛奈 (nateglinide)、瑞巴葛奈 (repaglinide)、米提葛奈 (mitiglinide) 鈣水合物、美革里汀奈 (meglitinide))；SGLT-2 抑制劑 (例如達巴葛弗吡 (dapagliflozin)(BMS)、色葛弗吡 (sergliflozin)(Kissei)、AVE2268 (Sanofi-Aventis))；血管收縮素 AT1 拮抗劑 (例如愛貝沙坦 (irbesartan)、法沙坦 (valsartan))；糊精催動劑 (例如普拉林太 (pramlintide)、AC-137) 及葡萄糖激酶活化

劑，譬如揭示於例如 WO 00/58293 A1 中之化合物。

如上文所述，式 I 化合物及其藥學上可接受之鹽係具有有價值之藥理學性質。明確言之，已發現本發明之化合物為優越類皮質糖受體拮抗劑。

進行下述試驗，以測定式 I 化合物之活性。

類皮質糖受體結合檢測

物質結合至類皮質糖受體之能力係藉助於由 Panvera/Invitrogen 所提供之市售類皮質糖受體競爭物檢測 Far Red 套件 (PV4302) 測定。此套件係以由供應商所提供之情況使用。其含有一些經部份純化之全長人類重組類皮質糖受體、共活化劑相關之 GR 安定化肽、緊密結合之螢光 GR 配位體 FluormoneTM GS Far Red 作為經標識之示蹤劑及篩檢緩衝劑。所有試劑係被製成，且此檢測係根據套件製造者之建議進行。

簡言之，就在檢測之前，將 GR 安定化肽與人類重組類皮質糖受體兩者以篩檢緩衝劑 (pH 7.4) 稀釋，並溫和地混合 (未形成旋渦)，且被保持在冰上，直到使用為止。就在檢測之前，經螢光標識之配位體亦以篩檢緩衝劑稀釋，並被保持在冰上，直到使用為止。將欲測試之物質預先稀釋在純 DMSO 中，然後，添加一些水，以獲得中間物 4.2% DMSO 儲備溶液。將十微升中間物儲備溶液與 5 微升經稀釋螢光標識之配位體及 5 微升經稀釋之人類重組類皮質糖受體，在 384-井板 (低體積、超透明玻璃板，得自 Greiner ref 788896) 中溫和地混合。將板離心，密封，並在 22°C 下，於黑暗中培養 3 小

時。極化螢光係以 Zeiss-HTS 讀取器或任何相當設備度量 (610-660 毫微米)。

在連續稀釋實驗中測試所有化合物，以測定 IC₅₀。獲得螢光 GR 配位體 Fluormone™ GS Far Red 之 50% 抑制作用下之濃度 (IC₅₀)，係在以濃度對關於不同濃度所度量之抑制百分比之對數圖之 S 形劑量 - 回應模式吻合後測得。K_i 係計算自 IC₅₀，以 Cheng-Prusoff 方程式為基礎 (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) *Biochem Pharmacol* 22, 3099-3108)： $K_i = IC_{50} / [1 + D/K_d]$ ，其中 D 為螢光配位體之濃度，而 K_d 為關於螢光配位體在使用於競爭實驗中之條件下結合至受體之結合常數。

本發明化合物顯示 K_i 值在約 1 nM 至約 5000 nM，較佳為約 1 nM 至約 1000 nM，而更佳為為約 1 nM 至約 30 nM，最佳為約 1 nM 至約 10 nM 之範圍內。下表顯示關於一些經選擇本發明化合物之度量值。

	K _i (μM)		K _i (μM)
實例 1	0.016	實例 98	0.0014
實例 5	0.003	實例 99	0.226
實例 10	0.085	實例 100	0.0033
實例 13	0.091	實例 102	0.0055
實例 14	0.024	實例 108	0.1002
實例 16	0.110	實例 111	0.0385
實例 22	0.076	實例 112	0.0087
實例 27	0.003	實例 117	0.3004
實例 29	0.068	實例 120	0.1857
實例 30	0.196	實例 123	0.0674

實例 35	0.237	實例 125	0.0064
實例 38	0.024	實例 128	0.659
實例 41	0.027	實例 132	0.0013
實例 42	0.007	實例 136	0.0294
實例 43	0.061	實例 139	0.001
實例 44	0.004	實例 143	0.022
實例 45	0.004	實例 145	0.0391
實例 46	0.119	實例 149	0.0552
實例 49	0.031	實例 153	0.8458
實例 51	0.12	實例 163	0.8543
實例 52	0.003	實例 165	0.0058
實例 53	0.01	實例 167	0.1094
實例 57	0.002	實例 172	0.0963
實例 58	0.009	實例 175	0.5049
實例 60	0.327	實例 180	0.007
實例 62	0.125	實例 181	0.0109
實例 63	0.149	實例 183	0.0011
實例 73	0.0028	實例 185	0.0369
實例 77	0.016	實例 188	0.012
實例 81	0.406	實例 192	0.0593
實例 83	0.432	實例 194	0.011
實例 85	0.06	實例 195	0.0048
實例 87	0.013	實例 197	0.0006
實例 88	0.008	實例 202	0.0006
實例 92	0.049	實例 204	0.002
實例 97	0.004	實例 209	0.025

酪胺酸-胺基轉移酶檢測

為評估功能性催動劑或拮抗劑活性，係將物質在初生大

白鼠肝細胞中測試關於其調制酪胺酸胺基轉移酶(TAT)活性之能力。TAT為在類皮質糖受體控制下之酵素。催動劑結合至類皮質糖受體會導致初生大白鼠肝細胞中TAT活性之增加。

為獲得初生細胞懸浮液，係使史泊格多利(Sprague Dawley)大白鼠麻醉，將其肝臟以套管插入，並以EDTA洗滌，然後以膠原酶灌注。使細胞藉由機械作用解離，接著洗滌，及以Percoll梯度液純化。將細胞覆蓋在以膠原類型I塗覆之96-井板(50000個細胞/井)上。為評估潛在催動劑活性，係給予此物質至未經處理之細胞，歷經24小時。然後，TAT活性係如Granner等人，*酶學方法*，第80卷，第633-637頁中所述經度量。

為評估潛在拮抗劑活性，係將細胞首先以潛在拮抗劑預處理。三十分鐘後，進行以地塞米松之激發(20nM)。24小時後亦度量TAT之活性。

式I化合物及其藥學上可接受之鹽類與酯類可作為藥劑使用，例如呈醫藥製劑形式，供經腸、非經腸或局部投藥用。其可例如以經口方式，譬如呈片劑、塗層片劑、糖衣錠、硬與軟明膠膠囊、溶液、乳化液或懸浮液形式，直腸方式，例如呈栓劑形式，非經腸方式，例如呈注射溶液或灌注溶液形式，或局部方式，例如呈軟膏、乳膏或油類形式投藥。

醫藥製劑之製造可以任何熟諳此藝者所熟悉之方式達成，其方式是致使上述式I化合物及其藥學上可接受之鹽，

伴隨著適當、無毒性、惰性、治療上可相容之固體或液體載劑物質，及若需要則使用常用醫藥佐劑，成為蓋倫投藥形式。

適當載劑物質不僅是無機載劑物質，亦是有機載劑物質。因此，例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽，可作為片劑、塗層片劑、糖衣錠及硬明膠膠囊之載劑物質使用。適當軟明膠膠囊之載劑物質係為例如植物油、蠟類、脂肪類及半固體與液體多元醇(依活性成份之性質而定，但是，在軟明膠膠囊之情況中不需要載劑)。供製造溶液與糖漿之適當載劑物質為例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖等。供注射溶液用之適當載劑物質為例如水、醇類、多元醇、甘油及植物油。供栓劑用之適當載劑物質為例如天然或硬化油類、蠟類、脂肪類及半液體或液體多元醇。供局部製劑用之適當載劑物質為甘油酯、半合成與合成甘油酯、氫化油類、液體蠟類、液體石蠟、液體脂肪醇類、固醇類、聚乙二醇及纖維素衍生物。

常用安定劑、防腐劑、潤濕與乳化劑、稠度改良劑、味道改良劑、用以改變滲透壓之鹽、緩衝物質、增溶劑、著色劑與掩蔽劑及抗氧化劑，均納入考量，作為醫藥佐劑。

式I化合物之劑量可在寬廣範圍內改變，依欲被控制之疾病、病患之年齡與個別狀況及投藥模式而定，以及當然係配合各特定情況中之個別要求條件。對成年病患而言，日服劑量約1毫克至約1000毫克，尤其是約0.5毫克至約100毫克，係納入考量。依劑量而定，以數個劑量單位投予日服

劑量係為合宜的。

此等醫藥製劑係合宜地含有約 0.1-500 毫克，較佳為 0.5-100 毫克之式 I 化合物。

【實施方式】

下述實例係用以更詳細地說明本發明。但是，其並非意欲以任何方式限制其範圍。

實例

縮寫：DCM = 二氯甲烷，DMAP = N,N-二甲基-4-胺基吡啶，DMF = N,N-二甲基甲醯胺，DMSO = 二甲亞砜，EDC = 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽，EI = 電子碰撞(離子化作用)，HPLC = 高性能液相層析法，ISP = 離子噴霧正(模式)，NMR = 核磁共振，MS = 質譜，LCMS = 液相層析法質量光譜法，THF = 四氫呋喃，TLC = 薄層層析法。

一般備註：反應係於氮或氬大氣下，在適當情況下進行。

實例 1

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-

丁-2-醇

步驟 1：(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-醋酸乙酯

將乙醇(8.72 毫升，150 毫莫耳)、DMAP(304 毫克，2 毫莫耳)、EDC(9.56 克，50 毫莫耳)及三乙胺(6.91 毫升，50 毫莫耳)，於冷卻(冰)下，添加至(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-醋酸(10.00 克，50 毫莫耳，[CAS 登入號 91367-09-8])在 CH_2Cl_2 (200 毫升)中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後稀釋(CH_2Cl_2)，並洗滌(1N HCl 水溶液)。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及蒸

發溶劑。使殘留物藉管柱層析純化(矽膠，庚烷：醋酸乙酯 = 100:0-70:30)，獲得標題化合物(7.27 克，64%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (1H, d), 6.94 (1H, d), 6.79 (1H, dd), 4.17 (2H, q), 3.79 (3H, s), 3.69 (2H, s), 1.26 (3H, t).

步驟 2：2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-3-酮基-丙酸乙酯

步驟 2 與 3 係以接近類似 Gibson 等人, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 9354 之方法進行。

將 1,1'-羰基二咪唑(2.46 克，15 毫莫耳)添加至 5-甲基吡啶-2-羧酸(2.00 克，14 毫莫耳 [CAS 登入號 5521-55-1]) 在 DMF (50 毫升)中之溶液內，並將混合物於 50°C 下攪拌 1.5 小時。在 -10°C 下，將 (2-氯基-4-甲氧基-苯基)-醋酸乙酯(3.48 克，0.15 毫莫耳)，接著為氫化鈉(50%，在礦油中，2.31 克，48 毫莫耳)以少量分次添加至淡褐色溶液中，歷經 30 分鐘。將黏稠反應混合物於 0°C 下攪拌 2 小時，直到反應完成(HPLC-UV)為止。將混合物倒入 NH₄Cl 溶液/冰中，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以 H₂O 與鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，及蒸發溶劑。標題化合物(700 毫克，14%)係自殘留物藉管柱層析(矽膠，庚烷：醋酸乙酯 = 100:0-70:30)獲得。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.28 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.82 (1H, dd), 6.46 (1H, s), 4.21 (2H, q), 3.79 (3H, s), 2.66 (3H, s), 1.23 (3H, t).

步驟 3：2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-(5-甲基-吡啶-2-基)-乙酮

將 2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-3-(5-甲基-吡啶-2-基)-3-酮基-丙酸乙酯(700 毫克，2 毫莫耳)、氯化鈉(130 毫克)、水(55 毫克)

及 DMSO (10 毫升) 之混合物加熱至 140°C，歷經 5 小時。在冷卻時，使反應混合物溶於醋酸乙酯中，並洗滌(水、鹽水)。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及蒸發溶劑。將殘留物藉管柱層析純化(矽膠，庚烷：醋酸乙酯 = 100:0-80:20)，獲得標題化合物(370 毫克，67%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.18 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.70 (1H, dd), 4.57 (2H, s), 3.80 (3H, s), 2.68 (3H, s); MS (m/e) = 277.0 [MH^+].

步驟 4：2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙-1-酮

將 2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-(5-甲基-吡啶-2-基)-乙酮(370 毫克，1.3 毫莫耳)在 DMF (5 毫升)中之溶液，於 30 分鐘內，慢慢添加至 NaH (50%，在礦油中，96 毫克，1.9 毫莫耳)在 DMF (2 毫升)中之懸浮液內。30 分鐘後，慢慢添加碘化甲烷(199 毫克，1.4 毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌 2 天。使反應混合物溶於醋酸乙酯中，並洗滌(水、鹽水)。分離有機層，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及蒸發溶劑，獲得殘留物，使其藉管柱層析純化(矽膠，庚烷：醋酸乙酯 = 100:0-80:20)，而得標題化合物(290 毫克，75%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.11 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 5.53 (1H, q), 3.75 (3H, s), 2.61 (3H, s), 1.49 (3H, d); MS (m/e) = 291.0 [MH^+].

步驟 5：3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

於 0°C 下，將三氟甲基三甲基矽烷(2N，在 THF 中，0.6 毫升，1.2 毫莫耳)添加至 2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙-1-酮(290 毫克，1.0 毫莫耳)在 THF (7 毫升)中之溶

液內，接著添加氟化四丁基銨三水合物(31毫克，0.1毫莫耳)。於室溫下攪拌過夜後，標題化合物(87毫克，24%)係自反應混合物藉逆相預備HPLC (Agilent Zorbax XdB-C18管柱，溶劑梯度液5-95% CH₃CN在0.1% TFA [水溶液]中)單離。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.44 (1H, d), 6.64 (1H, d), 6.59 (1H, dd), 5.90 (1H, s), 4.33 (1H, q), 3.67 (3H, s), 2.50 (3H, s), 1.54 (3H, d); MS (m/e, ISP 負離子) = 359.1 [M-H⁺].

實例 2

1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-苯基-丁-2-醇

步驟 1：3-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-酮基-2-苯基-丙腈

將第三-戊基化鉀(25%，在甲苯中，11.3毫升，20毫莫耳)逐滴添加至苯基乙腈(590毫克，5.0毫莫耳，[CAS 登入號140-29-4])在THF (8毫升)中之溶液內。45分鐘後，逐滴添加2-甲基-異菸鹼酸乙酯(998毫克，6.0毫莫耳，[CAS 登入號25635-17-0])，並將混合物於室溫下攪拌3小時。蒸發溶劑，且使殘留物溶於醋酸乙酯中，及以1N HCl水溶液洗滌。使合併之水層以NaCl飽和，並藉過濾收集粗製標題化合物(為橘色沉澱物)。蒸發有機層，獲得另一小份收取之粗產物。將合併之物質(1.02克，85%)使用於下一步驟中，無需進一步純化。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (1H, d), 7.94 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.78 (2H, d), 7.44 (2H, dd), 7.33 (1H, d), 2.71 (3H, s); MS (m/e) = 237.1 [MH⁺].

步驟 2：1-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-苯基-乙酮

使3-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-酮基-2-苯基-丙腈(1.02克，4.3毫莫

耳)懸浮於HBr (48%, 10 毫升)中, 並加熱至回流過夜。將混合物傾倒在冰(20 克)上, 藉由添加NaHCO₃(飽和)使其呈鹼性(pH = 11), 且以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層合併, 及脫水乾燥(Na₂SO₄)。在蒸發溶劑後, 標題化合物(233 毫克, 26%)係自殘留物藉管柱層析(矽膠, 庚烷: 醋酸乙酯 = 100:0-50:50)單離。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.35-7.24 (5H, m), 4.43 (2H, s), 2.57 (3H, s); MS (m/e) = 212.1 [MH⁺].

步驟3: 1-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-苯基-丙-1-酮

將1-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-苯基-乙酮(233 毫克, 1.1 毫莫耳, 在5 毫升DMF中之溶液)於15 分鐘內添加至NaH (55%, 在礦油中, 58 毫克, 1.3 毫莫耳)在DMF (2 毫升)中之懸浮液內。30 分鐘後, 慢慢逐滴添加碘化甲烷(0.07 毫升, 1.2 毫莫耳)。將混合物傾倒在冰上, 並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層洗滌(鹽水), 脫水乾燥(Na₂SO₄), 及蒸發溶劑。藉管柱層析純化(矽膠, 庚烷: 醋酸乙酯 = 100:0-50:50), 獲得標題化合物(142 毫克, 54%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.30-7.27 (4H, m), 7.20-7.18 (1H, m), 4.92 (1H, q), 1.40 (3H, d); MS (m/e) = 226.3 [MH⁺].

步驟4: 1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-苯基-丁-2-醇

於0°C 下, 將三氟甲基三甲基矽烷(2N, 在THF中, 0.76 毫升, 1.5 毫莫耳)添加至1-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-苯基-丙-1-酮(142 毫克, 0.63 毫莫耳)在THF (5 毫升)中之溶液內, 接著添加氟化四丁基銨三水合物(40 毫克, 0.13 毫莫耳)。於室溫下攪拌

過夜後，添加另一數量之三氟甲基-三甲基矽烷(0.38 毫升)，接著為氟化四丁基銨三水合物(20 毫克)，以驅動反應至完成。蒸發溶劑，使殘留物溶於甲醇中，並將標題化合物(42 毫克，23%)藉逆相預備 HPLC 單離 (Agilent Zorbax XdB-C18 管柱，溶劑梯度液 5-95% CH₃CN 在 0.1% TFA [水溶液] 中)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.11 (2H, d), 7.09-7.00 (4H, m), 6.93 (1H, s), 3.62 (1H, q), 2.35 (3H, s), 1.42 (3H, d); MS (m/e) = 296.4 [MH⁺].

實例 3

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇

步驟 1：2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-酮基-丙腈

標題化合物係類似實例 2 步驟 1，製自 (2-氯基-4-甲氧基-苯基)-乙腈 [CAS 登入號 170737-93-6]。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.17-7.14 (1H, m), 7.07-7.01 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.72 (3H, s) (相應於標題化合物之烯醇形式); MS (m/e) = 301.1 [MH⁺].

步驟 2：2-(2-氯基-4-羥基-苯基)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-乙酮

使 2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-酮基-丙腈(1.2 克，4.0 毫莫耳)懸浮於 HBr 水溶液(48%，12 毫升)中，並加熱至回流過夜。在冷卻時，過濾已沉澱之黃色固體，及乾燥。將產物(420 毫克，40%)使用於下一步驟中，無需進一步純化。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (1H, d), 8.09 (1H, s),

7.97 (1H, d), 7.19 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 4.49 (2H, s), 2.69 (3H, s); MS (m/e) = 262.0 [MH⁺].

步驟3：2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙-1-酮

將 2-(2-氯基-4-羥基-苯基)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-乙酮 (420 毫克, 1.6 毫莫耳, 在 10 毫升 DMF 中之溶液), 於 30 分鐘內, 添加至 NaH (55%, 在礦油中, 168 毫克, 3.9 毫莫耳) 在 DMF (4 毫升) 中之懸浮液內。30 分鐘後, 逐滴並慢慢添加碘化甲烷 (0.21 毫升, 3.4 毫莫耳)。將混合物傾倒於冰上, 且以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層洗滌(鹽水), 脫水乾燥 (Na₂SO₄), 及蒸發溶劑。藉管柱層析純化(矽膠, 庚烷: 醋酸乙酯 = 100:0-80:20), 獲得標題化合物 (183 毫克, 39%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.45 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.96 (1H, d), 6.71 (1H, dd), 4.98 (1H, q), 3.78 (1H, s), 2.58 (1H, s), 1.46 (3H, d); MS (m/e) = 290.1 [MH⁺].

步驟4：3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例2步驟4, 製自 2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙-1-酮。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.06 (1H, d), 6.76-6.72 (1H, m), 4.05 (1H, q), 3.64 (3H, s), 2.36 (3H, s); MS (m/e) = 360.1 [MH⁺].

實例4

3-(2-氯基-4-乙氧基苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-

戊烷-2-醇

標題化合物係類似實例3，但在步驟3中，使用碘化乙烷代替碘化甲烷而製成。MS (m/e) = 388.3 [MH⁺].

實例5

3-(2-氯基-4-丙氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-
己烷-2-醇

標題化合物係類似實例3，在步驟3中使用碘丙烷製成。
MS (m/e) = 416.4 [MH⁺].

實例6

3-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-
丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-醋酸甲酯[CAS登入號91361-41-0]與2-甲基-異菸鹼酸[4021-11-8]。MS (m/e) = 394.0 [MH⁺].

實例7

3-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-
丁-2-醇

標題化合物係類似實例1，製自(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-醋酸[CAS登入號91367-10-1]與2-甲基-異菸鹼酸[CAS登入號4021-11-8]。MS (m/e) = 360.0 [MH⁺].

實例8

3-(2,5-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自(2,5-二氯-苯基)-醋酸乙酯[CAS登入號135941-21-8]與2-甲基-異菸鹼酸[CAS登入號4021-11-8]。MS (m/e, ISP負離子) = 362.3 [M-H⁺].

實例 9

1,1,1-三氯-3-苯基-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 2 步驟 2 至 4，製自 3-酮基-2-苯基-3-吡啶-4-基-丙腈 [CAS 登入號 42899-64-9]。MS (m/e) = 282.1 [MH⁺].

實例 10

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氯-2-吡啶-3-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 4 至 5，製自 2-(2,4-二氯苯基)-1-(3-吡啶基)-乙酮 [CAS 登入號 84901-56-4]。MS (m/e) = 350.2 [MH⁺].

實例 11

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氯-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 4-5，製自 2-(2,4-二氯苯基)-1-(4-吡啶基)-乙酮 [CAS 登入號 902170-69-8]。MS (m/e) = 350.3 [MH⁺].

實例 12

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氯-2-吡啶-2-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 2 步驟 1 至 4，製自 2-(2,4-二氯苯基)-乙腈 [CAS 登入號 6306-60-1] 與吡啶羧酸乙酯 [CAS 登入號 2524-52-9]。MS (m/e) = 350.2 [MH⁺].

實例 13

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氯-2-吡啶-3-基-庚-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 4 至 5，製自 2-(2,4-二氯苯基)-1-(3-吡啶基)-乙酮 [CAS 登入號 84901-56-4]，在步驟 4 中，使用 1-碘-丁烷作為烷基化作用劑。MS (m/e) = 392.1 [MH⁺].

實例 14

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-己烷-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 4 至 5，製自 2-(2,4-二氯苯基)-1-(3-吡啶基)-乙酮 [CAS 登入號 84901-56-4]，在步驟 4 中，使用 1-碘-丙烷作為烷基化作用劑。MS (m/e) = 378.3 [MH⁺].

實例 15

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-戊烷-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 4 至 5，製自 2-(2,4-二氯苯基)-1-(3-吡啶基)-乙酮 [CAS 登入號 84901-56-4]，在步驟 4 中，使用碘化乙烷作為烷基化作用劑。MS (m/e) = 363.9 [MH⁺].

實例 16

4-環丙基-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 4 至 5，製自 2-(2,4-二氯苯基)-1-(3-吡啶基)-乙酮 [CAS 登入號 84901-56-4]，在步驟 4 中，使用溴基甲基環丙烷作為烷基化作用劑。MS (m/e) = 390.2 [MH⁺].

實例 17

3-(4-氯基-2-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 2 步驟 1 至 4，製自 5-氯基-2-氟基苯乙腈 [CAS 登入號 75279-53-7] 與菸鹼酸乙酯 [CAS 登入號 614-18-6]。MS (m/e) = 334.1 [MH⁺].

實例 18

3-(2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 4 至 5，製自 2-(2-氯苯基)-1-(3-吡啶基)-乙酮 [CAS 登入號 31362-68-2]。MS (m/e) = 316.0 [MH⁺].

實例 19

3-(3,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 2 步驟 1-4，製自 3,4-二氯苯乙腈 [CAS 登入號 3218-49-3] 與菸鹼酸乙酯 [CAS 登入號 614-18-6]。MS (m/e) = 350.2 [MH⁺].

實例 20

3-(2,3-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 2 步驟 1 至 4，製自 2,3-二氯苯乙腈 [CAS 登入號 3218-45-9] 與菸鹼酸乙酯 [CAS 登入號 614-18-6]。MS (m/e) = 350.2 [MH⁺].

實例 21

3-(3-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 2 步驟 1 至 4，製自 3-氯苯乙腈 [CAS 登入號 1529-41-5] 與菸鹼酸乙酯 [CAS 登入號 614-18-6]。MS (m/e) = 316.1 [MH⁺].

實例 22

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 2 步驟 1-4，製自 2,4-二氯苯乙腈 [CAS 登入號 6306-60-1] 與 6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酸乙酯 [CAS 登入號 597532-36-0]。MS (m/e) = 418.1 [MH⁺].

實例 23

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-4-[1,2,4]三唑-1-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 4-5，製自 2-(2,4-二氯苯

基)-1-(3-吡啶基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-丙酮 [CAS 登入號 98617-42-6]。MS (m/e) = 417.2 [MH⁺].

實例 24

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-己烷-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 4-5，製自 2-(2,4-二氯苯基)-1-(4-吡啶基)-乙酮 [CAS 登入號 902170-69-8]，在步驟 4 中，使用 1-碘-丙烷作為烷基化作用劑。MS (m/e) = 378.2 [MH⁺].

實例 25

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-己烷-2-醇

標題化合物係類似實例 2 步驟 1 至 4，製自 2-氯基-4-氟基苯乙腈 [CAS 登入號 75279-56-0] 與異菸鹼酸甲酯 [CAS 登入號 2459-09-8]，在步驟 3 中，使用 1-碘-丙烷作為烷基化作用劑。MS (m/e) = 292.2 [MH⁺].

實例 26

1,1,1-三氟-3-(2-甲氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-己烷-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 (2-甲氧基苯)-醋酸甲酯 [CAS 登入號 27798-60-3] 與異菸鹼酸 [CAS 登入號 55-22-1]，在步驟 4 中，使用 1-碘-丙烷作為烷基化作用劑。MS (m/e) = 340.1 [MH⁺].

實例 27

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 (2,4-二氯苯)-醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 2-甲基-異菸鹼酸 [CAS 登入號 4021-11-8]。MS (m/e) = 364.1 [MH⁺].

實例 28

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-己烷-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 (2,4-二氯苯)-醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 2-甲基-異菸鹼酸 [CAS 登入號 4021-11-8]，在步驟 4 中，使用 1-碘-丙烷作為烷基化作用劑。MS (m/e) = 392.1 [MH⁺].

實例 29

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-2-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 (2,4-二氯苯)-醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 吡啶-2-羧酸 [CAS 登入號 98-97-5]。MS (m/e) = 352.0 [MH⁺].

實例 30

1,1,1-三氟-3-(2-甲氧基-苯基)-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2-5，製自 (2-甲氧基苯)-醋酸甲酯 [CAS 登入號 27798-60-3] 與 2-甲基-異菸鹼酸 [CAS 登入號 4021-11-8]。MS (m/e) = 326.1 [MH⁺].

實例 31

3-(2-氯基-5-三氟甲基-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

步驟 1：2-氯基-4-(三氟甲基)-苯醋酸甲酯

使 2-氯基-4-(三氟甲基)-苯醋酸 (3 克) [CAS 登入號 601513-26-2] 溶於 DCM (30 毫升) 中，並逐滴添加氯甲酸甲酯 (1.18 克，0.97 毫升)，接著為三乙胺 (1.4 克，1.93 毫升)。於混合物中，添加 DMAP (0.154 克)，且將黃色混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。獲得透明溶液。將混合物以 DCM (30 毫升) 稀釋，

並倒入飽和 NH_4Cl 溶液中。分離液層，且以 2 份 DCM 進一步萃取水相。將有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發，而得標題化合物 (3.0 克)，使用之而無需進一步純化。
 NMR (δ , CDCl_3): 7.6-7.4 (m, 3H); 3.84 (s, 2H); 3.74 (s, 3H).

步驟 2 至 5: 3-(2-氯基-5-三氟甲基-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2-5，製自 2-氯基-4-(三氟甲基)-苯醋酸甲酯與異菸鹼酸 [CAS 登入號 55-22-1]。MS (m/e) = 384.1 [MH^+].

實例 32

3-(2-氯基-6-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，以低產率製自 (2-氯基-6-氟基苯)-醋酸甲酯 [CAS 登入號 103473-99-0] 與異菸鹼酸 [CAS 登入號 55-22-1]。MS (m/e , ISP 負離子) = 334.2 [M-H^+].

4-(4-氯基-3-甲基-2-三氟甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基)-吡啶係在此反應順序之步驟 5 中獲得，為主產物。MS (m/e) = 314.1 [MH^+].

實例 33

1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-3-鄰-甲苯基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2-甲苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 40851-62-5] 與異菸鹼酸 [CAS 登入號 55-22-1]。MS (m/e) = 296.3 [MH^+].

實例 34

3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2-氯基-4-氟基苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 214262-88-1] 與 2-氯基異菸鹼酸 [CAS 登入號 6313-54-8]。MS (EI) = 367.0 [M⁺].

實例 35

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噁吡-4-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 4-噁吡羧酸 [CAS 登入號 50681-25-9]。MS (m/e) = 351.1 [MH⁺].

實例 36

1,1,1-三氟-3-(2-苯氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

步驟 1：2-苯氧基-苯醋酸甲酯

此物質係類似實例31步驟1，製自2-苯氧基苯-醋酸 [CAS 登入號 25563-02-4]：NMR (δ , CDCl₃)：7.37-7.2 (m, 4H)；7.13-7.04 (m, 2H)；6.98-6.93 (m, 2H)；9.89 (d, 1H)；3.70 (s, 2H)；3.61 (s, 3H).

步驟 2 至 5：1,1,1-三氟-3-(2-苯氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2-5，製自2-苯氧基-苯醋酸甲酯與異菸鹼酸 [CAS 登入號 55-22-1]。MS (m/e) = 374.1 [MH⁺].

實例 37

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 2-甲氧基異菸鹼酸 [CAS 登入號 105596-63-2]。MS (m/e) = 380.1 [MH⁺].

實例 38

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 5-甲基-2-吡啶羧酸 [CAS 登入號 5521-55-1]。MS (m/e) = 365.1 [MH⁺].

實例 39

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 6-甲基-2-吡啶羧酸 [CAS 登入號 5521-61-9]，其係按照得自 Vishweshwar 等人；*J. Org. Chem.* 2002, 2, 556 之程序，製自 2,6-二甲基吡啶。MS (m/e) = 365.1 [MH⁺].

實例 40 與 實例 41

(2S,3S)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇 與 (2R,3R)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

此等化合物係藉預備之 HPLC (管柱：Chiralpack AD；溶劑：1% 異丙醇在庚烷中)，得自外消旋 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇 (實例 39)。

實例 42

3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(2-氯基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2-5，製自2-氯基-4-氟基苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 214262-88-1] 與 2-氯基-6-甲氧基-4-吡啶羧酸 [CAS 登入號 15855-06-8]。MS (m/e) = 398.1 [MH⁺].

實例 43

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸 [CAS 登入號 5952-92-1]。MS (m/e) = 353.1 [MH⁺].

實例 44

2-(2-氯基-6-甲基-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 2-氯基-6-甲基-4-吡啶羧酸 [CAS 登入號 25462-85-5]。MS (m/e) = 398.0 [MH⁺].

實例 45

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-3-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 3-噻啉羧酸 [CAS 登入號 6480-68-8]。MS (m/e) = 400.0 [MH⁺].

實例 46

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-嘧啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 4-嘧啶羧酸 [CAS 登入號 31462-59-6]。MS (m/e, ISP, 負離子) = 349.0 [M-H⁺].

實例 47

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2-5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 1-甲基-1H-咪唑-4-羧酸 [CAS 登入號 41716-18-1]。MS (m/e) = 353.1 [MH⁺].

實例 48

4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-甲氧基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶

標題化合物係製自 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇 (實例 11)，藉由 O-甲基化作用：在氫氣及室溫下，使 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇 (45 毫克) 溶於無水 DMF (4 毫升) 中。於混合物中，添加氫化鈉 (8.4 毫克，50%，在礦油中)，並將混合物攪拌 30 分鐘。添加碘甲烷 (22 毫克，0.01 毫升)，且在室溫下持續攪拌 1 小時。將混合物倒入冰水中，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化 (20 克矽膠，醋酸乙酯在庚烷中之梯度液 (10 至 40%))，而得所要之物質，為淡黃色油 (28 毫克)。MS (m/e) = 364.1 [MH^+].

實例 49

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶并 [1,5-a] 吡啶-2-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與吡啶并 [1,5-a] 吡啶-2-羧酸 [CAS 登入號 63237-88-7]。MS (m/e) = 389.2 [MH^+].

實例 50

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 [CAS 登入號 25016-20-0]。MS (m/e) = 353.1 [MH^+].

實例 51

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-咪啶并 [1,2-a] 吡啶-2-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與咪唑并 [1,2-a]吡啶-2-羧酸 [CAS 登入號 64951-08-2]。MS (m/e) = 389.1 [MH⁺].

實例 52

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-6-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與6-噻啉羧酸 [CAS 登入號 10349-57-2]。MS (m/e) = 400.0 [MH⁺].

實例 53

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-6-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與6-噻啉羧酸 [CAS 登入號 6925-00-4]。MS (m/e) = 401.1 [MH⁺].

實例 54

2-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

步驟1：2-(苯基甲氧基)-4-吡啶羧酸

將2-氯-異菸鹼酸 [CAS 登入號 6313-54-8] (4克) 與苄醇 (3.3克) 添加至無水甲苯 (50毫升) 中。以2份添加氫化鈉 (2.66克，50%，在礦油中)，並將混合物於室溫下攪拌30分鐘。添加18-冠-6醚 (906毫克)，然後，將混合物加熱至125°C，歷經12小時。獲得不可攪拌黃色混合物。將其以更多甲苯 (80毫升) 稀釋，並在125°C下再持續攪拌4小時。TLC分析確認仍有2-氯-異菸鹼酸留下。添加更多苄醇 (3.3克) 與氫化鈉 (2.66克)，且將混合物再加熱12小時。使混合物冷卻，及以1M HCl水

溶液(100 毫升)使反應淬滅。添加己烷(200 毫升)，並將混合物於 0°C 下攪拌 1 小時；獲得淡褐色固體。濾出固體，且以己烷洗滌。為自固體移除殘留水，添加甲苯，並再一次移除。獲得無色固體(4.8 克)。MS (m/e, ISP 負離子): 228.3 (M-H⁺)。步驟 2 至 5: 2-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5 中所概述之反應順序，製自 2-氯基-4-(三氟甲基)-苯醋酸甲酯與 2-(苯基甲氧基)-4-吡啶羧酸，具有下述修改：

在甲基化步驟(實例 1 步驟 4)中，獲得所要之中間物 1-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-2-(2,4-二氯-苯基)-丙-1-酮與經二甲基化之化合物 2-苄氧基-4-[(E 或 Z)-2-(2,4-二氯-苯基)-1-甲氧基-丙烯基]-吡啶之不可分離混合物。將此混合物按下述處理：

於 100°C 下，將 1-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-2-(2,4-二氯-苯基)-丙-1-酮與 2-苄氧基-4-[(E 或 Z)-2-(2,4-二氯-苯基)-1-甲氧基-丙烯基]-吡啶之混合物(345 毫克)以 50% H₂SO₄ 水溶液(8 毫升)處理 60 分鐘，但一部份起始物質不能溶解。添加 THF(2 毫升)，並在 100°C 下再持續攪拌一小時。使反應混合物冷卻，倒入冰中，及以飽和 Na₂CO₃ 鹼化至 pH 10。然後，以醋酸乙酯萃取水相，且將有機層以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及蒸發。此物質係被確認為 4-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙醯基]-1H-吡啶-2-酮，使用之而無需進一步純化。MS (m/e) = 296.2 [MH⁺].

使此物質按下述再苄基化：使 4-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙醯基]-1H-吡啶-2-酮(100 毫克)溶於無水苯(6 毫升)中，並添加碳

酸銀 (65 毫克) 與溴化苄 (70 毫克, 0.05 毫升)。將混合物在 50 °C 下攪拌過夜, 然後倒入冰水中。以醋酸乙酯萃取水相, 且將有機層以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化 (20 克矽膠, 醋酸乙酯在庚烷中之梯度液 (0 至 20%)), 而得 1-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-2-(2,4-二氯-苯基)-丙-1-酮 (78 毫克), 為無色油。MS (m/e) = 386.0 [MH^+].

三氯甲基之引進係按實例 1 步驟 5 中所概述進行, 使用 1-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-2-(2,4-二氯-苯基)-丙-1-酮作為起始物質。獲得 2-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氯-丁-2-醇, 為淡黃色油。MS (m/e) = 456.1 [MH^+].

實例 55

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氯-2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2-5, 製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 6-甲氧基-3-吡啶羧酸 [CAS 登入號 66572-55-2]。MS (m/e) = 480.1 [MH^+].

實例 56

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氯-2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5, 製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-羧酸 [CAS 登入號 91138-00-0]。MS (m/e) = 429.2 [MH^+].

實例 57

2-苯并噻唑-6-基-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氯-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5, 製自 2,4-二氯苯醋酸

甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 6-苯并噻唑羧酸 [CAS 登入號 3622-35-3]。MS (m/e) = 406.1 [MH⁺].

實例 58

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻唑啉-2-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 2-噻唑啉羧酸 [CAS 登入號 879-65-2]。MS (m/e) = 401.1 [MH⁺].

實例 59

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-吡啶-4-基-噻唑-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 2-(4-吡啶基)-4-噻唑羧酸 [CAS 登入號 21278-86-4]。MS (m/e) = 433.1 [MH⁺].

實例 60

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻唑-2-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 2-噻唑羧酸 [CAS 登入號 14190-59-1]。MS (m/e, ISP 負離子) = 354.0 [(M-H⁺)⁻].

實例 61

7-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4-二氫-1H-異噻啉-2-羧酸第三-丁酯

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 3,4-二氫-2,7(1H)-異噻啉二羧酸 2-(1,1-二甲基乙基)酯 [CAS 登入號 149353-95-7]。MS (m/e) = 504.0 (弱, MH⁺)；448.0 [(M-C₄H₉+H⁺)⁻].

實例 62

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噁啉-5-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 5-噁啉羧酸 [CAS 登入號 4595-61-3]。MS (m/e, ISP 負離子) = 349.0 $[(M-H)^-]$ 。

實例 63

2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

步驟 1：1-苄基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

使 1H-吡唑-4-羧酸，乙酯 [CAS 登入號 37622-90-5] (1.52 克) 溶於無水 DMF (25 毫升) 中，並在氬氣下冷卻至 0°C。於混合物中，添加氫化鈉 (651 毫克，60%，在礦油中)，且將混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘。添加溴化苄 (2.23 克，1.55 毫升)，歷經 15 分鐘期間，並在 0°C 下再持續攪拌 1 小時。將反應將混合物倒入冰水中，且以醋酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。添加甲苯，並藉蒸發移除，以移除一部份殘留水。使殘留物藉急驟式層析純化 (50 克矽膠，醋酸乙酯在庚烷中之梯度液 (10% 至 40%))，而得所要之物質，為淡黃色液體 (2.36 克)。MS (m/e) = 231.1 $[\text{MH}^+]$ 。

步驟 2：1-苄基-1H-吡唑-4-羧酸

此已知化合物 [CAS 登入號 401647-24-3] 係藉由皂化作用，製自 1-苄基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯：使 1-苄基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (2.35 克) 溶於無水 THF (25 毫升) 中，然後添加 LiOH 之 1M 水溶液 (15.31 毫升)。將混合物在 60°C 下攪拌 2.5 小時，並藉 TLC 分析：起始物質仍可見及。添加另一批次之 LiOH 單水合物

(1.29 克)，且將混合物於室溫下攪拌 48 小時。將混合物倒入冰水中，及以 2M HCl 水溶液 (20 毫升) 酸化。以醋酸乙酯萃取水相，並將有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發，而得標題化合物，為無色固體 (1.55 克)。MS (m/e, ISP 負離子) = 201.6 $[(\text{M}-\text{H}^+)^-]$.

步驟 3 至 6: 2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 1-苄基-1H-吡唑-4-羧酸。MS (m/e) = 429.1 (MH^+).

實例 64

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并 [3,2-b][1,4]嘓吩-7-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2-5，製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 3,4-二氫-4-甲基-2H-吡啶并 [3,2-b]-1,4-嘓吩-7-羧酸 [CAS 登入號 915707-58-3]。MS (m/e) = 421.0 (MH^+).

實例 65

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-3-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2-5，製自 2-氯基-4-氟基苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 214262-88-1] 與 3-噻啉羧酸 [CAS 登入號 6480-68-8]。MS (m/e) = 384.1 (MH^+).

實例 66

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-2-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟1至5，製自(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-醋酸[CAS登入號91367-09-8]與2-喹啉羧酸[CAS登入號879-65-2]，具有下述修改：(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-醋酸甲酯係在步驟1(利用甲醇代替乙醇)中製成，並將此甲酯使用於步驟2作為起始物質。標題化合物3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氯-2-喹啉-2-基-丁-2-醇：MS (m/e) = 397.2 (MH⁺)。

實例 67

3-(2-氯基-4-氯苯基)-1,1,1-三氯-2-喹啉-6-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2-氯基-4-氯基苯醋酸甲酯[CAS登入號214262-88-1]與6-喹啉羧酸[CAS登入號10349-57-2]。MS (m/e) = 384.1 (MH⁺)。

實例 68

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氯-2-(6-四氫吡咯-1-基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2,4-二氯苯醋酸甲酯[CAS登入號91361-41-0]與6-(1-四氫吡咯基)-2-吡啶羧酸[CAS登入號450368-20-4]。MS (m/e) = 419.2 (MH⁺)。

實例 69

3-(2-氯基-4-氯苯基)-1,1,1-三氯-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自2-氯基-4-氯基苯醋酸甲酯[CAS登入號214262-88-1]與6-甲基-2-吡啶羧酸[CAS登入號5521-61-9]，其係按實例39中所概述製成。MS (m/e) = 349.2 (MH⁺)。

實例 70 與 實例 71

(2S,3S)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-6-基-丁-2-醇與

(2R,3R)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-6-基-丁-2-醇

此等物質係藉預備之HPLC (管柱: Chiralpack AD; 溶劑: 1% 異丙醇在庚烷中), 得自外消旋3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-6-基-丁-2-醇(實例 52)。

實例 72

3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-

丙基]-酚

使 3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇(實例 1, 60 毫克, 0.17 毫莫耳)在 HBr 水溶液(48%, 2 毫升)中之溶液回流 3 小時。將反應混合物倒入冰/水中, 並萃取(醋酸乙酯)。使合併之有機層脫水乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 及蒸發。使殘留物溶於甲醇中, 並純化(逆相預備 HPLC, Agilent Zorbax XdB-C18 管柱, 溶劑梯度液 5-95% CH_3CN 在 0.1% TFA [水溶液] 中), 而得標題化合物(44 毫克)。MS (m/e) = 347.1 (MH^+).

實例 73

3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-

酚

標題化合物係類似實例 72, 製自 3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇(實例 3)。MS (m/e) = 346.1 (MH^+).

實例 74

3-(4-苄氧基-2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇

將碘化鉀(4毫克，0.02毫莫耳)、碳酸鉀(45毫克，0.33毫莫耳)及氯化苄(41毫克，0.33毫莫耳)添加至3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-酚(實例73，50毫克，0.14毫莫耳)在丙酮(3毫升)中之溶液內，並使混合物回流3.5小時。將綠色懸浮液過濾，蒸發溶劑，且標題化合物(14毫克)係自殘留物藉逆相預備HPLC (Agilent Zorbax XdB-C18管柱，溶劑梯度液5-95% CH₃CN在0.1% TFA [水溶液]中)單離。MS (m/e) = 436.1 (MH⁺).

實例75

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-
醋酸

步驟1：4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮

使2-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇(實例54，300毫克)溶於醋酸乙酯(10毫升)中，並將燒瓶以氫沖洗。添加鈀/活性炭(10% Pd，75毫克)，且使混合物氫化2小時，及激烈攪拌。過濾此懸浮液，並以甲醇洗滌觸媒。在真空中濃縮濾液，且使殘留物於高真空中乾燥，而得標題化合物，為淡褐色粉末(217毫克)。MS (m/e, ISP負離子)：364.4 (M-H⁺)⁻.

步驟2：{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-醋酸甲酯

於4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮(100毫克)在甲苯(5毫升)中之溶液內，添加溴醋酸甲酯

(50 毫克, 0.03 毫升) 與 Ag_2CO_3 (53 毫克), 並將混合物在 145°C 下攪拌 3.5 小時。使混合物冷卻至室溫, 過濾, 且使殘留物藉急驟式層析純化 (10 克矽膠藥筒, 使用醋酸乙酯 / 庚烷 1:9 作為溶離劑), 提供標題化合物, 為無色油 (54 毫克)。MS (m/e): 438.1 (MH^+).

步驟 3: {4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-醋酸

於 {4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-醋酸甲酯 (127 毫克) 在甲醇 (2 毫升) 中之溶液內, 添加 NaOH 水溶液 (1N, 0.58 毫升), 並將混合物在 55°C 下攪拌 2 小時。以 1N HCl 水溶液將混合物之 pH 值調整至 pH 2, 且藉由蒸發移除甲醇。以醋酸乙酯萃取水溶液兩次, 並將有機層以鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及蒸發。將殘留油在己烷 (5 毫升) 中攪拌過夜, 並過濾此懸浮液, 而得標題化合物, 為無色粉末 (96 毫克)。MS (m/e): 424.2 (MH^+).

實例 76

4-氯基-3-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-
苯甲酸

步驟 1 至 4: 4-氯基-3-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯甲酸甲酯

此物質係類似實例 1 步驟 2 至 5, 製自已知 2-氯基-5-(甲氧羰基)-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 903899-45-6] 與 6-甲基-2-吡啶羧酸 ([CAS 登入號 5521-61-9], 製備參閱實例 39)。MS (m/e) = 389.4 (MH^+).

步驟 5: 4-氯基-3-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯甲酸

於 4-氯基-3-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯甲酸甲酯 (50 毫克) 在甲醇 (1 毫升) 中之溶液內，添加 1N NaOH 水溶液 (0.257 毫升)，並將混合物在 40°C 下攪拌 12 小時。藉由蒸發移除甲醇，且以水稀釋殘留物。以醋酸乙酯萃取溶液，及以水洗滌有機層。合併水層，並添加 HCl 水溶液 (1N, 0.257 毫升)。以醋酸乙酯萃取溶液兩次，且將有機層以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物自庚烷蒸發一次，於乾燥後，獲得標題化合物，為白色固體 (47 毫克)。MS (m/e, ISP 負離子): 373.1 (M-H^+)⁻.

實例 77

3-[2-氯基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 74，製自 2-溴乙基甲基醚。MS (m/e) = 404.4 (MH^+).

實例 78

{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-苯氧基}-醋酸第三-丁酯

標題化合物係類似實例 74，製自溴基醋酸第三-丁酯。MS (m/e) = 460.3 (MH^+).

實例 79

{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-苯氧基}-醋酸

於氮大氣下，將三氟醋酸(1.5毫升)添加至{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-苯氧基}-醋酸第三-丁酯(實例78，98毫克)在二氯甲烷(1.5毫升)中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌1小時，然後以水稀釋，並萃取(醋酸乙酯)。使合併之有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及蒸發。急驟式層析，提供標題化合物(27毫克，31%)。MS (m/e) = 404.4 (MH^+)。

實例 80

2-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯氧基}-乙醯胺

標題化合物係類似實例74，製自2-溴乙醯胺與3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚(實例72)。MS (m/e) = 404.4 (MH^+)。

實例 81

3-{2-氯基-4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苯基}-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例74，製自1-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷與3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚(實例72)。MS (m/e) = 449.0 (MH^+)。

實例 82

{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯氧基}-醋酸第三-丁酯

標題化合物係類似實例74，製自溴基醋酸第三-丁酯與3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚

(實例 72)。MS (m/e) = 461.1 (MH⁺).

實例 83

醋酸 2-[3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯氧基]-乙酯

標題化合物係類似實例 74，製自 2-溴基醋酸乙酯與 3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚(實例 72)。MS (m/e) = 433.1 (MH⁺).

實例 84

(2-[3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯氧基]-乙基)-胺甲基酸第三-丁酯

標題化合物係類似實例 74，製自 2-(BOC-胺基)溴乙烷與 3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚(實例 72)。MS (m/e) = 489.9 (MH⁺).

實例 85

3-[2-氯基-4-(2,2-二氟-乙氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 74，製自 2-溴基-1,1-二氟乙烷與 3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚(實例 72)。MS (m/e) = 411.0 (MH⁺).

實例 86

3-[2-氯基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 74，製自 2-溴乙基甲基醚與 3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚(實

例 72) 。 MS (m/e) = 405.3 (MH⁺).

實例 87

3-[2-氯基-4-([1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 74，製自 3-(氯基甲基)-1,2,4-噁二唑與 3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚(實例 72)。MS (m/e) = 429.3 (MH⁺).

實例 88

3-[2-氯基-4-(5-甲基-異噁唑-3-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 74，製自 3-氯基甲基-5-甲基異噁唑與 3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚(實例 72)。MS (m/e) = 442.3 (MH⁺).

實例 89

3-[2-氯基-4-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

將醋酸 2-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯氧基}-乙酯在乙醇中之溶液添加至 KOH 在乙醇中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時，然後，使其溶於醋酸乙酯中，以水與鹽水洗滌，及蒸發溶劑。急驟式層析，提供標題化合物。MS (m/e) = 391.0 (MH⁺).

實例 90

3-[4-(2-胺基-乙氧基)-2-氯苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

於氮大氣下，將三氟醋酸添加至(2-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯氧基}-乙基)-胺甲基酸第三-丁酯(實例 84)在二氯甲烷中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，然後以水稀釋，中和(飽和 NaHCO_3)，並萃取(醋酸乙酯)。使合併之有機層脫水乾燥，過濾，及蒸發。急驟式層析，提供標題化合物。 $\text{MS (m/e)} = 390.3$ (MH^+)。

實例 91

3-[2-氯基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 74，製自 5-氯基甲基-1-甲基-1H-四唑 [57235-84-4] 與 3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚(實例 72)。 $\text{MS (m/e)} = 443.4$ (MH^+)。

實例 92

3-[2-氯基-4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 74，製自 5-氯基甲基-3-甲基-[1,2,4]噁二唑 [163009-79-8] 與 3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚(實例 72)。 $\text{MS (m/e)} = 459.5$ (MH^+)。

實例 93

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2-氯基-4-氟苯基醋酸甲酯 [CAS 登入號 214262-88-1] 與 2-甲氧基異菸鹼酸 [CAS 登入號 105596-63-2]。 $\text{MS (m/e)} = 364.1$ (MH^+)。

實例 94

1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-3-萘-1-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 1-萘醋酸甲酯 [CAS 登入號 2876-78-0] 與 5-甲基-2-吡啶羧酸 [CAS 登入號 5521-55-1]。MS (m/e) = 347.1 (MH⁺).

實例 95

2-(6-氯-吡啶-2-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 55954-23-9] 與 6-氯基-2-吡啶羧酸 [CAS 登入號 23688-89-3]。MS (m/e) = 384.0 (M⁺).

實例 96

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-異喹啉-5-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 55954-23-9] 與 5-異喹啉醋酸 [CAS 登入號 395074-85-8]。MS (m/e) = 400.3 (MH⁺).

實例 97

2-噻啉-4-基-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 55954-23-9] 與 4-噻啉羧酸 [CAS 登入號 21905-86-2]。MS (m/e) = 401.3 (MH⁺).

實例 98

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶并 [1,5-a] 吡啶-3-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 55954-23-9] 與 吡啶并 [1,5-a] 吡啶-3-羧酸 [CAS

登入號 16205-46-2]。MS (負離子, m/e) = 387.1 ($(M-H)^-$).

實例 99

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-苯乙基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，以低產率製自 2,4-二氯-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 55954-23-9] 與 1-(2-苯基乙基)-1H-吡唑-4-羧酸 [CAS 登入號 898910-39-9]。MS (m/e) = 443.2 (MH^+).

實例 100

2-(6-氯-吡啶-3-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 55954-23-9] 與 6-氯基菸鹼酸 [CAS 登入號 5326-23-8]。MS (負離子, m/e) = 382.0 ($(M-H)^-$).

實例 101

5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-甲腈

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 55954-23-9] 與 6-氯基菸鹼酸 [CAS 登入號 70165-31-0]。MS (負離子, m/e) = 373.1 ($(M-H)^-$).

實例 102

3-(2-氯基-4-苯乙基氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇

將氫化鈉 (60%，在礦油中，20.4 毫克) 添加至無水 DMF (2 毫升) 中。於此混合物中，添加 3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-酚 (實例 73，80 毫克) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液，歷經 15 分鐘。然後，將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。使混合物冷卻至 0°C ，並於 10 分鐘內，添加 2-

溴基乙苯((0.033 毫升)在 DMF (1 毫升)中之溶液。然後，將混合物加熱至 50°C 過夜。將反應混合物倒入冰/水中，且以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，醋酸乙酯在庚烷中之梯度液)，而得標題化合物，為無色油(12 毫克)。MS (m/e) = 450.2 (MH⁺).

實例 103

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 55954-23-9] 與 2-甲氧基-5-嘧啶羧酸 [CAS 登入號 344325-95-7]。MS (負離子, m/e) = 379.1 ((M-H)⁻).

實例 104

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2-氯基-4-甲氧基-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 847604-18-6] 與 4-吡啶羧酸 [CAS 登入號 55-22-1]。MS (m/e) = 346.1 (MH⁺).

實例 105

3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-吡啶-4-基-丙基)-酚

標題化合物係類似實例 72，經由以 HBr 水溶液處理，製自 3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇(實例 104)。MS (m/e) = 332.1 (MH⁺).

實例 106

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(3-異丙基-3H-苯并三唑-5-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，以低產率製自2-氯基-4-甲氧基-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 847604-18-6] 與 1-(1-甲基乙基)-1H-苯并三唑-5-羧酸 [CAS 登入號 306935-41-1]。MS (m/e) = 428.2 (MH⁺)。

實例 107

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-2-噁啉-4-基-1,1,1-三氟-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，以低產率製自2-氯基-4-甲氧基-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 847604-18-6] 與 噁啉-4-碳環族酸 [CAS 登入號 21905-86-2]。MS (m/e) = 397.1 (MH⁺)。

實例 108

3-氯基-4-(2-噁啉-4-基-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基)-酚

標題化合物係類似實例72，經由以 HBr 水溶液處理，製自 3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-2-噁啉-4-基-1,1,1-三氟-丁-2-醇 (實例 107)。MS (m/e) = 383.2 (MH⁺)。

實例 109

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例1步驟2至5，以低產率製自2-氯基-4-甲氧基-苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 847604-18-6] 與 吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-羧酸 [CAS 登入號 16205-46-2]。MS (m/e) = 385.1 (MH⁺)。

實例 110

3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基-丙基)-酚

標題化合物係類似實例72，經由以 HBr 水溶液處理，製自

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-丁-2-醇(實例109)。MS (m/e) = 371.1 (MH⁺).

實例 111

2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-{2-氯基-4-[3-((1H)-四唑-5-基)-丙氧基]-苯基}-1,1,1-三氟-丁-2-醇

步驟1: 2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-{2-氯基-4-[3-(1-三苯甲基-(1H)-四唑-5-基)-丙氧基]-苯基}-1,1,1-三氟-丁-2-醇

於 K₂CO₃ (93 毫克)、KI (90 毫克) 在 N-甲基-2-四氫吡咯酮 (0.5 毫升) 中之懸浮液內，添加 5-(3-氯基丙基)-1-(三苯甲基)-1H-四唑 (137 毫克，CAS 823797-34-8，製備參閱 Bosmans 等人，WO2005003124 A1，第 23 頁) 與 3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-酚 (99 毫克，實例 133)。將混合物加熱至 60°C，歷經 20 小時，且 TLC 確認幾乎完全轉化。使混合物冷卻，並倒入水中。以醋酸乙酯萃取水層，且將有機萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，醋酸乙酯在庚烷中之梯度液)，而得標題化合物，為無色固體 (100 毫克)。MS (負離子，m/e) = 716.2 ((M-H)⁻).

步驟2: 2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-{2-氯基-4-[3-((1H)-四唑-5-基)-丙氧基]-苯基}-1,1,1-三氟-丁-2-醇

使 2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-{2-氯基-4-[3-(1-三苯甲基-(1H)-四唑-5-基)-丙氧基]-苯基}-1,1,1-三氟-丁-2-醇 (80 毫克，得自前一步驟) 溶於 CH₂Cl₂ (2.5 毫升) 中。在室溫下，於此溶液中，添加三氟醋酸 (1.25 毫升)，並將混合物攪拌 48 小時；發現幾乎完全轉化。使反應混合物在真空中濃縮，及以醋酸乙酯與水稀

釋。分離液層，且將有機萃液以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，醋酸乙酯在庚烷中之梯度液)，而得所要之化合物，為白色固體(46毫克)。MS (m/e) = 476.1 (MH^+)。

實例 112

3-(2-氯基-4-羥甲基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

在氬氣下，使 3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯甲酸甲酯(488 毫克，實例 135)溶於 CH_2Cl_2 中。使溶液在冰/鹽浴中冷卻至 -15°C ，並逐滴添加 DIBAL-H 溶液(1M，在 CH_2Cl_2 中，3 毫升)。持續攪拌，且使混合物溫熱至 0°C ，歷經 2 小時期間。然後，將混合物倒入冰/水中，並以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，醋酸乙酯在庚烷中之梯度液)，而得標題化合物，為無色固體(200 毫克)。MS (m/e) = 380.1 (MH^+)。

實例 113

{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯基}-醋酸

步驟 1: 甲烷磺酸 3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯基酯

於 3-(2-氯基-4-羥甲基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇(50 毫克，實例 112)在 THF (1 毫升)中之溶液內，在氬氣及 -10°C 下，添加 NEt_3 (30 毫克，0.03 毫升)。添加氯化甲烷磺醯(18 毫克，0.01 毫升)，並將混合物攪拌 30 分鐘。將反應混

合物以醋酸乙酯稀釋，且以飽和 KHCO_3 溶液與鹽水連續洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發，而得所要之化合物，為淡黃色黏稠油，使用之而無需進一步純化 (53 毫克)。MS (m/e) = 358.1 (MH^+)。

步驟 2：{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯基}-乙腈

在室溫及氬氣下，使甲烷磺酸 3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苄基酯 (66 毫克) 溶於 DMF 中。添加氰化鈉 (18 毫克)，並使混合物溫熱至 85°C ，且將其攪拌 1.5 小時。以醋酸乙酯稀釋混合物，並以水與鹽水洗滌。使有機萃液以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化 (矽膠，醋酸乙酯在庚烷中之梯度液)，而得所要之化合物，為無色固體 (34 毫克)。MS (m/e) = 389.1 (MH^+)。

步驟 3：{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯基}-醋酸

使 {3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯基}-乙腈懸浮於濃 HCl 水溶液 (3 毫升) 中，並在 80°C 下攪拌 1 小時。使混合物冷卻，且倒入水中。以稀 NaOH 將溶液之 pH 值調整至 6-7。以醋酸乙酯萃取水層三次，並使萃液以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化 (矽膠，醋酸乙酯在庚烷中之梯度液)，而得標題化合物，為無色固體 (16 毫克)。MS (m/e) = 408.1 (MH^+)。

實例 114

3-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-
苯基}-丙酸

步驟1: 2-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-
-丙基]-苄基}-丙二酸二乙基酯

在氫氣及室溫下，使氫化鈉(60%，在礦油中，165毫克)懸浮於THF (2毫升)中。添加二乙基丙二酸(165毫克，0.12毫升)，並將混合物在50°C下攪拌60分鐘。發現一部份起泡。然後添加甲烷磺酸3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苄基酯(520毫克，於實例113步驟1中獲得)在THF (3毫升)中之溶液。使所形成之黃色溶液回流40分鐘；在此段時間後，藉TLC分析確認完全轉化。將反應混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，醋酸乙酯在庚烷中之梯度液)，而得標題化合物，為無色固體(214毫克)。MS (m/e) = 522.2 (MH⁺)。

步驟2: 3-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-
-丙基]-苯基}-丙酸乙酯

於2-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苄基}-丙二酸二乙基酯(214毫克)與NaCl (29毫克)在DMSO (4毫升)中之混合物內，添加少量水(0.011毫升)。然後，將混合物加熱至140°C，歷經7天。將混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，醋酸乙酯在庚烷中之梯度液)，而得標題化合物，為無色黏稠油

(127 毫克)。MS (m/e) = 450.1 (MH^+).

步驟 3: 3-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯基}-丙酸

使 3-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯基}-丙酸乙酯 (118 毫克) 溶於 THF (1 毫升) 中。於此溶液中，添加 1M NaOH 水溶液 (1 毫升)，而得混濁淡黃色混合物。將反應物在室溫下攪拌 2.5 小時；此時，獲得透明溶液。添加水，並以稀 HCl 水溶液調整 pH 值至 pH = 3。形成無色沉澱物。以醋酸乙酯萃取混合物，且將有機萃液以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。獲得標題化合物，為無色固體 (78 毫克)。MS (負離子, m/e) = 420.1 ($M-H$)⁻.

實例 115

3-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

步驟 1: 2-氯基-5-甲氧基-苯醋酸甲酯

使 2-氯基-5-甲氧基-苯醋酸 (10 克，CAS 登入號 91367-10-1) 溶於 MeOH (210 毫升) 中，並添加 H_2SO_4 (0.7 毫升)。然後，使混合物回流過夜。在真空中移除甲醇，並使殘留物溶於醋酸乙酯中。將有機層以飽和 $NaHCO_3$ 與鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。獲得標題化合物，為淡褐色油 (10.16 克)，且使用無需進一步純化。¹H-NMR (δ , $CDCl_3$): 7.27 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

步驟 2: 2-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-丙酸甲酯

使 2-氯基-5-甲氧基-苯醋酸甲酯 (994 毫克) 溶於 THF 中，並冷卻至 $-78^\circ C$ 。逐滴添加鋰二異丙基胺 (2M，在 THF 中，3.72

毫升)，且持續攪拌30分鐘。添加碘甲烷(879毫克，0.39毫升)，及持續攪拌30分鐘。移除冷卻浴，並使反應物溫熱45分鐘。將混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，醋酸乙酯：庚烷1:3)，而得所要之化合物，為黃色油(859毫克)。 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 7.27 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 4.17 (q, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.48 (d, 3H).

步驟3：2-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-丙醛

使2-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-丙酸甲酯(850毫克)溶於甲苯(40毫升)中，並冷卻至 -78°C 。添加氫化二異丁基鋁(20%，在甲苯中，3.69毫升)，歷經15分鐘期間。在 -78°C 下持續攪拌45分鐘。添加甲醇(2毫升)，然後為1N酒石酸鉀鈉溶液(10毫升)。移除冷卻浴，並使混合物溫熱至室溫。將混合物以水稀釋，且以醋酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。獲得標題化合物，為淡黃色油(710毫克)，且使用無需進一步純化。 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 9.72 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.10 (q, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.43 (d, 3H).

步驟4：2-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-1-(2-氯-吡啶-4-基)-丙-1-醇

使2-氯基-4-碘基吡啶(1.03克，CAS登入號153034-86-7)溶於THF(50毫升)中，並在室溫下添加異丙基氯化鎂-氯化鋰複合物之溶液(14%，在THF中，3.13毫升)，歷經3分鐘。使混合物於冰浴中冷卻，且逐滴添加已溶於THF(20毫升)中之

2-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-丙醛(710毫克)，歷經10分鐘期間。持續攪拌1.5小時。將反應混合物倒入水中，以醋酸乙酯萃取，並將有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，醋酸乙酯在庚烷中之梯度液)，而得所要之化合物，為黃色油(734毫克)。MS (m/e) = 312.0 (MH^+).

步驟5：2-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-1-(2-氯-吡啶-4-基)-丙-1-酮

使2-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-1-(2-氯-吡啶-4-基)-丙-1-醇(140毫克)溶於 CH_2Cl_2 (20毫升)中。於此溶液中，添加3A分子篩(140毫克)，然後為過釕酸四丙基銨(15.8毫克)與4-甲基-嗎福啉-4-氧化物(121毫克)。將混合物攪拌2小時。將反應混合物直接施加至矽膠管柱中，並使管柱以醋酸乙酯：庚烷3:7溶離。合併適當溶離份，及蒸發，而得標題化合物，為無色膠質(113毫克)。MS (負離子, m/e) = 308.4 ($(\text{M-H})^-$).

步驟6：3-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

此物質係類似實例1步驟5，經由以三氟甲基三甲基矽烷(2N，在THF中，0.39毫升)與氟化四丁基銨三水合物(78毫克)處理，得自2-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-1-(2-氯-吡啶-4-基)-丙-1-酮(110毫克)。獲得標題化合物，為無色膠質(70毫克)。MS (m/e) = 380.1 (MH^+).

實例116

4-氯基-3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-酚

使3-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁

-2-醇(實例 115, 293 毫克)溶於 CH_2Cl_2 (30 毫升) 中, 並冷卻至 0°C 。逐滴添加三溴化硼之溶液 (1M, 在 CH_2Cl_2 中, 3.08 毫升), 且在 0°C 下持續攪拌 1 小時。將反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋, 以飽和 NaHCO_3 溶液與鹽水萃取, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠, 醋酸乙酯在庚烷中, 3:7), 而得標題化合物, 為無色固體 (230 毫克)。MS (m/e) = 366.0 (MH^+).

實例 117

3-(2,4-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羥基-4-(6-甲基-吡啶-2-基)-戊酸 甲酯

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5, 製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 6-甲基-2-吡啶羧酸 [CAS 登入號 5521-61-9], 其係按照得自 Vishweshwar 等人; *J. Org. Chem.* 2002, 2, 556 之程序, 製自 2,6-二甲基吡啶。於步驟 4 中, 使用溴-醋酸甲酯作為烷基化劑, 並使用下述經改良之程序: 在室溫下添加 NaH 後, 將反應混合物於 45°C 下攪拌 3 小時。在冷卻至 5°C 後, 添加溴-醋酸甲酯, 且將反應混合物於 35°C 下攪拌 3 小時, 傾倒在冰水上, 及以醋酸乙酯萃取。MS (m/e) = 423.1 [MH^+].

實例 118

3-(2,4-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羥基-4-(6-甲基-吡啶-2-基)-戊酸

使 3-(2,4-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羥基-4-(6-甲基-吡啶-2-基)-戊酸甲酯(實例 117, 42 毫克)溶於 MeOH (1 毫升) 中, 以 1N NaOH 水溶液 (0.2 毫升) 處理, 並在 40°C 下攪拌 5 小時。於真

空中蒸發 MeOH，且添加 1N HCl 水溶液 (0.2 毫升)。將所形成之懸浮液以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層以水與鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化 (矽膠，醋酸乙酯在庚烷中，2:1)，而得標題化合物，為無色半固體 (30 毫克)。MS (m/e) = 409.3 (MH⁺)。

實例 119

4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 2-苄氧基-異菸鹼酸 (其係按下文所述，製自 2-氯基異菸鹼酸)，獲致 2-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，接著為苄基保護基之分裂，其方式是於 Pd/C-10% (0.75 克) 上在醋酸乙酯 (150 毫升) 中氫化。於步驟 4 中，使用碘化甲烷作為烷基化劑，並使用實例 117 中所述之經改良程序。MS (m/e) = 364.0 [MH⁺].

2-苄氧基-異菸鹼酸之製備：

使 2-氯基異菸鹼酸 (9.45 克) 與苄醇 (12.977 克) 溶於 NMP (180 毫升) 中，並在 10-25°C 之間，以 tBuOK (20.2 克) 處理。然後，將反應混合物於 125°C (浴溫) 下攪拌 6 小時，冷卻至室溫，倒入水 (1500 毫升) 中，及以水萃取兩次。將合併之水相以濃 HCl 水溶液 (16 毫升) 處理，直到 pH 3 為止。10 分鐘後，過濾固體，以水洗滌，及在高真空下乾燥，而得標題化合物，為灰白色固體 (9.8 克)。MS (m/e) = 228.1 (M-H).

實例 120

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-

醋酸甲酯

使 4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮(實例 119, 158 毫克)溶於甲苯(5 毫升)中, 並以溴-醋酸甲酯(0.03 毫升)與碳酸銀(53 毫克)處理。然後, 將反應混合物於 145°C (浴溫)下攪拌 3.5 小時, 冷卻至室溫, 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(10 克矽膠, 醋酸乙酯/庚烷 1:9), 而得標題化合物, 為無色油(30 毫克)。MS (m/e) = 438.3 (MH⁺).

實例 121

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-2-酮基-2H-吡啶-1-基}-醋酸甲酯

使 4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮(實例 119, 100 毫克)溶於 THF (10 毫升)中, 並以 t-BuOK (34 毫克)處理。在攪拌 5 分鐘後, 添加溴-醋酸甲酯(0.03 毫升), 且將反應混合物於 55°C 下攪拌 17 小時。然後, 使反應混合物冷卻至室溫, 倒入水(50 毫升)中, 及以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之有機相以鹽水洗滌, 以 MgSO₄脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(10 克矽膠, 醋酸乙酯/庚烷 30:70), 而得標題化合物, 為無色蠟狀固體(49 毫克)。MS (m/e) = 438.1 (MH⁺).

實例 122

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-2-酮基-2H-吡啶-1-基}-醋酸

使 {4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-2-酮基-2H-

吡啶-1-基}-醋酸甲酯(實例 121, 40 毫克)溶於 MeOH (1 毫升)中, 並以 1N NaOH (0.183 毫升)處理。將反應混合物在 55°C (浴溫)下攪拌 2 小時。然後, 使反應混合物冷卻至室溫, 藉由添加 1N HCl 水溶液將 pH 調整至 pH 2, 且於真空中蒸發 MeOH。接著, 將所形成之懸浮液以醋酸乙酯萃取兩次, 將合併之有機相以鹽水洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲致標題化合物, 為灰白色固體 (33 毫克)。MS (m/e) = 424.1 (MH⁺).

實例 123

2-{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-乙醯胺

標題化合物係類似實例 120, 製自 4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮(實例 119, 100 毫克)與 2-溴-乙醯胺 (45 毫克)。MS (m/e) = 423.1 (MH⁺).

實例 124

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-4-基]-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 120, 製自 4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮(實例 119, 100 毫克)與 1-溴基-2-甲氧基-乙烷 (0.031 毫升)。MS (m/e) = 423.1 (MH⁺).

實例 125

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-乙腈

標題化合物係類似實例 120, 製自 4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥

基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮(實例 119, 100 毫克)與溴-乙腈(0.022 毫升)。MS (m/e) = 405.2 (MH⁺).

實例 126

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[2-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-4-基]-丁-2-醇

使 {4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-醋酸甲酯(實例 120, 70 毫克)溶於 THF (5 毫升)中, 並以 LiBH₄ (10 毫克)處理。在 45°C 下攪拌 2 小時後, 添加另一份之 LiBH₄ (5 毫克), 且將反應混合物於 45°C 下再攪拌 2 小時。在冷卻至室溫後, 添加 3 滴 1N HCl 水溶液, 接著為水 (5 毫升)。然後, 以醋酸乙酯萃取反應混合物兩次。將合併之有機相以鹽水洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化 (10 克矽膠, 醋酸乙酯/庚烷 30:70), 而得標題化合物, 為無色泡沫物 (52 毫克)。MS (m/e) = 410.3 (MH⁺).

實例 127

2-{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-1-嗎福啉-4-基-乙酮

步驟 1: {4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-醋酸之製備

使 {4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-醋酸甲酯(實例 120, 190 毫克)溶於 MeOH (3 毫升)中, 並以 1N NaOH (0.87 毫升)處理。將反應混合物在 55°C (浴溫)下攪拌 2 小時。然後, 使反應混合物冷卻至室溫, 藉由添加

1N HCl 水溶液將 pH 調整至 pH 2，且於真空中蒸發 MeOH。接著，將所形成之懸浮液以醋酸乙酯萃取兩次，將合併之有機相以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲致標題化合物，為淡黃色非晶質固體 (180 毫克)。MS (m/e) = 424.1 (MH^+).

步驟 2: 2-{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-1-嗎福啉-4-基-乙酮

將 DMF (6 毫升) 中之 {4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-醋酸 (180 毫克) 與嗎福啉 (0.04 毫升) 以 4-甲基-嗎福啉 (0.140 毫升) 與 HBTU (241 毫克) 處理。將反應混合物在室溫下攪拌 17 小時。將反應混合物以水 (50 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之有機相以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化 (10 克矽膠，醋酸乙酯/庚烷 70:30)，而得標題化合物，為白色固體 (134 毫克)。MS (m/e) = 492.9 (MH^+).

實例 128

4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-3-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁基]-苯甲酸乙酯

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 2,4-二氯苯醋酸甲酯 [CAS 登入號 91361-41-0] 與 6-甲基-2-吡啶羧酸 [CAS 登入號 5521-61-9]，其係按照得自 Vishweshwar 等人；*J. Org. Chem.* 2002, 2, 556 之程序，製自 2,6-二甲基吡啶。於步驟 4 中，使用 4-溴基甲基-苯甲酸乙酯作為烷基化劑，並使用實例 117 中所述之經改良程序。MS (m/e) = 513.3 [MH^+].

實例 129

4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-3-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁基]-苯甲酸

標題化合物係類似實例 118，製自 4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-3-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁基]-苯甲酸乙酯(實例 128，274 毫克)，為灰白色固體(165 毫克)。MS (m/e) = 483.3 (MH⁺).

實例 130

4-氯基-3-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯甲酸甲酯

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 4-氯基-3-甲氧羰基甲基-苯甲酸甲酯 [CAS 登入號 600047-41-8] 與 6-甲基-2-吡啶羧酸 [CAS 登入號 5521-61-9]，其係按照得自 Vishweshwar 等人；*J. Org. Chem.* 2002, 2, 556 之程序，製自 2,6-二甲基吡啶。於步驟 4 中，使用碘化甲烷作為烷基化劑，並使用實例 117 中所述之經改良程序。MS (m/e) = 389.4 [MH⁺].

實例 131

4-氯基-3-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯甲酸

標題化合物係類似實例 118，製自 4-氯基-3-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯甲酸甲酯(實例 130，50 毫克)，為白色固體(47 毫克)。MS (m/e) = 373.1 (MH⁺).

實例 132

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

標題化合物可類似實例1步驟2至5，製自(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-醋酸甲酯[CAS登入號90919-41-8]與2-氯-異菸鹼酸甲酯。

或者，步驟2與3亦可被下述經改良之單步驟程序置換：

使2-氯-N-甲氧基-N-甲基-異菸鹼鹽胺[CAS登入號250263-39-9] (24.6克)與1-溴基甲基-2-氯基-4-甲氧基-苯[CAS登入號54788-17-9] (34.7克)溶於THF (720毫升)中，冷卻至-72℃，並以正-己烷中之1.6M n-BuLi處理，歷經1.3小時期間，未超過-70℃。將反應混合物於-72℃下攪拌15分鐘，溫熱至-20℃ (期間：35分鐘)，且以飽和NH₄Cl水溶液(400毫升)處理。5分鐘後，將反應混合物以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之有機相以飽和NH₄Cl水溶液洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而產生橘色油(46.5克)。使殘留物藉急驟式層析純化(600克矽膠，醋酸乙酯在庚烷中，1:1)，而得標題化合物，為橘色黏稠油(17.1克)。MS (M-H: 294.2)

於步驟4中，使用碘化甲烷作為烷基化劑，並使用實例117中所述之經改良程序。MS (m/e) = 378.4 [MH⁺].

實例 133

3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-酚

使3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇(實例132，48毫克)溶於48% HBr水溶液(0.9M)中，並在105℃(浴溫)下攪拌4小時。然後，將反應混合物傾倒於冰-水-鹽水與飽和NaHCO₃水溶液上，且以醋酸乙酯萃取。將合併之有機相以鹽水洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，及在真空中蒸

發。使所形成之褐色殘留物藉急驟式層析純化(8克矽膠，醋酸乙酯/庚烷 1:4)，而得標題化合物，為灰白色半固體(34毫克)。MS (m/e) = 364.0 (M-H).

實例 134

2-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-
苯氧基}-2-甲基-丙醯胺

將二甲基乙醯胺(1毫升)中之3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-酚(實例 133，200毫克)與2-溴基-2-甲基-丙醯胺(272毫克)以氫氧化鈉(66毫克)處理，並於室溫下攪拌17小時。添加第二份2-溴基-2-甲基-丙醯胺(272毫克)，接著為氫氧化鈉(66毫克)，並將反應混合物在室溫下再攪拌2小時，將此方法重複最後一次，且將反應混合物以冰水(10毫升)稀釋，以1N HCl水溶液中和，以醋酸乙酯萃取(2x)，以MgSO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(20克矽膠，醋酸乙酯/庚烷 1:2)，而得標題化合物，為灰白色蠟狀固體(170毫克)。MS (m/e) = 451.0 (MH⁺).

實例 135

3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯
甲酸甲酯

步驟1: 三氟-甲烷磺酸3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯酯之製備

將二氯甲烷(80毫升)中之3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-酚(實例 133，1.83克)以三乙胺(1.6

毫升)處理，冷卻至 -20°C ，並於 10 分鐘內，以三氟甲烷-磺酸酐 (0.99 毫升)處理。將反應混合物在 -20°C 下攪拌 15 分鐘，且於室溫下 1 小時，接著以二氯甲烷 (80 毫升)稀釋。將有機相以水 (2x) 與鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。將固體殘留物與少量庚烷/醋酸乙酯一起攪拌，過濾，並在高真空下乾燥，獲致標題化合物，為淡褐色固體 (1.97 克)。MS (m/e) = 498.0 (MH^+).

步驟 2：3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯甲酸甲酯之製備

將 DMSO (19 毫升) 與 MeOH (1.73 毫升) 中之三氟-甲烷磺酸 3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯酯 (1.9 克) 以醋酸鈹 (43 毫克) 與 1,3-雙(二苯基-膦基)丙烷 (DPPP) (79 毫克) 處理。在攪拌下，將一氧化碳引進反應混合物中，歷經 10 分鐘，並於 CO 大氣下，在 70°C (浴溫) 下再持續攪拌 3 小時。將暗色反應混合物倒入冰水 (200 毫升) 與 1N HCl 水溶液 (24 毫升) 中，以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之有機相以鹽水洗滌 (2x)，以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化 (50 克矽膠，醋酸乙酯：25-30/庚烷：75-70)，而得標題化合物，為白色泡沫物 (924 毫克)。MS (m/e) = 408.0 (MH^+).

實例 136

4-[2-(2-氯基-4-甲氧羰基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-羧酸甲酯

在實例 135 (步驟 2) 之製備期間，以副產物形成：

自三氟-甲烷磺酸 3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯酯 (1.9 克) 開始，獲得標題化合物，為非晶質無色固體 (339 毫克)。MS (m/e) = 432.1 (MH⁺).

實例 137

3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯甲酸

將 THF (1.5 毫升) 與 MeOH (0.3 毫升) 中之 3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯甲酸甲酯 (實例 135, 62 毫克) 以 1M LiOH 水溶液 (0.228 毫升) 處理，並於 65°C (浴溫) 下攪拌 2 小時。在真空中蒸發有機溶劑，且將殘留物以水 (2 毫升) 稀釋，及以 1M HCl 水溶液 (0.3 毫升) 酸化。過濾沉澱物，並於高真空下乾燥，獲致標題化合物，為白色固體 (54 毫克)。MS (m/e) = 392.2 (M-H).

實例 138

4-[2-(4-羧基-2-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-羧酸

標題化合物係類似實例 137，得自 4-[2-(2-氯基-4-甲氧羰基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-羧酸甲酯 (實例 136, 100 毫克)。獲得化合物，為淡黃色固體 (58 毫克)。MS (m/e) = 402.4 (M-H).

實例 139

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇

將乙基-甲基酮 (5 毫升) 中之 3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇 (實例 132, 0.38 克) 以碘化鈉 (600 毫克) 與 HI-57% (0.132 毫升) 處理，並於回流下加熱 2.5 小

時。然後，使反應混合物在真空中濃縮，以水稀釋，且以飽和 NaHCO_3 水溶液調整 pH 至 7。以醋酸乙酯萃取混合物兩次。將合併之有機相以 0.5M 硫代硫酸鈉與鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(20 克矽膠，醋酸乙酯/庚烷 20:80)，而得標題化合物，為白色固體(375 毫克)。MS (m/e) = 471.9 (MH^+)。

實例 140

4-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸乙酯

將 3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇(實例 139，92 毫克)、4-乙氧羰基苯基二羥基硼烷(42 毫克)及二氧陸園中之 1,1-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵鈹(II)二氯甲烷(0.7 毫升)以水(0.4 毫升)與 2N- Na_2CO_3 (0.351 毫升)處理，並於 80°C 及氬氣下攪拌 16 小時。使反應混合物冷卻降至室溫，以醋酸乙酯稀釋，以水與鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(10 克矽膠，醋酸乙酯/庚烷 1:2)，而得標題化合物，為淡黃色非晶質物質(78 毫克)。MS (m/e) = 494.2 (MH^+)。

實例 141

4-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸

標題化合物係類似實例 137，得自 4-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸乙酯(實例 140，67 毫克)。獲得化合物，為白色固體(44 毫克)。MS (m/e)

= 464.1 (M-H).

實例 142

3-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸甲酯

標題化合物係類似實例 140，得自 3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇(實例 139，100 毫克)與 3-甲氧羰基苯基二羥基硼烷(57 毫克)。獲得化合物，為無色黏稠油(60 毫克)。MS (m/e) = 480.1 (MH⁺).

實例 143

3-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸

標題化合物係類似實例 137，得自 3-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸甲酯(實例 142，46 毫克)。獲得化合物，為白色固體(39 毫克)。MS (m/e) = 464.1 (M-H).

實例 144

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 139，得自 3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇(實例 34，800 毫克)。獲得化合物，為淡黃色固體(786 毫克)。MS (m/e) = 460.1 (MH⁺).

實例 145

3-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸甲酯

標題化合物係類似實例 140，得自 3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-

三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇(實例 144, 97 毫克)與 3-甲氧羰基苯基二羥基硼烷(57 毫克)。獲得化合物, 為無色黏稠油(82 毫克)。MS (m/e) = 468.1 (MH⁺).

實例 146

5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-2-氯-苯甲腈

標題化合物係類似實例 140, 得自 3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇(實例 144, 120 毫克)與 3-氯基-4-氟苯基二羥基硼烷(65 毫克)。獲得化合物, 為無色黏稠油(104 毫克)。MS (m/e) = 453.1 (MH⁺).

實例 147

3-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸

標題化合物係類似實例 137, 得自 3-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸甲酯(實例 145, 73 毫克)。獲得化合物, 為白色固體(32 毫克)。MS (m/e) = 452.0 (M-H).

實例 148

4'-[2-(2-氯基-4-三氟甲烷磺酰氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸乙酯

將 1-甲基-2-四氫吡咯酮(10 毫升)中之三氟-甲烷磺酸 3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯酯(實例 135-步驟 1, 1.0 克)與六氫吡啶-4-羧酸乙酯(0.773 毫升)於 220°C 下在微波爐中加熱 30 分鐘。然後, 將反應混合物以

水(100 毫升)稀釋，以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之有機相以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(70 克矽膠，庚烷/醋酸異丙酯 80/20 至 70/30)，而得標題化合物，為淡黃色黏稠油(119 毫克)。MS (m/e) = 619.2 (MH^+).

實例 149

4'-[2-(2-氯基-4-羥基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸

標題化合物係類似實例 137，得自 4'-[2-(2-氯基-4-三氟甲烷磺醯氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸乙酯(實例 148，89 毫克)。獲得化合物，為淡黃色非晶質物質(46 毫克)。MS (m/e) = 457.2 (M-H).

實例 150

2-氯基-5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸乙酯

標題化合物係類似實例 140，得自 3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇(實例 144，100 毫克)與 4-氯基-3-(乙氧羰基)苯基二羥基硼烷(75 毫克)。獲得化合物，為無色黏稠油(90 毫克)。MS (m/e) = 516.3 (MH^+).

實例 151

5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-2-氟-苯甲酸乙酯

標題化合物係類似實例 140，得自 3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇(實例 144，100 毫克)與 3-乙氧

羰基-4-氟苯基二羥基硼烷(69毫克)。獲得化合物，為無色黏稠油(66毫克)。MS (m/e) = 500.1 (MH⁺).

實例 152

5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-2-氟-苯甲酸

標題化合物係類似實例 137，得自 5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-2-氟-苯甲酸乙酯(實例 151，56 毫克)。獲得化合物，為無色黏稠油(40 毫克)。MS (m/e) = 472.1 (M-H).

實例 153

2-氯基-5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸

標題化合物係類似實例 137，得自 2-氯基-5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸乙酯(實例 150，79 毫克)。獲得化合物，為白色固體(49 毫克)。MS (m/e) = 488.2 (MH⁺).

實例 154

4'-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 148，得自 3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇(實例 139，200 毫克)。獲得化合物，為淡黃色非晶質固體(138 毫克)。MS (m/e) = 501.1 (MH⁺).

實例 155

4'-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-
四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸

標題化合物係類似實例 137，得自 4'-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸乙酯(實例 154，58 毫克)。獲得化合物，為非晶質無色固體(49 毫克)。MS (m/e) = 471.1 (MH⁺)。

實例 156

4'-[2-(2-氯基-4-乙氧基苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四
氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸

步驟 1：4'-[2-(2-氯基-4-羥基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸乙酯之製備

於氫氣下，將二氯甲烷(0.5 毫升)中之 4'-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸乙酯(實例 154，57 毫克)以二氯甲烷中之 1M-BBr₃(0.341 毫升)處理。將溶液倒入冰水/NaHCO₃中，以二氯甲烷萃取兩次。將合併之有機相以鹽水洗滌，以 MgSO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(4 克矽膠，庚烷/醋酸乙酯 2/1)，而得標題化合物，為非晶質無色固體(41 毫克)。MS (m/e) = 487.2 (MH⁺)。

步驟 2：4'-[2-(2-氯基-4-乙氧基苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸乙酯之製備

使 DMF (1 毫升)中之 4'-[2-(2-氯基-4-羥基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸乙酯(步驟 1，31 毫克)及碳酸銀(18 毫克)與碘化乙烷(0.006 毫升)反應，

並於 80°C 下攪拌 17 小時。將反應混合物倒入水 (10 毫升) 中，且以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之有機相以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化 (4 克矽膠，庚烷/醋酸乙酯 2/1)，而得標題化合物，為非晶質無色固體 (21 毫克)。MS (m/e) = 515.3 (MH^+)。

步驟 3：4'-[2-(2-氯基-4-乙氧基苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸之製備

標題化合物係類似實例 137，得自 4'-[2-(2-氯基-4-乙氧基苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸乙酯 (步驟 2，20 毫克)。獲得化合物，為非晶質淡黃色固體 (17 毫克)。MS (m/e) = 485.5 (M-H)。

實例 157

1,1,1-三氟-3-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

步驟 1：2-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-1-吡啶-4-基-丙-1-酮

將 5-溴基-2-甲氧基-4-甲基吡啶 ([CAS 登入號 164513-39-7]，202 毫克) 添加至二氧陸園 (2 毫升) 中之碳酸鉍 (488 毫克)、4-丙醯基吡啶 ([CAS 登入號 1701-69-5]，165 毫克) 及氯基(二-2-正苈基磷基)(2-二甲胺基甲基二環戊二烯鐵-1-基)鈀(II) ([CAS 登入號 614753-51-4]，11 毫克) 內。將混合物在密封管中加熱至 120°C 過夜。藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex Gemini Axia-C18 管柱，溶劑梯度液 20-95% CH_3CN 在 0.1% HCOOH [水溶液] 中)，獲得標題化合物 (30 毫克)。MS (m/e) = 257.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

步驟 2：1,1,1-三氟-3-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

此物質係類似實例1步驟5，經由以氟化四丁基銨三水合物(0.1M，在THF中，0.23毫升)與三氟甲基三甲基矽烷(2M，在THF中，0.13毫升)之溶液處理，得自2-(6-甲氧基-4-甲基-吡啶-3-基)-1-吡啶-4-基-丙-1-酮(30毫克)。藉預備之HPLC純化(Phenomenex Gemini Axia-C18管柱，溶劑梯度液20-95% CH₃CN在0.1% HCOOH [水溶液]中)，獲得標題化合物(9.6毫克)。MS (m/e) = 327.1 [M+H⁺].

實例 158

1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-3-喹啉-3-基-丁-2-醇

標題化合物(14.5毫克)係類似實例157步驟1至2，製自3-溴基喹啉(CAS登入號5332-24-1)與4-丙醯基吡啶(CAS登入號1701-69-5)。MS (m/e) = 333.1 [M+H⁺].

實例 159

3-(3,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物(7.8毫克)係類似實例157步驟1至2，製自1-溴基-3,4-二氯苯(CAS登入號18282-59-2)與4-丙醯基吡啶(CAS登入號1701-69-5)。MS (m/e) = 350.1 [M+H⁺].

實例 160

1,1,1-三氟-3-(4-甲氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物(43.4毫克)係類似實例157步驟1至2，製自4-溴基甲苯醚(CAS登入號104-92-7)與4-丙醯基吡啶(CAS登入號1701-69-5)。MS (m/e) = 312.1 [M+H⁺].

實例 161

1,1,1-三氟-3-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物 (21.8 毫克) 係類似實例 157 步驟 1 至 2，製自 2-溴基-5-甲氧基甲苯 (CAS 登入號 27060-75-9) 與 4-丙醯基吡啶 (CAS 登入號 1701-69-5)。MS (m/e) = 326.1 [M+H⁺].

實例 162

3-(2,4-二氟-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物 (5.7 毫克) 係類似實例 157 步驟 1 至 2，製自 1-溴基-2,4-二氟苯 (CAS 登入號 348-57-2) 與 4-丙醯基吡啶 (CAS 登入號 1701-69-5)。MS (m/e) = 318.1 [M+H⁺].

實例 163

1,1,1-三氟-3-(2-甲氧基-萆-1-基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物 (6.0 毫克) 係類似實例 157 步驟 1 至 2，製自 1-溴基-2-甲氧基萆 (CAS 登入號 3401-47-6) 與 4-丙醯基吡啶 (CAS 登入號 1701-69-5)。MS (m/e) = 362.2 [M+H⁺].

實例 164

1,1,1-三氟-3-萆-2-基-2-吡啶-4-基-丁-2-醇

標題化合物 (5.3 毫克) 係類似實例 157 步驟 1 至 2，製自 2-溴萆 (CAS 登入號 580-13-2) 與 4-丙醯基吡啶 (CAS 登入號 1701-69-5)。MS (m/e) = 332.2 [M+H⁺].

實例 165

3-(2-氯基-4-二烯丙基胺基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

步驟 1: 1-(4-胺基-2-氯苯基)-乙酮

將鐵 (2.7 克)、氯化銨 (2.6 克) 及水 (8.1 毫升) 添加至 1-(2-氯基-4-硝基-苯基)-乙酮 ([CAS 登入號 67818-41-1], 960 毫克) 在乙醇

(68 毫升)中之溶液內，其係根據得自 Dai 等人；*J. Med. Chem.* 2005, 48, 6066 之程序，製自氯化 2-氯基-4-硝基-苯甲醯與丙二酸二甲酯。將混合物於回流下加熱 1 小時。添加 DCM (35 毫升)，攪拌 2 分鐘，並在矽藻土上過濾。以 DCM (50 毫升)洗滌殘留物。將水(100 毫升)添加至合併之有機層中，然後以 DCM 萃取。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物(837 毫克)，為淡黃色油，將其使用於下一步驟中，無需進一步純化。MS (m/e) = 170.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

步驟 2：1-(2-氯基-4-二烯丙基胺基-苯基)-乙酮

將 3-溴丙烯(1.5 毫升)、碳酸鉀(1.5 克)及 1-(4-胺基-2-氯苯基)-乙酮在 DMF (4 毫升)中之混合物於 90°C 下加熱 15 小時。添加水(50 毫升)，然後以醋酸乙酯萃取。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，醋酸乙酯/庚烷 0:100-30:70)，而得標題化合物，為淡黃色油(400 毫克)。MS (m/e) = 250.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

步驟 3：2-(2-氯基-4-二烯丙基胺基-苯基)-丙醛

將第三-丁酸鉀(1.33 克)添加至 1-(2-氯基-4-二烯丙基胺基-苯基)-乙酮(2.36 克)與氯化(甲氧基甲基)三苯基磷([CAS 登入號 4009-98-7]，3.75 克)在 THF (55 毫升)中之溶液內。將混合物在室溫下攪拌 1 小時。添加另外之氯化(甲氧基甲基)三苯基磷(324 毫克)與第三-丁酸鉀(133 毫克)，並持續攪拌 1 小時。添加更多氯化(甲氧基甲基)三苯基磷(324 毫克)與第三-丁酸鉀(133 毫克)，且持續攪拌 30 分鐘。添加 HCl (25% 水溶液，15 毫升)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後於 50°C 下 45 分

鐘。添加水(100 毫升)，藉由添加碳酸氫鈉小心地中和，接著以 DCM 萃取。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，醋酸乙酯/庚烷 0:100-20:80)，而得標題化合物，為淡黃色油(2.1 克)。

MS (m/e) = 264.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

步驟 4：3-(2-氯基-4-二烯丙基胺基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

標題化合物(100 毫克)係類似實例 115 步驟 4 至 6，製自 2-(2-氯基-4-二烯丙基胺基-苯基)-丙醛與 2-氯基-4-碘基吡啶(CAS 登入號 153034-86-7)。淡黃色油。MS (m/e) = 445.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

實例 166

N-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯基}-甲烷磺醯胺

步驟 1：3-(4-胺基-2-氯苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

將 1,3-二甲基巴比妥酸([CAS 登入號 769-42-6]，828 毫克)、肆(三苯膦)鈦(0) (230 毫克)及 3-(2-氯基-4-二烯丙基胺基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇(590 毫克)在 DCM (120 毫升)中之溶液於回流下加熱 3 小時。添加 NaOH (1N 水溶液)，並以 DCM 萃取。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(矽膠，醋酸乙酯/庚烷 0:100-50:50)，而得標題化合物，為淡黃色膠質(370 毫克)。MS (m/e) = 365.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

步驟 2：N-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯基}-甲烷磺醯胺

將氯化甲烷磺鹽(60毫克)添加至3-(4-胺基-2-氯苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇(38毫克)在吡啶(1毫升)中之溶液內。將混合物於室溫下攪拌30分鐘。藉預備之HPLC純化(Phenomenex Gemini Axia-C18管柱, 溶劑梯度液20-95% CH₃CN在0.1% HCOOH [水溶液]中), 獲得標題化合物(41毫克), 為白色泡沫物。MS (m/e) = 443.1 [M+H⁺].

實例 167

N-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯基}-苯甲醯胺

將N,N-二異丙基乙胺(0.117毫升)與氯化苯甲醯(0.024毫升)添加至3-(4-胺基-2-氯苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇(25毫克)在DCM(3毫升)中之溶液內。將混合物於室溫下攪拌2小時, 然後在真空中濃縮。藉預備之HPLC純化(Phenomenex Gemini Axia-C18管柱, 溶劑梯度液30-95% CH₃CN在0.1% HCOOH [水溶液]中), 獲得標題化合物(35毫克), 為白色泡沫物。MS (m/e) = 469.2 [M+H⁺].

實例 168

3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(6-氯-吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

標題化合物(5毫克)係類似實例165步驟3至4, 製自2-氯基-4-氟基苯乙酮(CAS登入號700-35-6)與2-氯基-5-碘基吡啶(CAS登入號69045-79-0)。白色固體。MS (m/e) = 368.0 [M+H⁺].

實例 169

5-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-羧酸

將3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(6-氯-吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇

(100 毫克)、三乙胺(0.4 毫升)、醋酸鈮(II) (22 毫克) 及 1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(41 毫克) 在 MeOH (10 毫升) 中之溶液，於一氧化碳大氣下，在回流下加熱 20 小時。使混合物吸附於 Isolute HM-N 上，並藉急驟式管柱層析純化(矽膠，醋酸乙酯/庚烷 20:80-50:50)。合併含有中間物酯之溶離份(不純，根據 LCMS)，及濃縮。使殘留物溶於氫氧化鋰水溶液(1N，5 毫升)、THF (5 毫升)、MeOH (2.5 毫升) 中，並攪拌 5 分鐘。LCMS 顯示完成水解。蒸發揮發性有機溶劑，且將含水殘留物以水(10 毫升) 稀釋，及以醋酸乙酯洗滌。以 HCl (1N 水溶液) 使水層酸化至 pH 4，並以醋酸乙酯萃取。使合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及在真空中濃縮，以低產率獲得標題化合物(3 毫克)，為無色固體。MS (m/e, ISP 負離子) = 376.4 [M-H⁺].

實例 170

4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-羧酸
 步驟 1：4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-羧酸甲酯

將 3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇(128 毫克)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(41 毫克)、醋酸鈮(II) (22 毫克) 及三乙胺(0.145 毫升) 在甲醇(10 毫升) 中之溶液，於一氧化碳大氣下，在回流下攪拌 20 小時。使混合物吸附於 Isolute HM-N 上，並藉急驟式管柱層析純化(矽膠，醋酸乙酯/庚烷 0:100-100:0)。獲得標題化合物(24 毫克)，為無色油。MS (m/e) = 392.0 [M+H⁺].

步驟 2：4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶

-2-羧酸

使 4-[2-(2-氯基-4-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-羧酸甲酯(24 毫克)溶於氫氧化鋰水溶液(1N, 5 毫升)、THF (5 毫升)及甲醇(2.5 毫升)中。將混合物攪拌 10 分鐘。LCMS 顯示完成水解。蒸發揮發性溶劑。將殘留物以水(10 毫升)稀釋,並以乙醚洗滌。以 HCl (水溶液, 1N)使水層酸化至約 pH 4, 且以醋酸乙酯萃取。使合併之有機層以 Na₂SO₄脫水乾燥,及在真空中濃縮,而得標題化合物(22 毫克),為白色固體。MS (m/e) = 378.2 [M+H⁺].

實例 171**3-(4-溴基-2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇**

標題化合物(120 毫克)係類似實例 165 步驟 3 至 4,製自 1-(4-溴基-2-氯苯基)-乙酮(CAS 登入號 252561-81-2)與 4-溴基-2-甲基吡啶(CAS 登入號 22282-99-1),使其在 -78°C 下以正-丁基鋰(1.6M, 在己烷中)鋰化,代替實例 115 步驟 4 中所述之鹵素鎂交換。白色固體。MS (m/e) = 410.0 [M+H⁺].

實例 172**1-[1-(4-氯苯基)-環丙基]-2,2,2-三氟-1-嗹啉-3-基-乙醇****步驟 1: [1-(4-氯苯基)-環丙基]-嗹啉-3-基-甲酮**

於 -78°C 下,將正-丁基鋰之溶液(1.6M, 在己烷中, 1.5 毫升)添加至乙醚(16 毫升)中之 3-溴基嗹啉(CAS 登入號 5332-24-1) (500 毫克)內。將混合物於 -78°C 下攪拌 1 小時。將 1-(4-氯苯基)-1-環丙烷甲腈(CAS 登入號 64399-27-5) (427 毫克)在 3 毫升乙醚中之溶液,於 -78°C 下添加至紅色混合物中,

然後在 -78°C 下攪拌 15 分鐘。使混合物溫熱至室溫，接著倒入水 (40 毫升) 中，並以乙醚萃取。使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化 (矽膠，醋酸乙酯 / 庚烷 0:100-20:80，然後為醋酸乙酯 / DCM 0:100-10:90)，而得標題化合物，為淡黃色油 (100 毫克)。MS (m/e) = 308.3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

步驟 2: 1-[1-(4-氯苯基)-環丙基]-2,2,2-三氟-1-噁啉-3-基-乙醇

標題化合物 (84 毫克) 類似實例 1 步驟 5，得自 [1-(4-氯苯基)-環丙基]-噁啉-3-基-甲酮。淡黃色固體。MS (m/e) = 378.1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

實例 173

1-[1-(2,4-二氯-苯基)-環丙基]-2,2,2-三氟-1-噁啉-3-基-乙醇

步驟 1: 1-(2,4-二氯-苯基)-環丙烷羧甲醛

標題化合物 (900 毫克) 係類似實例 115 步驟 3，藉由氟化 1-(2,4-二氯苯基)-1-環丙烷 (CAS 登入號 71463-55-3) 以氟化二異丁基鋁之還原作用獲得。無色油。MS (m/e) = 214.0 [M^+].

步驟 2: 1-[1-(2,4-二氯-苯基)-環丙基]-2,2,2-三氟-1-噁啉-3-基-乙醇

標題化合物 (73 毫克) 係類似實例 115 步驟 4 至 6，得自 1-(2,4-二氯-苯基)-環丙烷羧甲醛與 3-溴基噁啉 (CAS 登入號 5332-24-1)，使其在 -78°C 下以正-丁基鋰 (1.6M，在己烷中) 鋰化，代替實例 115 步驟 4 中所述之鹵素鎂交換。白色固體。MS (m/e) = 412.1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

實例 174

1-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[1-(2,4-二氯-苯基)-環丙基]-2,2,2-三氟-乙醇

標題化合物 (224 毫克) 係類似實例 115 步驟 4 至 6，得自

1-(2,4-二氯-苯基)-環丙烷羧甲醛與2-氯基-4-碘基吡啶(CAS 登入號 153034-86-7)。白色固體。MS (m/e) = 396.0 [M+H⁺].

實例 175

2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-3-甲基-丁-2-醇

步驟 1: 2-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-丙腈

將鋰二異丙基胺之溶液(2M, 在 THF/庚烷/乙苯中, 32.2 毫升)添加至 THF (60 毫升) 中, 並冷卻至 -20°C。於 20 分鐘內, 添加氰化 2,4-二氯苄 (10 克) 在 THF (10 毫升) 中之溶液。將混合物於 -20°C 下攪拌 20 分鐘, 然後, 添加碘化甲烷 (4 毫升) 在 THF (4 毫升) 中之溶液。將混合物攪拌 5 分鐘。在 20 分鐘內, 添加鋰二異丙基胺之溶液 (2M, 在 THF/庚烷/乙苯中, 32.2 毫升)。將混合物於 -20°C 下攪拌 30 分鐘, 接著, 在 5 分鐘內, 添加碘化甲烷 (4 毫升) 在 THF (4 毫升) 中之溶液。將混合物於室溫下攪拌 1 小時。將混合物傾倒至水 (100 毫升) 中, 並以醋酸乙酯萃取。使合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化 (矽膠, DCM/庚烷 0:100-30:70), 而得標題化合物, 為白色固體 (9.2 克)。MS (m/e) = 213 [M⁺].

步驟 2: 2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-3-甲基-丁-2-醇

標題化合物 (80 毫克) 係類似實例 115 步驟 3 至 6, 得自 2-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-丙腈與 2-氯基-4-碘基吡啶 (CAS 登入號 153034-86-7)。無色油。MS (m/e) = 400.0 [M+H⁺].

實例 176

3-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟-3-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-丁-2-醇

標題化合物 (220 毫克) 係類似實例 175，得自氟化 4-氯苄 (CAS 登入號 140-53-4) 與 4-溴基-2-甲基吡啶 (CAS 登入號 22282-99-1)，使其在 -78°C 下以正-丁基鋰 (1.6M，在己烷中) 鋰化，代替實例 175 中所使用之鹵素鎂交換。白色泡沫物。MS (m/e, ISP 負離子) = 342.2 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

實例 177

3-(2,6-二氯吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基吡啶-2-基)-丁-2-醇

步驟 1：(2,6-二氯吡啶-3-基)-醋酸甲酯

使 HCl 氣體起泡經過已知 2,6-二氯吡啶-3-乙腈 (CAS 登入號 58596-63-7) (2.46 克) 在 MeOH (25 毫升) 中之溶液，直到達成飽和為止。將混合物於室溫下攪拌 17 小時。在真空中濃縮溶液。使殘留物懸浮於水中，以碳酸氫鈉水溶液鹼化，然後以 DCM 萃取。將合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮成標題化合物 (2.67 克)。白色固體。MS (m/e) = 220.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

步驟 2：3-(2,6-二氯吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基吡啶-2-基)-丁-2-醇

標題化合物 (20 毫克) 係類似實例 1 步驟 2 至 5，得自 (2,6-二氯吡啶-3-基)-醋酸甲酯與 5-甲基吡啶-2-羧酸 (CAS 登入號 5521-55-1)。淡黃色油。MS (m/e) = 366.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

實例 178

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-3-基-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 (2-氯基-4-甲氧基-苯基)-醋酸甲酯與喹啉-3-羧酸。淡黃色固體。MS (m/e) =

396.0 [M+H⁺].

實例 179

3-氯基-4-(3,3,3-三氯-2-羥基-1-甲基-2-噁啉-3-基-丙基)-酚

使 3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氯-2-噁啉-3-基-丁-2-醇 (實例 178, 2.60 克) 懸浮於 HBr 水溶液 (48%, 52 毫升) 中。將混合物在 80°C 下攪拌 16 小時, 在 105°C 下 20 小時, 在 110°C 下 7 小時, 及在 120°C 下 6 小時。將反應混合物倒入冰水/EtOAc 中, 以飽和 Na₂CO₃ 水溶液中和, 並以 EtOAc 萃取。將有機相以水洗滌, 及脫水乾燥 (MgSO₄)。使產物藉層析純化 (SiO₂, 環己烷 => 環己烷/EtOAc 1:1 => EtOAc/MeOH 9:1 => 1:1), 接著自熱 EtOAc 沉澱, 而得標題化合物 (1.83 克), 為灰白色固體。MS (m/e) = 382.1 [M+H⁺].

實例 180

3-[2-氯基-4-(4-甲磺醯基-苄氧基)-苯基]-1,1,1-三氯-2-噁啉-3-基-丁-2-醇

於 3-氯基-4-(3,3,3-三氯-2-羥基-1-甲基-2-噁啉-3-基-丙基)-酚 (實例 179, 75 毫克) 在 N,N-二甲基乙醯胺 (1 毫升) 中之懸浮液內, 在 0°C 下添加 NaH (於礦油中之 60% 分散液, 9 毫克)。將混合物於 0°C 下攪拌 1 小時, 並在室溫下 1 小時。添加 4-甲磺醯基溴化苄 (54 毫克), 且將混合物於室溫下攪拌 3 小時。添加碳酸鈉 (32 毫克), 並將混合物在室溫下攪拌 2 天, 且於 50°C 下 5 小時。將反應混合物倒入水中, 及以 EtOAc 萃取。將有機相以鹽水洗滌, 並脫水乾燥 (MgSO₄)。使產物藉層析純化 (SiO₂, 環己烷 => 環己烷/EtOAc 1:1), 而得標題化合物 (69

毫克)，為淡黃色固體。MS (m/e) = 550.3 [M+H⁺].

實例 181

苯磺酸 3-氯基 -4-(3,3,3-三氟 -2-羥基 -1-甲基 -2-噻啉 -3-基 -丙基)- 苯酯

於 3-氯基 -4-(3,3,3-三氟 -2-羥基 -1-甲基 -2-噻啉 -3-基 -丙基)-酚 (實例 179, 55 毫克) 與碳酸鉍 (52 毫克) 在 N,N-二甲基乙醯胺 (1 毫升) 中之懸浮液內，添加氯化苯磺醯 (25 毫克)。在室溫下攪拌 2 天後，添加更多氯化苯磺醯 (14 毫克)，並將混合物於室溫下攪拌 2 小時。添加水，且以 EtOAc 萃取混合物。將有機相以鹽水，並以水洗滌，及脫水乾燥 (MgSO₄)。使產物藉層析純化 (SiO₂，環己烷 => 環己烷 /EtOAc 1:1)，而得標題化合物 (29 毫克)，為灰白色固體。MS (m/e) = 522.2 [M+H⁺].

實例 182

3-(2-氯基 -4-甲氧基 -苯基)-1,1,1-三氟 -2-異噻啉 -5-基 -丁 -2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 (2-氯基 -4-甲氧基 -苯基)-醋酸甲酯與異噻啉 -5-羧酸。褐色油。MS (m/e, ISP 負離子) = 396.1 [M+H⁺].

實例 183

3-氯基 -4-(3,3,3-三氟 -2-羥基 -2-異噻啉 -5-基 -1-甲基 -丙基)-酚

使 3-(2-氯基 -4-甲氧基 -苯基)-1,1,1-三氟 -2-異噻啉 -5-基 -丁 -2-醇 (實例 182, 50 毫克) 在二氯甲烷 (1.3 毫升) 中之溶液冷卻至 -70°C。添加三溴化硼在二氯甲烷之 1M 溶液 (0.505 毫升)，並將混合物於 -70°C 下攪拌 30 分鐘，並在 0°C 下 1 小時。添加冰水與飽和 NaHCO₃ 水溶液之混合物，且以二氯甲烷萃取混合

物。將有機相以水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。使產物藉層析純化(SiO_2 ，環己烷/EtOAc 1:0 $\Rightarrow$ 0:1)，而得標題化合物(45毫克)，為無色固體。MS (m/e) = 382.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

實例 184

3-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-喹啉-6-甲腈

步驟 1：6-氯基-喹啉-3-羧酸乙酯

於4-氯基-6-氯基喹啉-3-羧酸乙酯[CAS 登入號 403841-76-9] (5克)在乙醇(30毫升)中之懸浮液內，添加三乙胺(3.90克)與Pd (5%，在炭上，200毫克)。將混合物使用氣瓶，於氫大氣下攪拌3.5小時。濾出觸媒，並濃縮濾液。由於反應並未完成，故使用相同條件重複氫化。使產物藉層析純化(SiO_2 ，環己烷/EtOAc 1:0 $\Rightarrow$ 0:1)，而得標題化合物(2.1克)，為無色固體。MS (m/e) = 227.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

步驟 2：6-氯基-喹啉-3-羧酸

於6-氯基-喹啉-3-羧酸乙酯(1.28克)在四氫呋喃(6毫升)與乙醇(6毫升)中之溶液內，在 0°C 下，添加1M LiOH水溶液(6.79毫升)。將混合物於 0°C 下攪拌1.5小時，然後，以1M HCl水溶液使混合物酸化。濾出沉澱物，以水與少量醚洗滌，並乾燥，而得粗製標題化合物(1.2克)，為灰白色固體，將其使用於下一步驟中，無需進一步純化。MS (m/e, ISP 負離子) = 197.2 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

步驟 3 至 6：3-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-喹啉-6-甲腈

標題化合物係類似實例1步驟2至5，製自(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-醋酸甲酯與6-氯基-喹啉-3-羧酸。灰白色固體。MS (m/e) = 421.0 [M+H⁺].

實例 185

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氯-2-(5-氯基-1H-吡啶-3-基)-丁-2-醇

步驟 1: 2-(2,4-二氯-苯基)-1-(5-氯基-1H-吡啶-3-基)-丙-1-酮

於 2-(2,4-二氯-苯基)-丙酸 (CAS 登入號 [25173-21-1]，300 毫克) 在四氫呋喃 (5 毫升) 中之溶液內，添加一滴 N,N-二甲基甲醯胺與氯化草醯 (278 毫克)。將混合物於室溫下攪拌 1.5 小時。蒸發溶劑，並使粗製氯化醯乾燥。使 AlCl₃ (237 毫克) 懸浮於 1,2-二氯乙烷 (2 毫升) 中，且在冰浴中冷卻。於 0°C 下添加氯化醯在 1,2-二氯乙烷中之溶液 (3 毫升)，並攪拌 10 分鐘。添加 5-氯基吡啶 (185 毫克)。將混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，且於室溫下 1 小時。添加冰與二氯甲烷。以飽和 NaHCO₃ 水溶液調整 pH 值至 8。將有機相以水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮至乾涸。使產物藉層析純化 (SiO₂，環己烷/EtOAc 4:1 => 1:1)，而得標題化合物 (127 毫克)，為無色固體。MS (m/e, ISP 負離子) = 334.5 [M-H⁺].

步驟 2: 3-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙醯基]-5-氯-吡啶-1-羧酸第三-丁酯

於 2-(2,4-二氯-苯基)-1-(5-氯基-1H-吡啶-3-基)-丙-1-酮 (61 毫克) 在二氧陸圓 (0.3 毫升) 與二氯甲烷 (0.3 毫升) 中之懸浮液內，在 0°C 下，添加 NaH (於礦油中之 55% 分散液，9 毫克) 與二碳酸二-第三-丁酯 (48 毫克)。於 0°C 下攪拌 20 分鐘及在室溫下 1 小時後，將反應混合物以水與鹽水洗滌，脫水乾燥

(MgSO_4)，過濾，及濃縮。在減壓下蒸發溶劑，獲得 81 毫克粗製標題化合物，為淡黃色固體。MS (m/e , ISP 負離子) = 494.2 [$\text{M}+\text{OAc}^-$].

步驟 3：3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-氟基-1H-吡啶-3-基)-丁-2-醇

於粗製 3-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙基]-5-氟-吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (81 毫克) 在四氫呋喃 (0.8 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下添加 (三氟甲基)-三甲基矽烷 (2M，在四氫呋喃中，0.23 毫升) 與二氟三苯基矽酸四丁基銨 (20 毫克)。於室溫下攪拌 3 小時後，在 0°C 下添加三氟醋酸 (127 毫克)，並攪拌過夜。發現未去除保護，故將混合物以 2M Na_2CO_3 水溶液中中和，及以 EtOAc 萃取。將合併之有機層以水洗滌，並以 MgSO_4 脫水乾燥。在蒸發溶劑後，使殘留物溶於 CH_2Cl_2 (0.8 毫升) 中，且在 0°C 下添加三氟醋酸。於 0°C 下攪拌 1 小時及在室溫下 8 小時後，將反應混合物倒入冰水中，以 2M Na_2CO_3 水溶液中中和，並以 CH_2Cl_2 萃取。將有機相以水與飽和 NaCl 水溶液洗滌，且以 MgSO_4 脫水乾燥。MS：經矽烷基化之產物仍然存在，使粗產物溶於 0.5 毫升四氫呋喃中，並於 0°C 下添加氟化四丁基銨之溶液 (1M，在四氫呋喃中)。在室溫下攪拌 1.5 小時後，將反應混合物倒入水中，且以 EtOAc 萃取。將合併之有機層以水與飽和 NaCl 水溶液洗滌，及以 MgSO_4 脫水乾燥。使產物藉預備之 TLC 純化 (環己烷/EtOAc 2:1)，而得 17.9 毫克標題產物，為無色油。MS (m/e , ISP 負離子) = 404.4 [$\text{M}-\text{H}^+$].

實例 186

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-苯基-1H-吡唑-5-基)-丁-2-醇

步驟 1：2-(2,4-二氯-苯基)-1-(1-苯基-1H-吡唑-5-基)-丙-1-醇

於 5-溴基-1-苯基-1H-吡唑 (CAS 登入號 [861905-18-2]，592 毫克) 在四氫呋喃 (20 毫升) 中之溶液內，在 -78°C 下，添加正-丁基鋰 (1.6M，在己烷中，1.35 毫升)。將混合物於 -78°C 下攪拌 15 分鐘，然後，添加 2-(2,4-二氯-苯基)-二丙基丙二醯脲 (CAS 登入號 [858208-19-2]，400 毫克) 在四氫呋喃 (10 毫升) 中之溶液。將混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，並於 0°C 下 1 小時。添加冰水與飽和 NH_4Cl 水溶液之混合物，且以 EtOAc 萃取混合物。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮至乾涸。使產物藉層析純化 (SiO_2 ，環己烷/EtOAc 1:0 $\Rightarrow$ 0:1)，而得標題化合物 (441 毫克，不完全純)，為灰白色固體，將其使用於下一步驟中，無需進一步純化。MS (m/e) = 397.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

步驟 2：2-(2,4-二氯-苯基)-1-(1-苯基-1H-吡唑-5-基)-丙-1-酮

於 2-(2,4-二氯-苯基)-1-(1-苯基-1H-吡唑-5-基)-丙-1-醇 (180 毫克) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中之溶液內，添加粉末狀分子篩 3A (1 克)。添加過鈳酸四丙基銨 (16 毫克) 與 4-甲基嗎福啉-4-氧化物 (106 毫克)。將混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。過濾混合物，並使濾液濃縮至乾涸。使產物藉層析純化 (SiO_2 ，環己烷/EtOAc 1:0 $\Rightarrow$ 1:3)，而得標題化合物 (149 毫克)，為灰白色固體。MS (m/e) = 394.9 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

步驟 3：3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-苯基-1H-吡唑-5-基)-丁-2-醇

類似實例 1 步驟 5，使 2-(2,4-二氯-苯基)-1-(1-苯基-1H-吡唑-5-基)-丙-1-酮轉化成標題化合物。灰白色固體。MS (m/e, ISP 負離子) = 463.0 [M-H⁺].

實例 187

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-5-基]-丁-2-醇

步驟 1：5-溴基-1-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡唑

使 3-甲氧基苯基肼鹽酸鹽 (1 克) 懸浮於 1M NaOH 水溶液中，並以醚萃取。使有機相脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮至乾涸，而得 3-甲氧基苯基肼。添加 2,5-二溴基苯甲醛 (1 克) 與 N-甲基四氫吡咯酮 (3.7 毫升)，並將混合物在微波條件下加熱至 160°C，歷經 10 分鐘。添加 K₂CO₃ (1.015 克)、CuI (36 毫克) 及反式-N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺 (53 毫克)，且將混合物於微波條件下加熱至 160°C，歷經 40 分鐘。添加 CuI (18 毫克) 與反式-N,N'-二甲基-環己烷-1,2-二胺 (26 毫克)，並將混合物在微波條件下加熱至 160°C，歷經 20 分鐘。過濾混合物，並濃縮濾液。使產物藉層析純化 (SiO₂，CH₂Cl₂/MeOH 100:0 => 95:5)，而得標題化合物 (659 毫克)，為黃色油。MS (m/e) = 303.0 [M+H⁺].

步驟 2-4：3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-5-基]-丁-2-醇

類似實例 186，使 5-溴基-1-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡唑與 2-(2,4-二氯-苯基)-丙醛反應，而得 2-(2,4-二氯-苯基)-1-[1-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-5-基]-丙-1-醇，使其氧化成 2-(2,4-二氯-苯

基)-1-[1-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基]-丙-1-酮，並進一步轉化成標題化合物。無色固體。MS (m/e) = 495.2 [M+H⁺].

實例 188

3-{5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-1-基}-酚

類似實例 183，使 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基]-丁-2-醇(實例 187)與 BBr₃ 反應，而得標題化合物，為無色泡沫物。MS (m/e, ISP 負離子) = 479.0 [M-H⁺].

實例 189

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基]-丁-2-醇

步驟 1：5-溴基-1-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡啶

類似實例 187 步驟 1，使 2-甲氧基苯基胼與 2,5-二溴基苯甲醛反應，而得標題化合物，為褐色油。MS (m/e) = 303.2 [M+H⁺].

步驟 2-4：3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基]-丁-2-醇

類似實例 186，使 5-溴基-1-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡啶與 2-(2,4-二氯-苯基)-丙醛反應，而得 2-(2,4-二氯-苯基)-1-[1-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基]-丙-1-醇，使其氧化成 2-(2,4-二氯-苯基)-1-[1-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基]-丙-1-酮，並進一步轉化成標題化合物。無色固體。MS (m/e) = 495.1 [M+H⁺].

實例 190

2-{5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-1-基}-酚

類似實例 183，使 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基]-丁-2-醇(實例 189)與 BBr₃ 反應，而得標題

化合物，為無色泡沫物。MS (m/e, ISP 負離子) = 479.0 [M-H⁺].

實例 191

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-5-基]-丁-2-醇

步驟 1：5-溴基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑

類似實例 187 步驟 1，使 4-甲氧基苯基肼與 2,5-二溴基苯甲醛反應，而得標題化合物，為淡褐色固體。MS (m/e) = 303.0 [M+H⁺].

步驟 2-4：3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-5-基]-丁-2-醇

類似實例 186，使 5-溴基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑與 2-(2,4-二氯-苯基)-丙醛反應，而得 2-(2,4-二氯-苯基)-1-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-5-基]-丙-1-醇，使其氧化成 2-(2,4-二氯-苯基)-1-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-5-基]-丙-1-酮，並進一步轉化成標題化合物。灰白色泡沫物。MS (m/e) = 495.1 [M+H⁺].

實例 192

4-{5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡唑-1-基}-酚

類似實例 183，使 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-5-基]-丁-2-醇 (實例 191) 與 BBr₃ 反應，而得標題化合物，為無色泡沫物。MS (m/e) = 481.0 [M+H⁺].

實例 193

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丁-2-醇

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 (2-氯基-4-甲氧

基-苯基)-醋酸甲酯與6-甲氧基菸鹼酸。淡黃色固體。MS (m/e) = 376.1 [M+H⁺].

實例 194

5-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮

於3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丁-2-醇(實例193, 212毫克)在二氧陸園(8.5毫升)中之溶液內, 添加濃HCl水溶液(0.934毫升)。將混合物在100°C下攪拌1小時。於冷卻至室溫後, 添加EtOAc與水, 並以EtOAc萃取混合物。使有機相脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及濃縮至乾涸, 而得標題化合物(207毫克), 為無色固體。MS (m/e, ISP負離子) = 360.0 [M-H⁺].

實例 195

5-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

於5-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮(實例194, 100毫克)在N,N-二甲基乙醯胺(1.5毫升)中之溶液內, 添加粉末狀K₂CO₃(42毫克)與碘甲烷(41毫克)。將混合物在室溫下攪拌3天。添加EtOAc與水, 並以EtOAc萃取混合物。使有機相脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及濃縮至乾涸。使產物藉層析純化(SiO₂, 環己烷/EtOAc 1:1 => 0:1), 而得標題化合物(113毫克, 含有10.7質量%之N,N-二甲基乙醯胺), 為淡黃色油。MS (m/e) = 376.1 [M+H⁺].

實例 196

5-[2-(2-氯基-4-羥基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

類似實例 183，使 5-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(實例 195)與 BBr_3 反應，而得標題化合物，為無色固體。MS (m/e, ISP 負離子) = 360.0 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

實例 197

4-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-丙基]-苯氧基}-3-氟-苯甲腈

於 5-[2-(2-氯基-4-羥基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(實例 196，100 毫克)在 N,N-二甲基乙醯胺(2 毫升)中之溶液內，添加 3,4-二氟苯甲腈(46 毫克)與碳酸鉀(272 毫克)。將混合物在室溫下攪拌 18 小時。添加 EtOAc 與冰水，並以 EtOAc 萃取混合物。將有機相以水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮至乾涸。使產物藉層析純化(SiO_2 ，環己烷/EtOAc 95:5 $\Rightarrow$ 0:1)，而得標題化合物(133 毫克)，為無色固體。MS (m/e) = 481.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

實例 198

3-氯基-4-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-丙基]-苯氧基}-苯甲腈

類似實例 197，使 5-[2-(2-氯基-4-羥基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(實例 196)與 3-氯基-4-氯基苯甲腈及碳酸鉀反應，而得標題化合物，為無色固體。MS (m/e) = 497.3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

實例 199

5-{2-[2-氯基-4-(4-氯基-3-甲氧基-苯氧基)-苯基]-1-羥基-1-三氟
甲基-丙基}-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

於 5-[2-(2-氯基-4-羥基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲
基-1H-吡啶-2-酮(實例 196, 200 毫克)在 CH_2Cl_2 (4 毫升) 中之溶
液內, 添加 4-氯基-3-甲氧基-苯基二羥基硼烷 (282 毫克)、醋酸
銅(II) (307 毫克)、分子篩及吡啶 (219 毫克)。將混合物於室
溫及空氣層下攪拌 7 天, 且排除水份。過濾混合物, 以 CH_2Cl_2
稀釋, 並以 1M HCl 水溶液洗滌。使有機相脫水乾燥
(MgSO_4), 過濾, 及濃縮至乾涸。使產物藉層析純化(SiO_2 ,
環己烷/EtOAc 1:0 $\Rightarrow$ 0:1), 而得標題化合物 (139 毫克), 為灰
白色固體。MS (m/e) = 486.3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

實例 200

5-{2-[2-氯基-4-(4-氯基-3-羥基-苯氧基)-苯基]-1-羥基-1-三氟甲
基-丙基}-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

類似實例 183, 使 5-{2-[2-氯基-4-(4-氯基-3-甲氧基-苯氧基)-
苯基]-1-羥基-1-三氟甲基-丙基}-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(實例
199) 與 BBr_3 反應, 而得標題化合物, 為灰白色固體。MS (m/e)
= 472.2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

實例 201

5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶
-2-酮

步驟 1: 2-(2,4-二氯-苯基)-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-酮基-丙腈

於第三-丁醇鉀 (2.052 克) 在第三-丁醇 (25 毫升) 中之懸浮液
內, 添加 6-甲氧基菸鹼酸甲酯 (2.5 克)。分次添加氰化 2,4-二

氣苳 (2.782 克)。將混合物加熱至 100°C，歷經 1.5 小時。於冷卻至室溫後，添加水 (100 毫升)，並以乙醚洗滌混合物。以濃 HCl 水溶液使水相中和，及以 EtOAc 萃取。將有機相以水，並以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮至乾涸，而得標題化合物 (1.407 克)，為黃色泡沫物，將其使用於下一步驟中，無需進一步純化。MS (m/e) = 321.0 [M+H⁺].

步驟 2：5-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙醯基]-1H-吡啶-2-酮

於 2-(2,4-二氯-苯基)-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-酮基-丙腈 (1.358 克) 在 1,4-二氧陸園 (6 毫升) 中之溶液內，添加濃 HCl 水溶液 (11.5 毫升)。將混合物在 80°C 下攪拌 21 小時。蒸發溶劑，並使殘留物懸浮於水 (30 毫升) 中。使用濃 NaHCO₃ 水溶液調整 pH 值至 7。濾出固體，以水洗滌，及乾燥，而得標題化合物，為無色固體 (0.84 克)。MS (m/e, ISP 負離子) = 281.1 [M-H⁺].

步驟 3：5-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙烯醯基]-1H-吡啶-2-酮

於 5-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙醯基]-1H-吡啶-2-酮 (800 毫克) 在 CH₂Cl₂ (2.8 毫升) 中之溶液內，添加 N,N,N',N'-四甲基二胺基甲烷 (896 毫克)。使混合物冷卻至 0°C，並添加醋酸酐 (0.64 毫升)。將混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘，且於室溫下 4 小時。在減壓下蒸發溶劑。使殘留物溶於 EtOAc 中，及以水洗滌。使有機相濃縮至乾涸，而得標題化合物 (857 毫克)，為淡褐色固體，將其使用於下一步驟中，無需進一步純化。MS (m/e, ISP 負離子) = 291.9 [M-H⁺].

步驟 4：5-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙醯基]-1H-吡啶-2-酮

使 5-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙烯醯基]-1H-吡啶-2-酮 (840 毫克) 在

EtOAc 中氫化，使用 5% Pd/Alox 作為觸媒，而得標題化合物 (233 毫克)，為淡褐色固體。MS (m/e, ISP 負離子) = 293.8 [M-H⁺].

步驟 5：5-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙醯基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

類似實例 195，使 5-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙醯基]-1H-吡啶-2-酮以碘甲烷烷基化，而得標題化合物，為無色油。MS (m/e) = 310.1 [M+H⁺].

步驟 6：5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

類似實例 1 步驟 5，使 5-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙醯基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮轉化成標題化合物。無色油。MS (m/e) = 380.2 [M+H⁺].

實例 202

5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-乙基-1H-吡啶-2-酮

步驟 1：5-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙醯基]-1-乙基-1H-吡啶-2-酮

類似實例 195，使 5-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙醯基]-1H-吡啶-2-酮 (實例 201，步驟 4) 以碘化乙烷烷基化，而得標題化合物，為無色油。MS (m/e) = 324.2 [M+H⁺].

步驟 2：5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-乙基-1H-吡啶-2-酮

類似實例 1 步驟 5，使 5-[2-(2,4-二氯-苯基)-丙醯基]-1-乙基-1H-吡啶-2-酮轉化成標題化合物。灰白色固體。MS (m/e) = 394.0 [M+H⁺].

實例 203

5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

步驟 1：5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-乙醯基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

於 1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-羧酸 (606 毫克) 在 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中之懸浮液內，添加一滴 N,N-二甲基甲醯胺與氯化草醯 (803 毫克)。將混合物於室溫下攪拌 1.5 小時，然後濃縮至乾涸。添加 1,2-二甲氧基乙烷，並再一次蒸發溶劑，而得粗製氯化醯。於鋅粉 (517 毫克) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (5 毫升) 中之懸浮液內，添加肆(三苯膦)鈦 (0) (55 毫克)。添加氯化醯在 1,2-二甲氧基乙烷中之懸浮液 (5 毫升)。使混合物在冰浴中冷卻，且慢慢添加 4-溴基-1-溴基甲基-2-氯-苯 (1.125 克) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (5 毫升) 中之溶液，歷經 30 分鐘。將混合物於 0 °C 下攪拌 30 分鐘，並在室溫下 1.5 小時。過濾混合物，及濃縮濾液。使產物藉層析純化 (SiO_2 ，環己烷/EtOAc 7:3 => 0:1)，而得標題化合物 (603 毫克，不完全純)，為無色固體。MS (m/e, ISP 負離子) = 338.0 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

步驟 2 至 3：5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

類似實例 1 步驟 4 與 5，使 5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-乙醯基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮以碘甲烷烷基化，而得 5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-丙醯基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，使其進一步轉化成標題化合物。無色泡沫物。MS (m/e, ISP 負離子) = 421.8 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

實例 204

3-(4-溴基-2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丁-2-醇

步驟 1：2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙酮

類似實例 203 步驟 1，使 6-甲氧基菸鹼酸轉化成氯化醯，接著與 4-溴基-1-溴基甲基-2-氯-苯反應，而得標題化合物(不完全純)，為淡黃色固體。

步驟 2 至 3：3-(4-溴基-2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丁-2-醇

類似實例 1 步驟 4 與 5，使 2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙酮以碘甲烷烷基化，而得 2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丙-1-酮，使其進一步轉化成標題化合物。無色油。MS (m/e) = 424.0 [M+H⁺].

實例 205

5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮

類似實例 194，經由以二氧陸園中之濃 HCl 處理，使 2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丙-1-酮轉化成標題化合物。無色固體。MS (m/e) = 410.1 [M+H⁺].

實例 206

5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-乙基-1H-吡啶-2-酮

類似實例 195，使 5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮(實例 205)以碘化乙烷烷基化，而得標題化合物，為淡黃色油。MS (m/e) = 438.2 [M+H⁺].

實例 207

5-[2-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 (2-氯基-5-甲氧基-苯基)-醋酸甲酯與 1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-羧酸。淡灰色泡沫物。MS (m/e) = 376.2 [M+H⁺].

實例 208

5-[2-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

標題化合物係類似實例 1 步驟 2 至 5，製自 (2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-醋酸甲酯與 1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-羧酸。無色固體。MS (m/e, ISP 負離子) = 408.2 [M-H⁺].

實例 209

5-[2-(2,3-二氯-4-羥基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

類似實例 183，使 5-[2-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(實例 208)與 BBr₃ 反應，而得標題化合物，為淡黃色泡沫物。MS (m/e, ISP 負離子) = 393.8 [M-H⁺].

實例 210

5-[2-(2-氯基-5-氟基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

步驟 1: 5-[2-(2-氯基-5-氟基-4-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

類似實例 203 步驟 1，使 1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-羧酸轉化成氯化醯，接著與 1-溴基甲基-2-氯基-5-氟基-4-甲氧基-苯 (CAS 登入號 [853569-69-4]) 反應，而得標題化合物。

步驟 2 至 3：5-[2-(2-氯基-5-氟基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

類似實例 1 步驟 4 與 5，使 5-[2-(2-氯基-5-氟基-4-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮以碘甲烷烷基化，而得 5-[2-(2-氯基-5-氟基-4-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，使其進一步轉化成標題化合物。無色固體。MS (m/e) = 394.1 [M+H⁺].

實例 A

含有下列成份之薄膜塗層片劑可以習用方式製造：

成份	每 片 劑	
核：		
式 (I) 化 合 物	10.0 毫 克	200.0 毫 克
微 晶 性 纖 維 素	23.5 毫 克	43.5 毫 克
含 水 乳 糖	60.0 毫 克	70.0 毫 克
波 威 酮 (povidone) K30	12.5 毫 克	15.0 毫 克
澱 粉 羥 基 乙 酸 鈉	12.5 毫 克	17.0 毫 克
硬 脂 酸 鎂	1.5 毫 克	4.5 毫 克
(核 重 量)	120.0 毫 克	350.0 毫 克
塗 膜：		
羥 丙 甲 基 纖 維 素	3.5 毫 克	7.0 毫 克
聚 乙 二 醇 6000	0.8 毫 克	1.6 毫 克
滑 石	1.3 毫 克	2.6 毫 克
氧 化 鐵 (黃 色)	0.8 毫 克	1.6 毫 克
二 氧 化 鈦	0.8 毫 克	1.6 毫 克

將活性成份篩濾並與微晶性纖維素混合，且將混合物以聚乙炔基四氫吡咯酮在水中之溶液造粒。將顆粒與澱粉羥

基乙酸鈉及硬脂酸鎂混合，且壓縮，而個別產生 120 或 350 毫克之核。將核以上述塗膜水溶液/懸浮液上漆。

實例 B

含有下列成份之膠囊可以習用方式製造：

成份	每膠囊
式(I)化合物	25.0 毫克
乳糖	150.0 毫克
玉米澱粉	20.0 毫克
滑石	5.0 毫克

將諸成份篩濾並混合，且填入 2 號膠囊中。

實例 C

注射溶液可具有下列組成：

式(I)化合物	3.0 毫克
明膠	150.0 毫克
酚	4.7 毫克
碳酸鈉	以獲得最後 pH 值為 7
注射用水溶液	至 1.0 毫升

實例 D

含有下列成份之軟明膠膠囊可以習用方式製造：

膠囊內含物	
式(I)化合物	5.0 毫克
黃蠟	8.0 毫克
氫化大豆油	8.0 毫克
部份氫化植物油	34.0 毫克
大豆油	110.0 毫克
膠囊內含物之重量	165.0 毫克

明膠膠囊

明膠	75.0 毫克
甘油 85%	32.0 毫克
Karion 83	8.0 毫克 (乾燥物質)
二氧化鈦	0.4 毫克
黃色氧化鐵	1.1 毫克

使活性成份溶於其他成份之溫熱熔解物中，並將混合物填入適當大小之軟明膠膠囊中。將已充填之軟明膠膠囊根據常用程序處理。

實例 E

含有下列成份之小藥囊可以習用方式製造：

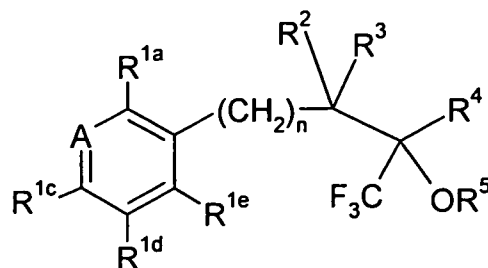
式(I)化合物	50.0 毫克
乳糖，微細粉末	1015.0 毫克
微晶性纖維素 (AVICEL PH102)	1400.0 毫克
羧甲基纖維素鈉	14.0 毫克
聚乙烷基四氫吡咯酮 K30	10.0 毫克
硬脂酸鎂	10.0 毫克
矯味添加劑	1.0 毫克

將活性成份與乳糖、微晶性纖維素及羧甲基纖維素鈉混合，並以聚乙烷基四氫吡咯酮在水中之混合物造粒。將顆粒與硬脂酸鎂及矯味添加劑混合，且填入小藥囊中。

公告

十、申請專利範圍：

1. 一種以下通式之化合物，



其中

A 為 C-R^{1b}；

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}及 R^{1e}係互相獨立地選自由以下組成之

群：氫、C₁₋₇-烷基、鹵素、鹵素-C₁₋₇-烷氧基、羥基、羥基-C₁₋₇-烷基、C₁₋₇-烷氧基、C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷氧基、C₁₋₇-烷氧羰基、C₁₋₇-烷氧羰基-C₁₋₇-烷氧基、二-C₂₋₇-烯基胺基、苯基羰基胺基、苯磺醯基氧基，

雜芳基-C₁₋₇-烷氧基，其中此雜芳基環係選自由以下組成之群：嘮二唑基、異嘮唑基、噻二唑基及四唑基，且係為未經取代或被 C₁₋₇-烷基取代，

苯基氧基與苯基-C₁₋₇-烷氧基，該苯環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、氰基及 C₁₋₇-烷基磺醯基；

或 R^{1c}與 R^{1d}或 R^{1d}與 R^{1e}一起為 -CH=CH-CH=CH-，以和彼等所連接之碳原子一起形成苯環；

R²係選自由以下組成之群：C₁₋₇-烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₇-烷基、C₁₋₇-烷氧羰基-C₁₋₇-烷基及苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個鹵素基團取代；

R^3 為氫或 C_{1-7} -烷基；

或 R^2 與 R^3 和彼等所連接之碳原子一起形成 C_3 - C_5 -環烷基環；

R^4 為雜芳基環，選自由以下組成之群：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、2-酮基-1,2-二氫吡啶基、喹啉基、異喹啉基、嘓啉基、吡唑基、噻唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并噻唑基、吲哚基、吲哚基、3,4-二氫-1H-異喹啉基及 3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吩基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基，

R^6R^7N -羰基- C_{1-7} -烷氧基，其中 R^6 與 R^7 係獨立選自氫或 C_{1-7} -烷基，

苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、羥基、羧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及 C_{1-7} -烷氧基；

吡啶基，該吡啶基環被羧基或 C_{1-7} -烷氧基-羰基取代，及苯基- C_{1-7} -烷基；

R^5 為氫或甲基；

n 為 0；

及其藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其中 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} 及 R^{1e} 係互相獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_{1-7} -烷基、鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷氧基、羥基、羥基- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基、二- C_{2-7} -烯基胺基、苯基羰基胺基、苯磺醯基氧基，

雜芳基- C_{1-7} -烷氧基，其中此雜芳基環係選自由以下組成之群：呋二唑基、異呋唑基、噻二唑基及四唑基，且係為未經取代或被 C_{1-7} -烷基取代，

苯基氧基與苯基- C_{1-7} -烷氧基，該苯環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、氰基及 C_{1-7} -烷基磺醯基；

且 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} 及 R^{1e} 中不超過三個為氫。

3. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} 及 R^{1e} 係選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、 C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、二- C_{2-7} -烯基胺基，

雜芳基- C_{1-7} -烷氧基，其中此雜芳基環係選自由以下組成之群：呋二唑基、異呋唑基、噻二唑基及四唑基，且係為未經取代或被 C_{1-7} -烷基取代，

苯基氧基與苯基- C_{1-7} -烷氧基，該苯環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、氰基及 C_{1-7} -烷基磺醯基。

4. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^{1a} 為鹵素。

5. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^{1a} 為鹵素，且 R^{1c} 係選自由以下組成之群：鹵素、 C_{1-7} -烷氧基及苯基- C_{1-7} -烷氧基。
6. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^2 為 C_{1-7} -烷基。
7. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^3 為氫。
8. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^4 為雜芳基環，選自由以下組成之群：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、2-酮基-1,2-二氫吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吡啶基、噻唑基、噻唑基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并噻唑基、吡啶基、吡啶基、3,4-二氫-1H-異喹啉基及3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]嘧啶基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及苯基。
9. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^4 為雜芳基環，選自由以下組成之群：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基及2-酮基-1,2-二氫吡啶基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基， R^6R^7N -羰基- C_{1-7} -烷氧基，其中 R^6 與 R^7 係獨立選自氫或 C_{1-7} -烷基，
 苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個取代基取

代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、羥基、羧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及 C_{1-7} -烷氧基，

吡啶基，該吡啶基環被羧基或 C_{1-7} -烷氧基-羰基取代，及苯基- C_{1-7} -烷基。

10. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^4 為吡啶基，該吡啶基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基，

R^6R^7N -羰基- C_{1-7} -烷氧基，其中 R^6 與 R^7 係獨立選自氫或 C_{1-7} -烷基苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、羥基、羧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及 C_{1-7} -烷氧基；

吡啶基，該吡啶基環被羧基或 C_{1-7} -烷氧基-羰基取代，及苯基- C_{1-7} -烷基。

11. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^4 為吡啶基，被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、 C_{1-7} -烷基、氰基及 C_{1-7} -烷氧基。

12. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^4 為雜芳基環，選自由以下組成之群：喹啉基、異喹啉基、嘓啉基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、咪啶并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并噻啶基、吡啶基、吡啶基、3,4-二氫-1H-異喹啉基及3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]嘓啉基，

該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基- C_{1-7} -烷氧基，

R^6R^7N -羰基- C_{1-7} -烷氧基，其中 R^6 與 R^7 係獨立選自氫或 C_{1-7} -烷基苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、羥基、羧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及 C_{1-7} -烷氧基；

吡啶基，該吡啶基環被羧基或 C_{1-7} -烷氧基-羰基取代，及苯基- C_{1-7} -烷基。

13. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^4 為喹啉基，該喹啉基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及苯基。

14. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^4 為苯并噻唑基，該苯并噻唑基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及苯基。

15. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^4 為雜芳基環，選自由以下組成之群：吡唑基及噻唑基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、氰基、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、氰基- C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基、 C_{1-7} -烷氧羰基

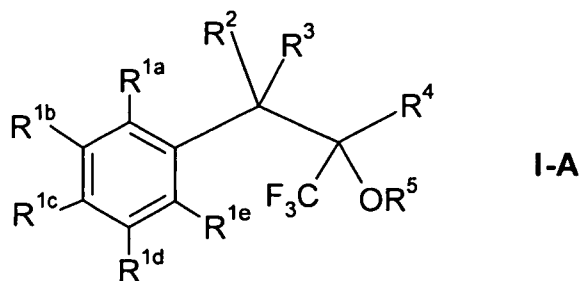
-C₁₋₇-烷氧基，

R⁶R⁷N-羰基-C₁₋₇-烷氧基，其中R⁶與R⁷係獨立選自氫或C₁₋₇-烷基，苯基，該苯基係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、羥基、羧基、C₁₋₇-烷氧羰基及C₁₋₇-烷氧基；

吡啶基，該吡啶基環被羧基或C₁₋₇-烷氧基-羰基取代，及苯基-C₁₋₇-烷基。

16. 如請求項1或2之式I化合物，其中R⁵為氫。

17. 如請求項1之化合物，其具有下式



其中

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}及R^{1e}係互相獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁₋₇-烷基、鹵素、鹵素-C₁₋₇-烷氧基、羥基、C₁₋₇-烷氧基、

苯基氧基與苯基-C₁₋₇-烷氧基，該苯環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由鹵素組成之群；

R²係選自由以下組成之群：C₁₋₇-烷基及C₃₋₇-環烷基-C₁₋₇-烷基；

R³為氫或C₁₋₇-烷基；

R^4 為雜芳基環，選自由以下組成之群：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、噻唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹啉基、苯并噻唑基、3,4-二氫-1H-異喹啉基及3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻吩基，該雜芳基環係為未經取代或被一、二或三個取代基取代，取代基選自由以下組成之群：鹵素、鹵素- C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、 C_{1-7} -烷氧羰基及苯基； R^5 為氫或甲基；

及其藥學上可接受之鹽。

18. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡嗪-2-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-乙氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-戊烷-2-醇，

3-(2-氯基-4-丙氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-己烷-2-醇，

3-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2,5-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-2-基-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-庚-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-己烷-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-戊烷-2-醇，
 4-環丙基-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，
 3-(4-氯基-2-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，
 3-(2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，
 3-(3,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，
 3-(2,3-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，
 3-(3-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-3-基-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-己烷-2-醇，
 3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-己烷-2-醇，
 1,1,1-三氟-3-(2-甲氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-己烷-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-己烷-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-2-基-丁-2-醇，
 1,1,1-三氟-3-(2-甲氧基-苯基)-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，
 3-(2-氯基-6-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻吡-4-基-丁-2-醇，
 1,1,1-三氟-3-(2-苯氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，
 (2S,3S)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，
 (2R,3R)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，
 3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(2-氯基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-醇，
 2-(2-氯基-6-甲基-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-3-基-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-嘧啶-4-基-丁-2-醇，
 4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-甲氧基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基-丁-2-醇，
 3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-丁-2-醇

醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基-丁-2-

醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-6-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻嗪啉-6-基-丁-2-醇，

2-(2-苄氧基-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-

醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丁-2-

醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-

基)-丁-2-醇，

2-苯并噻唑-6-基-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-2-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻唑-2-基-丁-2-醇，

7-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4-二氫-1H-

異噻啉-2-羧酸第三-丁酯，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-嘧啶-5-基-丁-2-醇，

2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-

醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(4-甲基-3,4-二氫-2H-吡啶并

[3,2-b][1,4]嘮咩-7-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-3-基-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-噻啉-2-基-丁-2-

醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-6-基-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

(2S,3S)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-6-基-丁-2-醇，

(2R,3R)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-6-基-丁-2-醇，

3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-酚，

3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-酚，

3-(4-苄氧基-2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-[2-氯基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙基]-苯氧基}-醋酸第三-丁酯，

3-{2-氯基-4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-苯基}-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯氧基}-醋酸第三-丁酯，

醋酸 2-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙基]-苯氧基}-乙酯，

3-[2-氯基-4-(2,2-二氟-乙氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基

-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-[2-氯基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-[2-氯基-4-([1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-[2-氯基-4-(5-甲基-異噁唑-3-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-[2-氯基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-[2-氯基-4-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-3-萘-1-基-丁-2-醇，

2-(6-氯-吡啶-2-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-異喹啉-5-基-丁-2-醇，

2-噻啉-4-基-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-苯乙基-1H-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

2-(6-氯-吡啶-3-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-甲

腈，

3-(2-氯基-4-苯乙基氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-2-吡啶-4-基-丙基)-酚，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-2-噻啉-4-基-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-氯基-4-(2-噻啉-4-基-3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-丙基)-酚，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-丁-2-醇，

3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-丙基)-酚，

2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-{2-氯基-4-[3-((1H)-四唑-5-基)-丙氧基]-苯基}-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-羟甲基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

4-氯基-3-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-丙基]-酚，

3-(2,4-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羟基-4-(6-甲基-吡啶-2-基)-戊酸甲酯，

3-(2,4-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羥基-4-(6-甲基-吡啶-2-基)-戊酸，

4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮，

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-醋酸甲酯，

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-2-酮基-2H-吡啶-1-基}-醋酸甲酯，

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-2-酮基-2H-吡啶-1-基}-醋酸，

2-{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-乙醯胺，

{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基氧基}-乙腈，

4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-3-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁基]-苯甲酸乙酯，

4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基-3-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁基]-苯甲酸，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-酚，

3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙基]-苯甲酸甲酯，

4-[2-(2-氯基-4-甲氧羰基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-羧酸甲酯，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

4-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸乙酯，

4-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸，

3-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸甲酯，

3-{4-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-碘-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸甲酯，

5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-2-氟-苯甲腈，

3-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸，

4'-[2-(2-氯基-4-羥基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸，

2-氯基-5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸乙酯，

5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-2-氟-苯甲酸乙酯，

5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-2-氟-苯甲酸，

2-氯基-5-{4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-2-基}-苯甲酸，

4'-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸乙酯，

4'-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸，

4'-[2-(2-氯基-4-乙氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基-4-羧酸，

3-(3,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-3-(4-甲氧基-苯基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-3-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-3-(2-甲氧基-萘-1-基)-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

1,1,1-三氟-3-萘-2-基-2-吡啶-4-基-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-二烯丙基胺基-苯基)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

N-{3-氯基-4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-丙

基]-苯基}-苯甲醯胺，

3-(2-氯基-4-氟苯基)-2-(6-氯-吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-丁-2-醇，

3-(4-溴基-2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

1-[1-(4-氯苯基)-環丙基]-2,2,2-三氟-1-喹啉-3-基-乙醇，

1-[1-(2,4-二氯-苯基)-環丙基]-2,2,2-三氟-1-喹啉-3-基-乙醇，

1-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[1-(2,4-二氯-苯基)-環丙基]-2,2,2-三氟-乙醇，

2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-3-甲基-丁-2-醇，

3-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟-3-甲基-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-丁-2-醇，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-喹啉-3-基-丁-2-醇，

3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-喹啉-3-基-丙基)-酚，

3-[2-氯基-4-(4-甲烷磺醯基-苄氧基)-苯基]-1,1,1-三氟-2-喹啉-3-基-丁-2-醇，

苯磺酸 3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羥基-1-甲基-2-喹啉-3-基-丙基)-苯酯，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-異喹啉-5-基-丁-2-醇，

3-氯基-4-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-異喹啉-5-基-1-甲基-丙基)-酚，

3-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙

基]-喹啉-6-甲腈，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(5-氟基-1H-吡啶-3-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-(1-苯基-1H-吡啶-5-基)-丁-2-醇，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基]-丁-2-醇，

3-{5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羧基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-1-基}-酚，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基]-丁-2-醇，

2-{5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羧基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-1-基}-酚，

3-(2,4-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-2-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-基]-丁-2-醇，

4-{5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羧基-1-三氟甲基-丙基]-吡啶-1-基}-酚，

3-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丁-2-醇，

5-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羧基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2-氯基-4-甲氧基-苯基)-1-羧基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2-氯基-4-羟基-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

4-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-2-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氢-吡啶-3-基)-丙基]-苯氧基}-3-氟-苯甲腈，

3-氯基-4-{3-氯基-4-[3,3,3-三氟-2-羟基-1-甲基-2-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氢-吡啶-3-基)-丙基]-苯氧基}-苯甲腈，

5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2,4-二氯-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1-乙基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

3-(4-溴基-2-氯苯基)-1,1,1-三氟-2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丁-2-醇，

5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(4-溴基-2-氯苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1-乙基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2-氯基-5-甲氧基-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2,3-二氯-4-羟基-苯基)-1-羟基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲

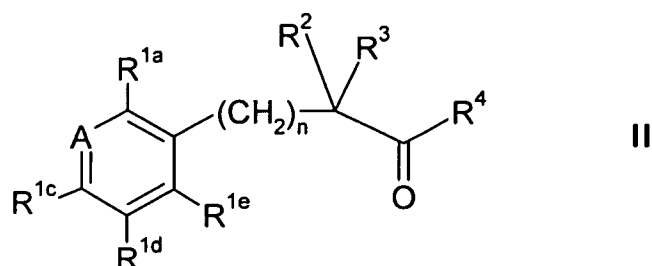
基-1H-吡啶-2-酮，

5-[2-(2-氯基-5-氟基-4-甲氧基-苯基)-1-羥基-1-三氟甲基-丙基]-1-甲基-1H-吡啶-2-酮，

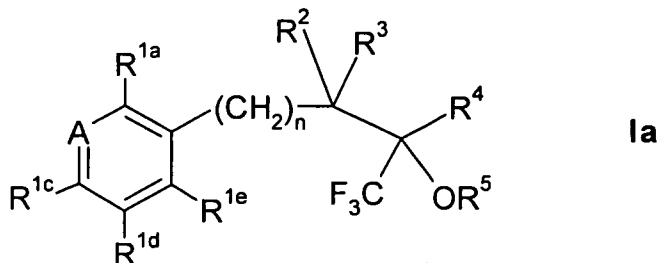
及其藥學上可接受之鹽。

19. 一種製造如請求項1至18中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽之方法，此方法包括

將式II化合物



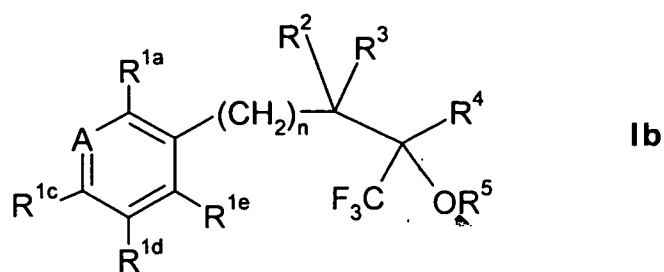
其中A、R^{1a}至R^{1e}、R²、R³、R⁴及n均如前文定義，以三氟甲基三甲基矽烷與適當氟化物處理，以獲得式Ia化合物



其中R⁵為氫。

20. 如請求項19之方法，進一步包含：

於鹼存在下以碘化甲烷烷基化式Ia化合物，以獲得式Ib化合物



其中 R⁵ 為甲基。

21. 如請求項 20 之方法，其中鹼為 NaH。
22. 如請求項 20 或 21 之方法，進一步包含將獲得之式 Ib 化合物轉化為藥學上可接受之鹽。
23. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，以及藥學上可接受之載劑。
24. 如請求項 23 之醫藥組合物，其係用於治療及/或預防與類皮質糖受體調制有關聯之疾病。
25. 一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療及/或預防與類皮質糖受體調制有關聯之疾病之藥物。
26. 如請求項 25 之用途，其係用於治療及/或預防糖尿病。