



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201313687 A1

(43) 公開日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 01 日

(21) 申請案號：101130241

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 21 日

(51) Int. Cl. :

*C07D237/16 (2006.01)*

*C07D237/18 (2006.01)*

*C07D237/22 (2006.01)*

*C07D401/06 (2006.01)*

*C07D405/06 (2006.01)*

*A61K31/50 (2006.01)*

*A61K31/501 (2006.01)*

*A61P25/18 (2006.01)*

(30) 優先權：2011/08/22 英國

1114399.7

2011/10/27 英國

1118658.2

2012/02/29 英國

1203533.3

(71) 申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72) 發明人：法納比 威廉 FARNABY, WILLIAM (GB)；費德霍斯 夏洛特 FIELDHOUSE, CHARLOTTE (GB)；柯爾 凱翠納 KERR, CATRINA (GB)；金賽拉 納塔夏 KINSELLA, NATASHA (GB)；利芙摩爾 大衛 LIVERMORE, DAVID (GB)；梅選特 凱文 MERCHANT, KEVIN (GB)；米勒 大衛 MILLER, DAVID (GB)；海瑟爾 凱瑟琳 HAZEL, KATHERINE (GB)

(74) 代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 163 頁

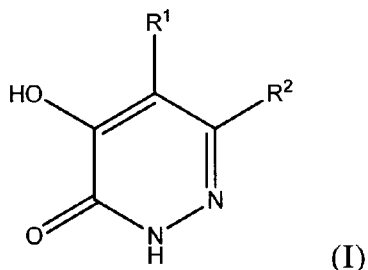
(54) 名稱

新穎化合物

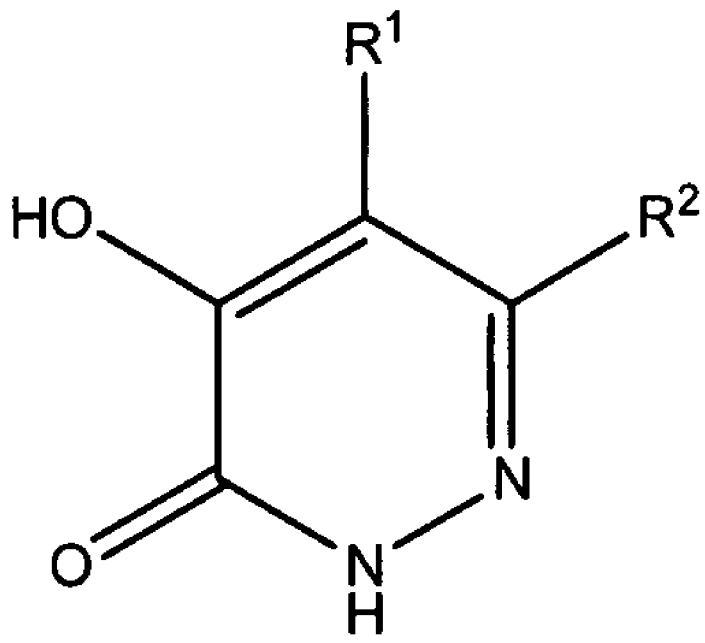
NOVEL COMPOUNDS

(57) 摘要

本發明提供式(I)的化合物及其之藥學上可接受的鹽，



其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係如說明書內所定義的，用於其等之製備的方法，包含其等之藥學組成物以及其等於療法中的用途。



(I)



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201313687 A1

(43) 公開日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 01 日

(21) 申請案號：101130241

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 21 日

(51) Int. Cl. :

*C07D237/16 (2006.01)*

*C07D237/18 (2006.01)*

*C07D237/22 (2006.01)*

*C07D401/06 (2006.01)*

*C07D405/06 (2006.01)*

*A61K31/50 (2006.01)*

*A61K31/501 (2006.01)*

*A61P25/18 (2006.01)*

(30) 優先權：2011/08/22 英國

1114399.7

2011/10/27 英國

1118658.2

2012/02/29 英國

1203533.3

(71) 申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72) 發明人：法納比 威廉 FARNABY, WILLIAM (GB)；費德霍斯 夏洛特 FIELDHOUSE, CHARLOTTE (GB)；柯爾 凱翠納 KERR, CATRINA (GB)；金賽拉 納塔夏 KINSELLA, NATASHA (GB)；利芙摩爾 大衛 LIVERMORE, DAVID (GB)；梅選特 凱文 MERCHANT, KEVIN (GB)；米勒 大衛 MILLER, DAVID (GB)；海瑟爾 凱瑟琳 HAZEL, KATHERINE (GB)

(74) 代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 163 頁

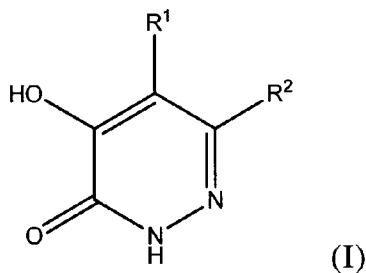
(54) 名稱

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

(57) 摘要

本發明提供式(I)的化合物及其之藥學上可接受的鹽，



其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 係如說明書內所定義的，用於其等之製備的方法，包含其等之藥學組成物以及其等於療法中的用途。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101130241

※ 申請日：101.8.21

※IPC 分類：

C07D 237/16 (2006.01)  
C07D 237/18 (2006.01)  
C07D 237/22 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 405/06 (2006.01)  
A61K 31/50 (2006.01)  
A61K 31/501 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01)

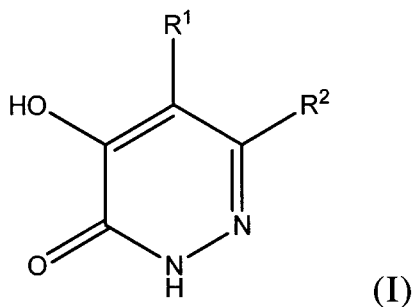
一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

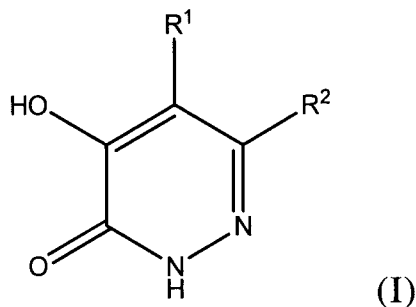
本發明提供式(I)的化合物及其之藥學上可接受的鹽，



其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>係如說明書內所定義的，用於其等之製備的方法，包含其等之藥學組成物以及其等於療法中的用途。

三、英文發明摘要：

The present invention provides compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof,



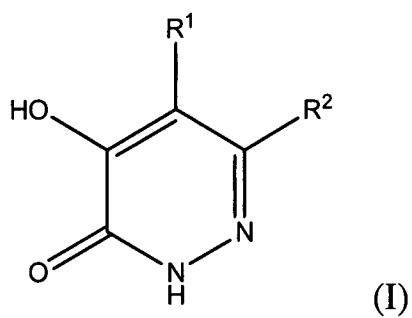
wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are as defined in the specification, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於嗒吡酮(pyridazinone)衍生物、用於其等之製備的方法、含有其等之藥學組成物以及其等於療法中的用途，特別為治療或預防與胺基酸氧化酶酵素(DAAO)有關聯的病況。

### 【先前技術】

超多巴胺激導性的(hyper-dopaminergic)理論已經驅使精神分裂症的藥物探索數十年且已經生產著名的藥物，例如氯氮平(clozapine)與奧氮平(olanzapine)。縱然此等藥劑對抗精神分裂症之正性症狀可為高度有效的且已經顯著地對許多病人有益，但是其等並不是完美的答案解決辦法，加上對疾病之負性和認知的態樣有很少的或完全沒有作用以及於一些病例中有不希望的副作用輪廓。在替代的假說之中，超多巴胺激導性的理論有很多的价值，第一個真正的證據來自於使用PCP(苯環己哌啶)，MK801或K他命(ketamine)，直接的N-甲基-D-天門冬胺酸(NMDA)-受體拮抗劑，其等能夠於健康的人類志願者體內產生類精神分裂症症狀學或使精神分裂症病人之臨床症候惡化。然而，使用促效劑直接的調變NMDA受體尚未證實為成功的加上興奮性毒性(excitotoxicity) (由神經傳遞物過度的刺激)導致不受歡迎的副作用。一種替代的方法是標定NMDA受體活化必須的共同促效劑。此等為甘胺酸和絲胺酸(D-SER)。經由使用甘胺酸輸送抑制劑來提升NMDA受體活性之企圖已

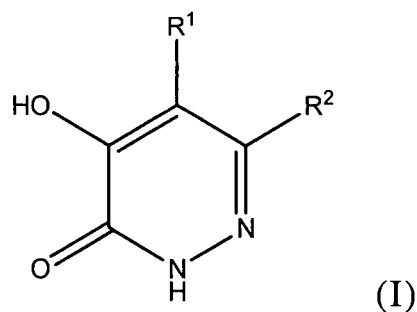
經生產出臨床化合物(但是至今日沒有上市的藥物)。D-SER 為一種共同促效劑具有比甘胺酸還更大的潛力以及如此的調變D-SER可以作為替代策略的代表。一種增加D-SER的位準之方式為降低DAAO的活性，該酵素其由突觸間隙移除 (which removes it)其。

DAAO酵素抑制劑為本技藝中已知的。舉例而言，Adage等人，*European Neuropsychopharmacology* **2008**，18，200-214已經說明AS-057278，一種小分子DAAO酵素抑制劑。同樣地，Sparey等人，*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*，**2008**，18，3386-3391已經展現出含有小的雜環系環之分子，其提供一種能抑制DAAO酵素之羧酸基團。Ferraris等人，*J. Med. Chem.* **2008**，51，3357-3359以及Duplantier等人，*J. Med. Chem.* **2009**，52，3576-3585已經敘述了避開羧酸基團之DAAO抑制劑。WO 2008/089453之內描述來自Sepracore之另外一系列的含有羧酸的DAAO酵素抑制劑。

吾人現在已經發現一種新類別的DAAO酵素抑制劑之化合物，其等具有希望的活性輪廓。本發明的化合物具有有益的潛力、選擇性及/或藥物動力學性質。

### 【發明內容】

依據本發明，因而提供一種式(I)的化合物




其中

$R^1$ 代表氫或氟原子或三氟甲基；

$R^2$ 代表一基團 $-X-Y-R^3$ ；

X和Y各自獨立代表一鍵、一氧原子或一基團 $-C(O)$ 、

$-S(O)_n$ 、 $-C(O)NR^4$ 、 $-S(O)_2NR^4$ 、 $-NR^4$ 、

或 $-CR^4R^5$ ，但有條件是X和Y不能同時都代表一鍵且有條件是設若X和Y二者均不為一鍵，那麼X和Y的至少一者代表 $-CR^4R^5$ ；

n為0、1或2；

各個 $R^4$ 獨立代表一氫原子或 $C_1$ - $C_6$ 烷基或是 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基；

各個 $R^5$ 獨立代表一氫原子、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基或是 $=CH-$ ；

$R^3$ 代表一個3-至10-員的飽和或不飽和碳環或雜環系統，該環系統自身選擇性地被選自於以下的至少一個取代基所取代：鹵素、羥基、氰基、氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 羥烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基亞磺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基磺

醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基、胺基(-NH<sub>2</sub>)、-CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)胺基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基甲基、-[O]<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-R<sup>7</sup>以及一個4-至6-員的飽和或不飽和雜環系環(選擇性地被選自於C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的至少一個取代基所取代)；

各個R<sup>6</sup>獨立代表一氫原子或是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

p為0或1；

q為1、2、3或4；以及

R<sup>7</sup>代表C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

或是其之藥學上可接受的鹽類。

於本說明書的內文中，除非另有說明，一取代基內的烷基、烯基或炔基取代基基團或烷基、烯基或炔基部份可以為直鏈或支鏈的。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基基團/部份之實例包括甲基、乙基、丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基和正己基。C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基基團/部份之實例包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基及1-己二烯基。C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基基團/部份之實例包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基及1-己炔基。

同樣地，伸烷基基團/部份可以為直鏈或支鏈的。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基基團/部份包括亞甲基、伸乙基、正伸丙基(n-propylene)、正伸丁基、正伸戊基、正伸己基、1-甲基乙烯、2-甲基乙烯、1,2-二甲基乙烯、1-乙基乙烯、2-乙基乙烯、1-、2-或3-甲基丙烯(methylpropylene)以及1-、2-或3-乙基丙烯。

一種C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基取代基基團/部份會包含至少一個鹵素原子，例如一個、二個、三個、四個或五個鹵素原子，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基取代基基團/部份之實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或五氟乙基。

一種C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥基烷基取代基基團/部份會包含至少一個羥基，例如一個、二個、三個或四個羥基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥基烷基取代基基團/部份之實例包括-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)OH及-CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>。

二- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基取代基基團/部份內之烷基基團可以為彼此相同的，或彼此不同的。

於R<sup>3</sup>的定義中，飽和或不飽和的3-至10-員碳環或雜環系環系統可以具有脂環族或芳香族性質，如同(as too will) 4-至6-員的飽和或不飽和雜環系環取代基也會有的。一個不飽和環系統會是部份或完全不飽和的。

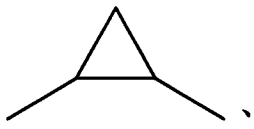
為免存疑，當R<sup>3</sup>代表選擇性取代的3-至10-員飽和或不飽和的碳環或雜環系環系統時，那麼應該了解到本發明不

包含任何不穩定的環結構或任何O-O、O-S或S-S鍵以及一個取代基，設若存在，可以附接至任何合適的環原子。 $R^3$ 部份可以附接於任何的雜原子或碳原子處，其導致創造出穩定的結構。相似的評述適用在 $R^3$ 環系統上之選擇性的4-至6-員的飽和或不飽和雜環系環取代基方面。

當式(I)內之任何的化學部份或基團係描述為選擇性取代的時，會了解到該部份或基團可以為未經取代的或是由指定的取代基之一者或更多者所取代的。會了解到會選擇取代基的數量和本質以便避免空間上(sterically)不受歡迎的組合。

於本發明之一具體例中， $R^1$ 代表一氫原子。

X和Y各自獨立代表一鍵、一氧原子或是一基團

$-C(O)$ 、 $-S(O)_n$ 、 $-C(O)NR^4$ 、 $-S(O)_2NR^4$ 、 $-NR^4$ 、



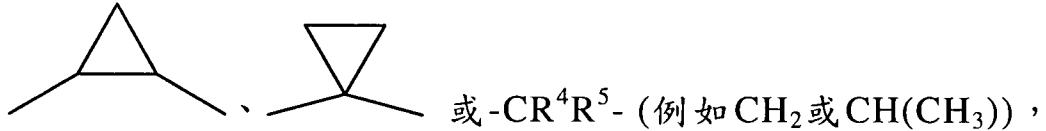
或 $-CR^4R^5-$ ，但有條件是X和Y不能同時都代表一鍵且有條件是設若X和Y二者均不為一鍵，那麼X和Y的至少一者代表 $-CR^4R^5-$ 。

各個 $R^4$ 獨立代表一氫原子或是 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基，較佳為甲基基團，或是 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 鹵烷基，較佳為三氟甲基，基團。

各個 $R^5$ 獨立代表一氫原子， $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基，較佳為甲基，基團，或 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 鹵烷基，較佳為三氟甲基，基團或是一個基團 $=CH-$ 以使得 $-CR^4R^5-$

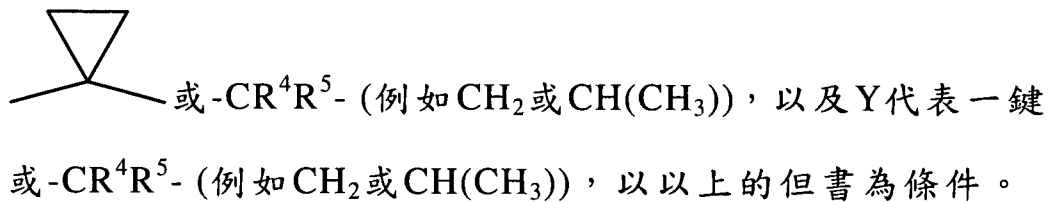
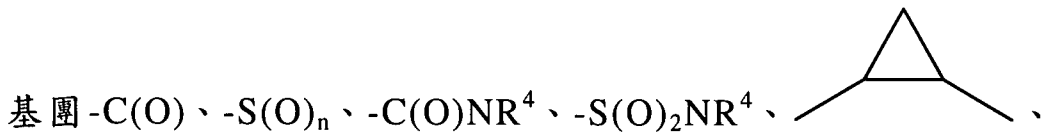
代表一個伸烯基 (alkenylene) 部份， $-\text{CR}^4=\text{CH}-$  或是  $-\text{CH}=\text{CR}^4-$ 。

於本發明之一具體例中，X代表一鍵、一氧原子或一基團  $-\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4$ 、 $-\text{NR}^4$ 、

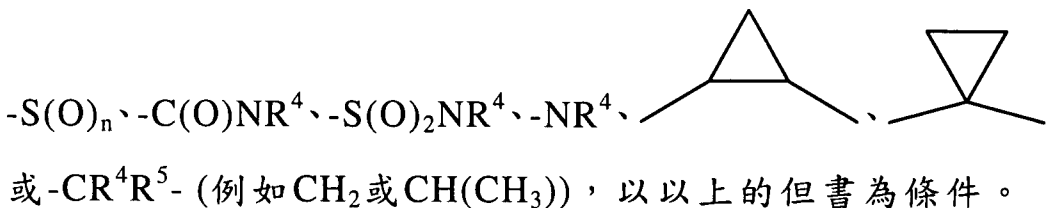


以及Y代表一鍵或  $-\text{CR}^4\text{R}^5-$  (例如  $\text{CH}_2$  或  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ )，以以上的但書為條件。

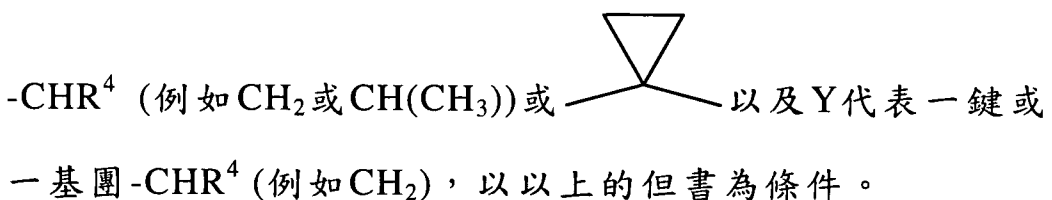
於本發明之另一具體例中，X代表一鍵、一氧原子或一



於本發明之再另一具體例中，X代表  $-\text{CR}^4\text{R}^5-$  (例如  $\text{CH}_2$  或  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ) 以及Y代表一鍵、一氧原子或一基團  $-\text{C}(\text{O})$ 、

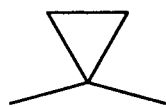


於進一步之具體例中，X代表一基團  $-\text{S}(\text{O})_n$  (例如  $-\text{S}-$ )、



於再進一步之具體例中，X代表一基團  $-\text{S}(\text{O})_n$  (例如

-S-)、 $-NR^4$  (例如  $N(CH_3)$ )、 $-CHR^4$  (例如  $CH_2$  或  $CH(CH_3)$ ) 或

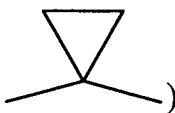
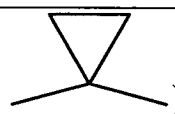


，尤其為  $-CHR^4$ ，以及 Y 代表一鍵或一基團  $-CHR^4$  (例如  $CH_2$ )，以以上的但書為條件。

X 和 Y 之組合的特定實例包括下列的任何一者或更多者：

X	Y
S	$CH_2$
$CH_2$	S
$CH_2$	$CH_2$
S	$CH(CH_3)$
$SO_2$	$CH_2$
$CH_2$	$SO_2$
O	$CH_2$
O	$CH(CH_3)$
$C(O)$	$CH_2$
$C(O)NH$	$CH_2$
$S(O)_2NH$	$CH_2$
$CH_2$	$CH(CH_3)$
$CH(CH_3)$	$CH_2$
$CH_2$	$C(CH_3)_2$
$C(CH_3)_2$	$CH_2$
$-CH=CH-$	鍵
鍵	$-CH=CH-$
$CH_2$	鍵
鍵	$CH_2$
環丙基	鍵
鍵	環丙基
$CH(CH_3)$	鍵
鍵	$CH(CH_3)$
$N(CH_3)$	$CH_2$

於本發明之一具體例中，X和Y之較佳組合包括下列的任何一者或更多者：

X	Y
S	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub>	鍵
鍵	CH <sub>2</sub>
環丙基(例如  )	鍵
鍵	環丙基(例如  )
CH(CH <sub>3</sub> )	鍵
鍵	CH(CH <sub>3</sub> )
N(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub>

於本發明之再另一具體例中，較佳為X和Y二者均代表CH<sub>2</sub>。

各個R<sup>6</sup>獨立代表一氫原子或是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基。烷基之實例為以上所說明的以及包括甲基、乙基、異丙基、正丙基及正丁基。

R<sup>7</sup>代表一個C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基，其之實例先前已經說明。

依據本發明的一種態樣，R<sup>3</sup>可代表一個3-至10-員的(例如3-、4-、5-或6-至7-、8-、9-或10-員的)飽和或不飽和碳環或雜環系統，該環系統選擇性地被選自於以下的至少一個(例如獨立為一個、二個、三個或四個取代基)取代基所取代：鹵素(例如氟、氯或溴)、羥基、氰基、氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、

$C_2-C_6$ 或 $C_2-C_4$ 烯基、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 鹵烷基、

$C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷  
氧基、

$C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 鹵烷氧基、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$   
烷硫基、

$C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基亞磺醯基、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或  
 $C_1-C_2$ 烷基磺醯基、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基羰基、 $C_1-C_6$   
或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基羰基氧基、 $C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷氧基  
羰基、胺基、 $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、

$C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_2$ 烷基胺基、二- $(C_1-C_6$ 或 $C_1-C_4$ 或  
 $C_1-C_2$ 烷基)胺基、

$C_3-C_6$ 或 $C_3-C_5$ 環烷基、 $C_3-C_6$ 或 $C_3-C_5$ 環烷基氧基、 $C_3-C_6$   
或 $C_3-C_5$ 環烷基甲基、 $-\text{[O]}_p-\text{(CH}_2\text{)}_q-\text{O-R}^7$ 以及一個4-至6-員的  
飽和或不飽和雜環系環(選擇性地被獨立選自於以下的至  
少一個取代基，例如一個、二個或三個取代基，所取代：  
 $C_1-C_4$ 烷基，如甲基或乙基以及 $C_1-C_4$ 烷氧基，如甲氧基或乙  
氧基)。

該環系統會包含選自於氮、硫與氧之至少一個環雜原  
子(例如獨立為一個、二個、三個或四個環雜原子)。可以使  
用之飽和或不飽和的3-至10-員碳環或雜環系環系統，該環  
系統可以為單環或是2個或更多個環稠合的多環(例如二  
環)，之實例包括以下的一者或更多者(以任何組合)：環丙  
基、環丁基、環戊基、環己基、二環[2.2.1]庚基、環戊烯基、  
環己烯基、苯基、吡咯啉基、哌啉基、六氫吡啶基、嗎福

啉基、硫嗎福啉基(thiomorpholinyl)、氧二氮基(oxadiazolyl)(例如1,2,4-氧二氮基)、四氫呋喃基、二氮二環[2.2.1]庚-2-基、萘基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并二氧五環基(benzodioxolyl)、喹啉基、嘮唑基、硫二氮基(thiadiazolyl)(例如1,2,3-硫二氮基)、2,3-二氫苯并呋喃基、四氫哌喃基、吡唑基、咪唑[1,2-a]吡啶基(imidazo[1,2-a]pyridinyl)、吡啶基、四氫噻唑基、氮茛基、噻吩基、異嘮唑基、嗒吡基(pyridazinyl)、吡咯基、呋喃基、噻唑基、吲哚基、咪唑基、噻啶基、苯并咪唑基、三唑基、四唑基和吡啶基。

較佳的環系統包括苯基、吡啶基、嘮唑基、吡啶基、環丙基、環戊基、環己基、四氫哌喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、噻啶基、咪唑[1,2-a]吡啶基(imidazo[1,2-a]pyridinyl)、吡唑基、噻唑基和哌啶基。

有利地，環系統為苯基、吡啶基、環丙基、環戊基、環己基或四氫哌喃基。

於本發明之較佳具體例中，環系統為苯基或吡啶基，特別為苯基。

4-至6-員的飽和或不飽和雜環系環取代基會包含選自於氮、硫與氧之至少一個環雜原子(例如獨立為一個、二個、三個或四個環雜原子)。較佳地為環雜原子係選自於氮與氧。此環取代基之實例包括氮啞啶基(azetidiny)、吡咯啶基和氧二氮基例如1,2,4-氧二氮基。

於本發明之一具體例中， $R^3$ 代表一個3-、4-、或5-至6-、7-、8-、9-員，例如3-至6-或5-至9-員的，飽和或不飽和碳

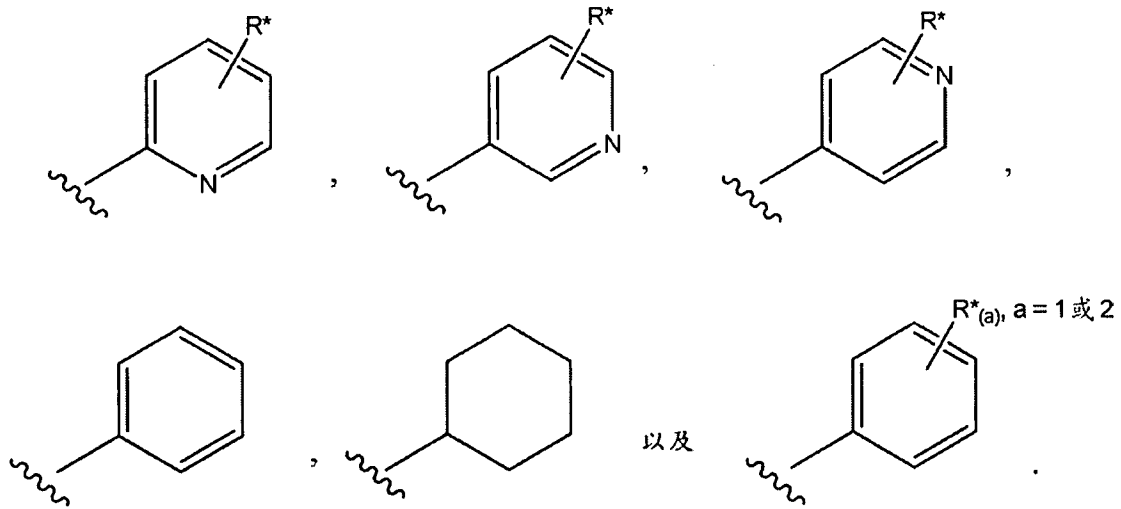
環或雜環系環系統，該環系統選擇性地被選自於以下的至少一個取代基(例如獨立為一個、二個、三個或四個取代基)所取代：鹵素(例如氟、氯或溴)、羥基、氰基、氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基(例如甲基或乙基)、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基(例如乙烯基)、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>鹵烷基(例如二氟甲基或三氟甲基)、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>羥烷基(例如羥甲基)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>鹵烷氧基(例如二氟甲氧基或三氟甲氧基)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷硫基(例如甲硫基或乙硫基)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亞磺醯基(例如甲基亞磺醯基或乙基亞磺醯基)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺醯基(例如甲基磺醯基或乙基磺醯基)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基(例如甲基羰基或乙基羰基)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基氧基(例如甲基羰基氧基)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基(例如甲氧基羰基)、胺基、-CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基胺基(例如甲基胺基或乙基胺基)、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)胺基(例如二甲基胺基)、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基甲基、-[O]<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-R<sup>7</sup>以及一個4-至6-員的飽和或不飽和雜環系環，其選擇性地被甲基或甲氧基所取代。

於本發明之另一具體例中，R<sup>3</sup>代表一個5-或6-員的不飽和碳環或雜環系環系統，該雜環系環系統含有獨立選自於氮與氧之一個或二個環雜原子，其中該碳環或雜環系環系統選擇性地被獨立選自於以下的一個、二個、三個或四個取代基所取代：氟、氯、溴、羥基、氰基、氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基(例如甲基或乙基)、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基(例如乙烯基)、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>鹵烷基(例如二氟甲基或三氟甲基)、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>羥烷基(例如羥甲基)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>鹵烷氧基(例如二

氟甲氧基或三氟甲氧基)、 $C_1$ - $C_4$ 烷基硫基(例如甲硫基或乙硫基)、 $C_1$ - $C_4$ 烷基亞磺醯基(例如甲基亞磺醯基或乙基亞磺醯基)、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺醯基(例如甲基磺醯基或乙基磺醯基)、 $C_1$ - $C_4$ 烷基羰基(例如甲基羰基或乙基羰基)、 $C_1$ - $C_4$ 烷基羰基氧基(例如甲基羰基氧基)、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基羰基(例如甲氧基羰基)、胺基、甲醯胺基(-CONH<sub>2</sub>)、 $C_1$ - $C_4$ 烷基胺基(例如甲基胺基或乙基胺基)、二-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)胺基(例如二甲基胺基)、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基氧基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基甲基、-[O]<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-R<sup>7</sup>以及一個4-至6-員的飽和或不飽和雜環系環，較佳為含有至少一個環氮原子，其選擇性地被甲基或甲氧基所取代。

於再另一具體例中，R<sup>3</sup>代表一個3-至6-員，較佳為5-至6-員，飽和或不飽和碳環或雜環系環系統，例如環丙基、環戊基、環己基、四氫吡喃基、苯基或吡啶基，該環系統會選擇性地被選自於以下之至少一個取代基(例如獨立為一個、二個、三個或四個取代基，較佳為一個或二個取代基)所取代：氰基、氟、氯、甲基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基及甲氧基。

R<sup>3</sup>之特定的實例包括以任何組合之下列取代基的一者或更多者：



環取代基 $R^*$ 係獨立選自於氟基、鹵素(例如氟或氯)、甲基、甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基。

於本發明之較佳具體例中，

$R^1$ 代表一氫原子；

$R^2$ 代表一基團 $-X-Y-R^3$ ；

$X$ 代表一基團 $-S(O)_n$ 或 $-CHR^4$ 以及 $Y$ 代表一基團 $-CHR^4$ ；

$n$ 為0、1或2；

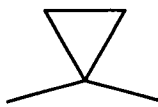
各 $R^4$ 獨立代表一氫原子或甲基；以及

$R^3$ 代表一個5-或6-員的飽和或不飽和碳環或雜環系統，該環系統選擇性地被選自於氟、氯、三氟甲基及甲氧基的至少一個取代基所取代。

於本發明之另一較佳具體例中，

$R^1$ 代表一氫原子；

$R^2$ 代表一基團 $-X-Y-R^3$ ；

$X$ 代表一基團 $-S(O)_n$ 、 $-CHR^4$ 或  以及 $Y$ 代表一鍵

或一基團  $-\text{CHR}^4$ ；

$n$  為 0、1 或 2，較佳為 0；

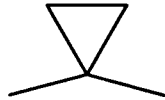
各  $\text{R}^4$  獨立代表一氫原子或甲基，較佳為一氫原子；以及

$\text{R}^3$  代表一個 3-至 6-員的飽和或不飽和碳環或雜環系環系統(較佳為苯基)，該環系統選擇性地被選自於以下的至少一個取代基(較佳獨立為一個或二個取代基)所取代：氟、氯、二氟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基及甲氧基。

於本發明之再另一較佳具體例中，

$\text{R}^1$  代表一氫原子；

$\text{R}^2$  代表基團  $-\text{X}-\text{Y}-\text{R}^3$ ；

$\text{X}$  代表一基團  $-\text{S}(\text{O})_n$ 、 $-\text{NR}^4$ 、 $-\text{CHR}^4$  或  以及  $\text{Y}$  代表一鍵或一基團  $-\text{CHR}^4$ ；

$n$  為 0、1 或 2，較佳為 0；

各  $\text{R}^4$  獨立代表一氫原子或甲基，較佳為一氫原子；以及

$\text{R}^3$  代表一個 3-至 6-員的飽和或不飽和碳環或雜環系環系統(較佳為苯基)，該環系統選擇性地被選自於以下的至少一個取代基(較佳獨立為一個或二個取代基)所取代：氟基、氯、氯、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基及甲氧基。

本發明的化合物之實例包括：

4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮，

6-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

4-羥基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}嗒吡

- 3(2H)-酮，
- 6-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-羥基-6-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-[2-(3-氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-[2-(2-氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-[2-(3,5-二氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-羥基-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}嗒吡-3(2H)-  
酮，
- 4-羥基-6-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-羥基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-(2-環己基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-(2-環丙基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-(2-環戊基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-羥基-6-[2-(4-(甲氧基環己基)乙基)嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-{2-[3-(二氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-苄基-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-羥基-6-(1-苄基環丙基)嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-[2-(5-羥基-6-氧-1,6-二氫嗒吡-3-基)乙基]苯甲脒，
- 6-[2-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

6-[2-(4-氟-3-甲基苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
4-羥基-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}嗒吡-3(2H)-  
酮，  
6-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-[2-(2-氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
4-羥基-6-{2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}-嗒吡-3(2H)-酮，  
6-(4-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-(4-(三氟甲氧基)苯乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-(3-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-[1-(4-氟苯基)環丙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
4-羥基-6-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮，  
4-羥基-6-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮，  
6-((環丙基甲基)(甲基)胺基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-((環己基甲基)(甲基)胺基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-(3-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-(4-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-(環己基甲基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-(4-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-(2-氟-6-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-(2-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-(3-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
6-(2-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

- 6-(4-甲基苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-(3-甲基苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-羥基-6-(3-(三氟甲基)苄基)嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-羥基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-羥基-6-[2-(噁(oxan)-4-基)乙基]嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-[[4-氟苄基)甲基](甲基)胺基]-4-羥基-嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-[2-(2,6-二氟苄基)乙基]-4-羥基-嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-[2-(2-氯-6-氟苄基)乙基]-4-羥基-嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-[[3,5-雙(三氟甲基)苄基]甲基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-(1-苄基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-(環丙基甲基)-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮，
- 4-羥基-6-{1-[4-(三氟甲基)苄基]環丙基}-2,3-二氫嗒吡-3-酮，
- 6-{2-[2-氯-4-(三氟甲基)苄基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮，
- 6-{2-[2-氯-4-(三氟甲基)苄基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮，
- 6-{2-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮，
- 6-{2-[2,4-雙(三氟甲基)苄基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫-嗒吡-3-酮，

6-{2-[3,4-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒  
 吡啶-3-酮，

4-羥基-6-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯乙基)嗒吡啶-3(2H)-酮，  
 3,4-雙(苄基氧基)-6-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙基)嗒  
 吡啶，

4-羥基-6-{2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,3-二  
 氫嗒吡啶-3-酮，

6-{2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二  
 氫嗒吡啶-3-酮，

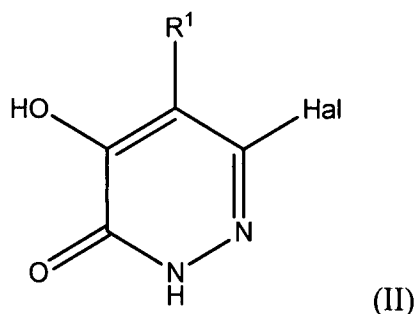
6-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫  
 嗒吡啶-3-酮，

以及其之任一者藥學上可接受的鹽。

應該注意到以上列出的各個化學化合物代表本發明的一  
 特定且獨立的態樣。

本發明進一步提供一種用於製備如上文所定義之式(I)  
 化合物或其之藥學上可接受的鹽之方法，其包含

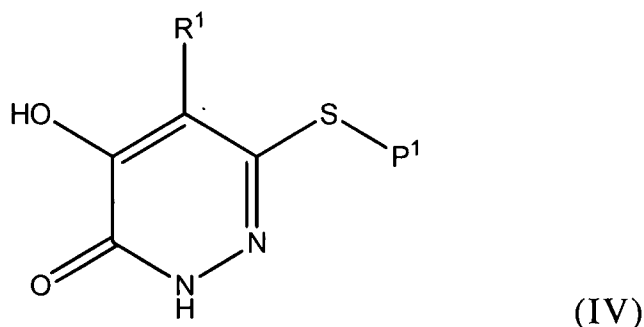
(i) 當X代表一硫原子或當X為一鍵及Y代表一硫原子  
 時，令式(II)的化合物



其中Hal代表一鹵素原子例如氯且R<sup>1</sup>係如式(I)內所定

義的，與式(III)的化合物， $\text{HS}-[\text{Y}]_t-\text{R}^3$ 反應，該處 $t$ 為0或1且 $\text{Y}$ 和 $\text{R}^3$ 係如式(I)內所定義的；或是

(ii) 當 $\text{X}$ 代表 $\text{SO}$ 或當 $\text{X}$ 為一鍵以及 $\text{Y}$ 代表 $\text{SO}$ 時，用一合適的氧化劑來氧化式(IV)的化合物



其中 $\text{P}^1$ 代表一保護基團(例如丙酸甲酯)且 $\text{R}^1$ 係如式(I)內所定義的，接著與式(V)的化合物， $\text{L}^1-[\text{Y}]_w-\text{R}^3$ 反應，該處 $w$ 為0或1， $\text{L}^1$ 代表一離去基(如鹵素)以及 $\text{Y}$ 和 $\text{R}^3$ 係如式(I)內所定義的；或是

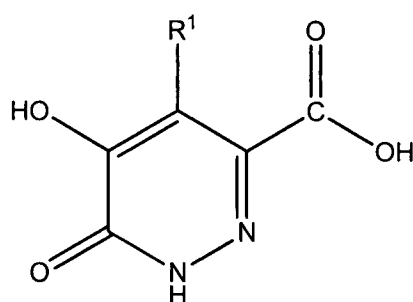
(iii) 當 $\text{X}$ 代表 $\text{SO}_2$ 或當 $\text{X}$ 為一鍵且 $\text{Y}$ 代表 $\text{SO}_2$ 時，用一種合適的氧化劑來氧化如以上的(ii)內所定義之式(IV)的化合物，接著與如以上的(ii)內所定義之式(V)的化合物反應；或是

(iv) 當 $\text{X}$ 代表一氧原子或當 $\text{X}$ 為一鍵且 $\text{Y}$ 代表一氧原子時，令如以上的(i)內所定義之式(II)的化合物與式(VI)的化合物， $\text{HO}-[\text{Y}]_z-\text{R}^3$ 反應，該處 $z$ 為0或1以及 $\text{Y}$ 和 $\text{R}^3$ 係如式(I)內所定義的；或是

(v) 當 $\text{X}$ 代表 $\text{C}(\text{O})$ 或當 $\text{X}$ 為一鍵以及 $\text{Y}$ 代表 $\text{C}(\text{O})$ 時，令如以上的(i)內所定義之式(II)的化合物與二氧化碳反應，接著添加一活化劑以及與式(Va)的化合物， $\text{M}-[\text{Y}]_w-\text{R}^3$ 反應，

該處M為Li或MgR<sup>20</sup>，R<sup>20</sup>代表一鹵素原子以及w、Y和R<sup>3</sup>係如以上的(ii)內之式(V)所定義的；或是

(vi) 當X代表-C(O)NR<sup>4</sup>或當X為一鍵且Y代表-C(O)NR<sup>4</sup>時，令式(VII)的化合物



(VII)

其中R<sup>1</sup>係如式(I)內所定義的，與式(VIII)的化合物，R<sup>4</sup>HN-[Y]<sub>g</sub>-R<sup>3</sup>反應，該處g為0或1以及Y、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>係如式(I)內所定義的；或是

(vii) 當X代表-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>或當X為一鍵以及Y代表-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>時，令如以上的(i)內所定義之式(II)的化合物與二氧化硫反應，接著添加一種氧化氯化劑以及接而與如以上的(vi)內所定義之式(VIII)的化合物反應；或是

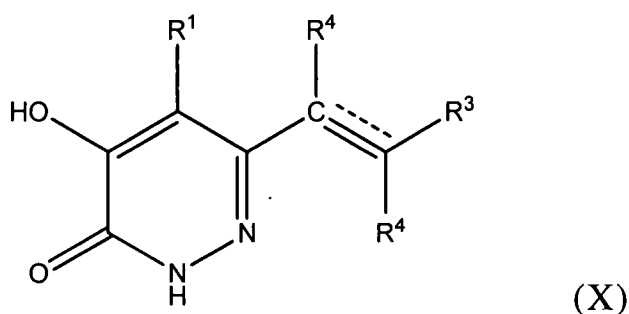
(viii) 當X代表-NR<sup>4</sup>或當X為一鍵以及Y代表-NR<sup>4</sup>時，令如以上的(i)內所定義之式(II)的化合物與如以上的(vi)內所定義之式(VIII)的化合物反應；或是

(ix) 當X代表-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-或當X為一鍵以及Y代表-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-以及R<sup>4</sup>與R<sup>5</sup>獨立代表一個C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基時，令如以上的(i)內所定義之式(II)的化合物與式(IX)的化合物，L<sup>2</sup>-CR<sup>4'</sup>R<sup>5'</sup>[Y]<sub>h</sub>-R<sup>3</sup>反應，該處h為0或1，L<sup>2</sup>代表一離去基(如鹵素)，R<sup>4'</sup>與R<sup>5'</sup>獨立代表一個C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基以及Y和R<sup>3</sup>係如式(I)內所定義的；

或是

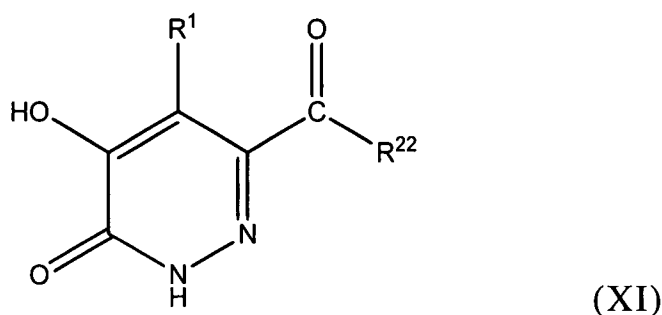
(x) 當X代表 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 或當X為一鍵以及Y代表 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 以及 $\text{R}^4$ 與 $\text{R}^5$ 獨立代表一個氫原子或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基，但是不能同時都代表 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基時，令如以上的(i)內所定義之式(II)的化合物與式(IXa)的化合物， $\text{R}^4\text{C}(\text{O})-[\text{Y}]_h-\text{R}^3$ 反應，其中h、Y和 $\text{R}^3$ 係如以上的(ix)內之式(IX)內所定義的以及 $\text{R}^4$ 係如以上的式(I)內所定義的，接著氫化反應；或是

(xi) 當X及Y各自代表 $-\text{CHR}^4$ 時，氫化式(X)的化合物



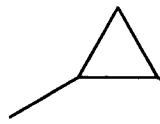
其中 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^4$ 係如式(I)內所定義的；或是

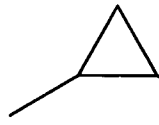
(xii) 當X代表 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 或當X為一鍵以及Y代表 $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 以及 $\text{R}^5$ 為 $=\text{CH}$ 時，令式(XI)的化合物

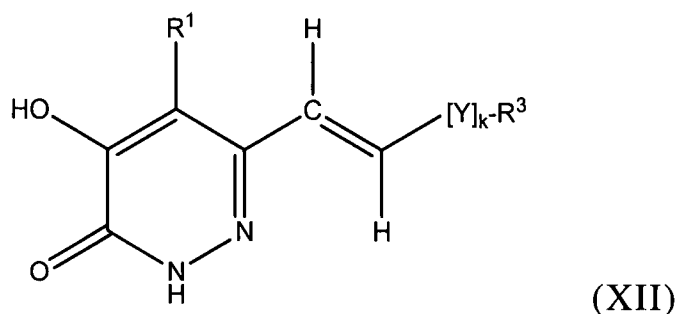


其中 $\text{R}^{22}$ 代表一氫原子或是 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基且 $\text{R}^1$ 係如式(I)內所定義的，與式(IXb)的化合物， $\text{R}^{24}-\text{CH}(\text{R}^{26})-[\text{Y}]_h-\text{R}^3$ 反應，其中 $\text{R}^{24}$ 代表一磷酸酯部份(例如  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$ ，該處R為一

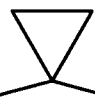
烷基例如乙基， $R^{26}$ 代表一氫原子或是 $C_1$ - $C_6$ 烷基且h、Y和 $R^3$ 係如以上的(ix)內之式(IX)內所定義的；或是

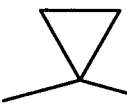
(xiii) 當X代表一基團  時或是當X為一鍵以

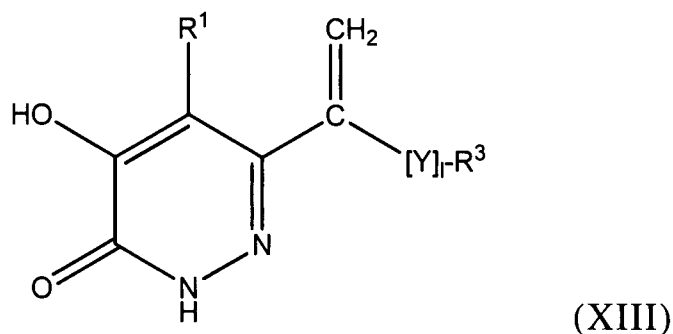
及Y代表一基團  時，令式(XII)的化合物



該處k為0或1以及Y、 $R^1$ 和 $R^3$ 係如式(I)內所定義的，與二碘甲烷及鋅-銅對(zinc-copper couple)反應；或是

(xiv) 當X代表一基團  時或是當X為一鍵以及Y

代表一基團  時，令式(XIII)的化合物



該處l為0或1以及Y、 $R^1$ 和 $R^3$ 係如式(I)內所定義的，與二碘甲烷及鋅-銅對反應；

以及之後選擇性進行下列程序的一者或更多者：

- 將一種式(I)的化合物轉化成為另一種式(I)的化合物
- 移去任何保護基團
- 形成藥學上可接受的鹽。

方法(i)可以方便地於一種有機溶劑，例如甲苯內，於鈀催化劑，例如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) ( $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ )，及一種有機磷化合物，例如4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(xanthene)(Xantphos)的存在下進行。

方法(ii)和(iii)可以方便地使用合適量的氧化劑例如間氯過氧苯甲酸，於一種有機溶劑，例如二氯甲烷內進行。

方法(iv)可以方便地在升高的溫度(例如 $30^\circ\text{C}$ 至 $150^\circ\text{C}$ )下，於碘化銅(I)催化劑的存在下，於有機溶劑，例如甲苯內進行。

方法的第一個步驟(v)可以方便地於一試劑，例如丁基鋰的存在下，在低溫(例如 $-78^\circ\text{C}$ )下，於有機溶劑，例如二乙基醚內進行。一種合適於第二個步驟內使用的活化劑會是一種商業上可得的化合物例如*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽，例如來自Sigma-Aldrich公司，以形成一種‘Weinreb 醯胺 (Weinreb amide)’，其接而與式(Va)的化合物反應以形成適當的式(I)化合物。

方法(vi)可以方便地使用一種合適的醯胺耦合試劑於一種有機溶劑內進行。各種各樣的醯胺耦合試劑為本技藝中已知的，例如二環己碳二亞胺(DCC)、二異丙碳二亞胺(DIC)、*O*-(苯并三唑-1-基三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六

氟磷酸酯(HBTU)以及O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟硼酸酯(TBTU)。

方法的第一個步驟(vii)可以方便地於一試劑，例如氯化異丁鎂的存在下，在低溫(例如-78°C)下，於一種有機溶劑，例如二乙基醚內進行。一種合適於第二個步驟內使用的氧化氯化劑會是硫醯氯以及與式(VIII)的化合物之後續的反應可以依照本技藝中已知的磺醯胺耦合程序來進行。

方法(viii)中的胺化反應可以方便地於(1)鈀催化劑，例如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) ( $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ )，(2)一種鹼如第三丁氧基鈉以及(3)一種有機磷化合物例如4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(Xantphos)的存在下，於一種有機溶劑，例如甲苯內進行。

方法(ix)和(x)可以方便地於一試劑，例如丁基鋰的存在下，在低溫(例如-78°C)下，於一種有機溶劑，例如二乙基醚內進行。

方法(x)中和方法(xi)中的氫化反應可以根據本技藝中已知的技術來進行，例如視需要於酸催化的條件下，使用氫氣和碳上的鈀催化劑於一種有機溶劑的存在下，例如乙醇，來進行。

方法(xii)係類似於霍納-瓦茲沃斯-艾蒙士(Horner-Wadsworth-Emmons)反應，如同，舉例而言，由Wadsworth, W. *Org. React.* 1977, 25, 73而知的。進行此類型的反應之合適的反應條件為本技藝中已知的。

方法及(xiii)和(xiv)係類似於烯烴類之西蒙斯-史密斯

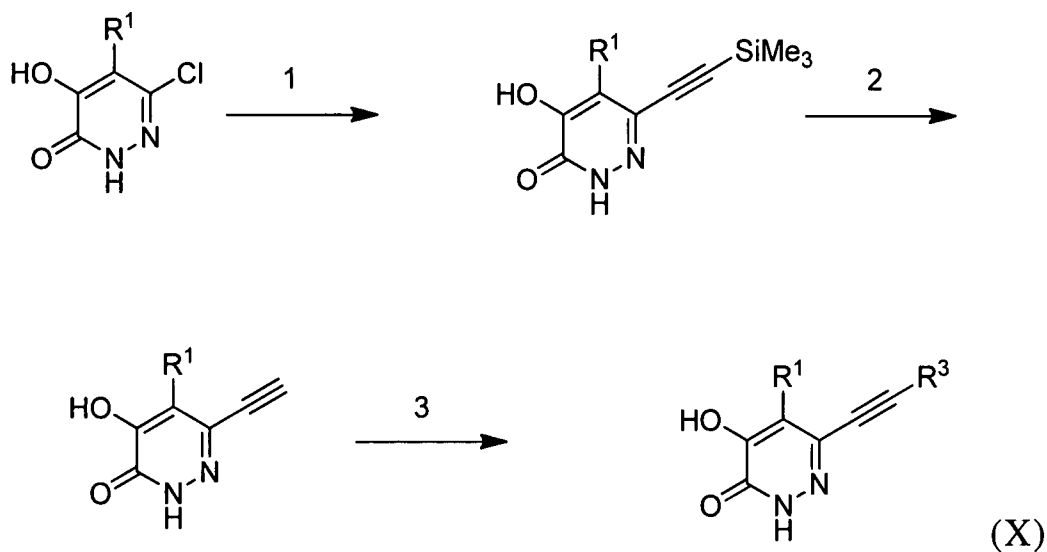
(Simmons-Smith)環丙烷化反應，舉例而言，如同Howard H. Simmons, Ronald D. Smith (1959) "A New Synthesis of Cyclopropanes" *J. Am. Chem. Soc.* 81 (16): 4256–4264所說明的。

式(IV)的化合物，其中 $P^1$ 代表一保護基團例如 $CH_2CH_2C(O)OCH_3$ ，可以經由令如以上所定義之式(II)的化合物與3-磺醯基丙酸甲酯反應來製備。

式(VII)的化合物可以經由於一試劑，例如丁基鋰的存在下，在低溫(例如 $-78^\circ C$ )下，於一種有機溶劑，例如二乙基醚內，令如以上所定義之式(II)的化合物與二氧化碳反應來製備。

式(X)的化合物，其中該 $CR^4$ 基團由碳-碳雙鍵所連結，可以經由類似於以上的方法(xii)之方法來製備。

式(X)的化合物，其中該 $CR^4$ 基團由碳-碳參鍵所連結，各個 $R^4$ 代表一氫原子且 $R^3$ 代表一經選擇性取代的雜環系統，可以依據下列反應途徑(X)來製備：

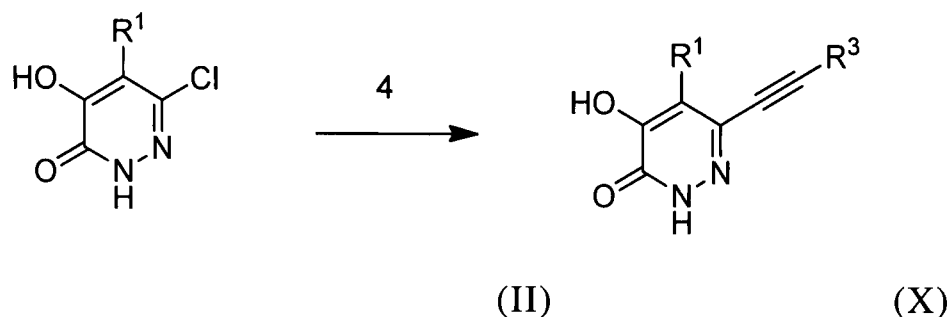


步驟1係於一種有機溶劑內，藉由嗒咁化合物(其中 $R^1$ 係如上文所定義的)與乙炔基三甲基矽烷例如四氫呔喃，反應而進行。

步驟2係於一種極性溶劑，例如甲醇內使用碳酸鉀而進行。

步驟3係於碘化銅(I)與一種合適的鈀催化劑的存在下，使用一種式 $R^3$ -Br的化合物來進行，該處 $R^3$ 代表如上文所定義之經選擇性取代的雜環系統。

式(X)的化合物，其中該 $CR^4$ 基團由碳-碳參鍵所連結，各個 $R^4$ 代表一氫原子且 $R^3$ 代表一經選擇性取代的碳環系環系統，可以依據下列反應途徑來製備：



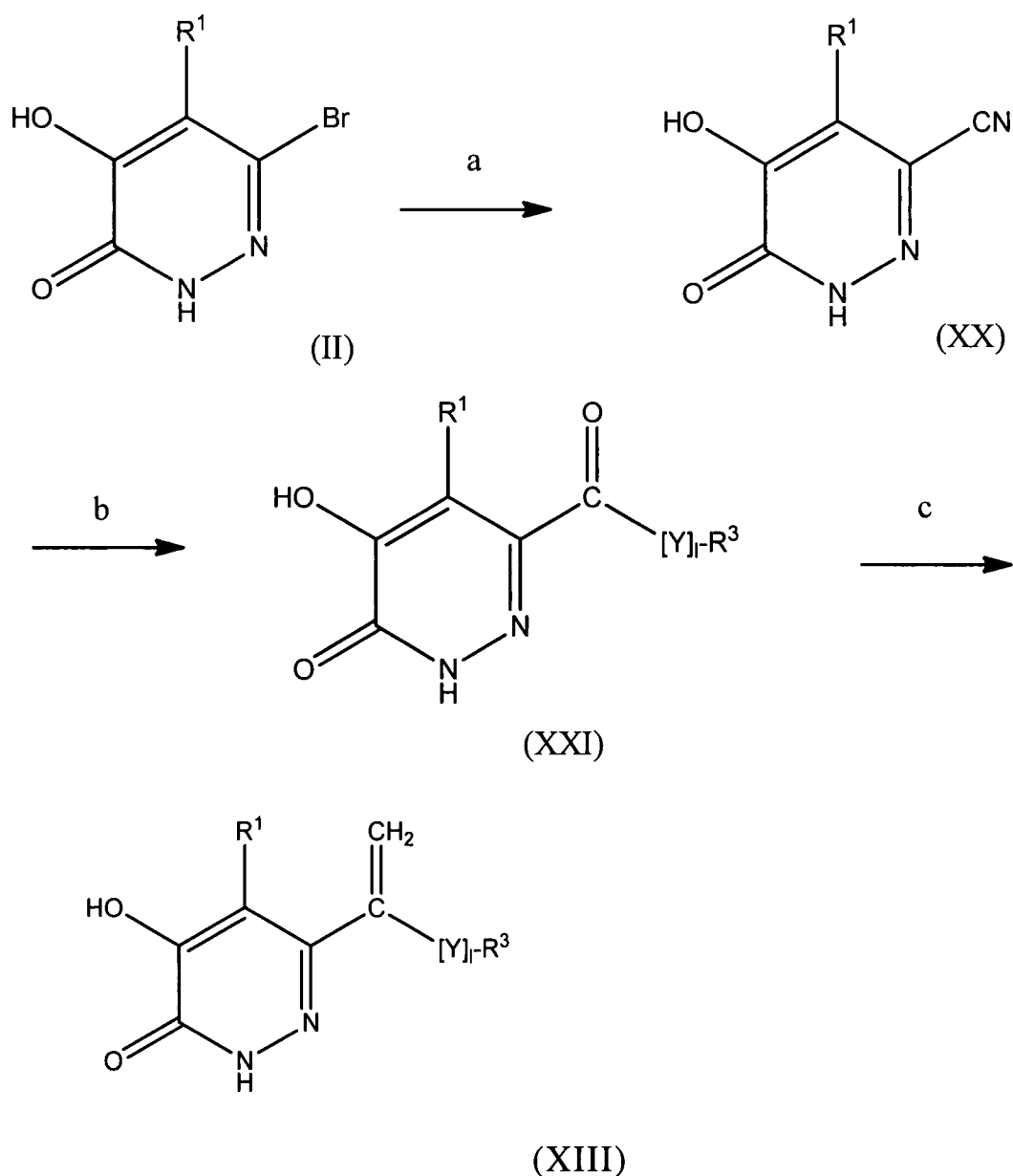
步驟4係藉由於碘化銅(I)與一種合適的鈀催化劑的存在下使如上文所定義之式(II)的化合物與式 $HC\equiv C-R^3$ 的化合物，該處 $R^3$ 代表如上文所定義之選擇性取代的碳環系環系統，反應來進行。

式(XI)的化合物可以經由於一試劑，例如丁基鋰的存在下，在低溫(例如 $-78^\circ C$ )下，於一種有機溶劑，例如二乙基醚，內令如以上所定義之式(II)的化合物與二甲基甲醯胺反應來製備，選擇性地接著烷基化反應。

式(XII)的化合物可以經由類似於製備式(X)的化合物

所使用的該等方法之方法來製備。

式(XIII)的化合物可以依據下列反應途徑來製備：



步驟a係使用，舉例而言，氰化銅來進行。式(II)的化合物係如上文所定義的。

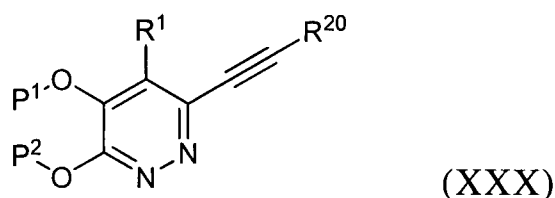
步驟b係使用一種式  $R^3-[Y]_l-MgBr$  之格任亞試劑 (Grignard reagent) 來進行，該處  $l$ 、 $Y$  和  $R^3$  係如式(XIII)內所定義的。

步驟c係使用泰伯試劑(Tebbe reagent)溶液(雙(環戊二

烯基)- $\mu$ -氯-(二甲基鋁)- $\mu$ -亞甲鈦)來進行。

式(II)、(III)、(V)、(Va)、(VI)、(VIII)、(IX)、(IXa)以及(IXb)的化合物為商業上可得的，為文獻中已知的或是可以使用已知的技術予以製備。

本發明進一步提供某些新穎的中間物，例如式(XXX)的中間物，



其中 $P^1$ 和 $P^2$ 各別獨立代表一保護基團(例如苄基)， $R^{20}$ 代表一氫原子或離去基(例如三甲基矽烷， $Si(CH_3)_3$ )以及 $R^1$ 係如以上式(I)內所定義的。

熟悉此藝者會領會到本發明的方法中，試劑內的某些官能基，諸如酚、羥基或胺基，可能需要由保護基團來保護。因而，式(I)的化合物之製備可以涉及，在適當的階段，一或多個保護基團之移去。

官能基之保護及去保護係說明於由J.W.F. McOmie編輯的，'Protective Groups in Organic Chemistry'，Plenum Press (1973)以及'Protective Groups in Organic Synthesis'，第3版，T.W. Greene和P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)之中。

以上之式(I)的化合物可轉化成其之藥學上可接受的鹽類，較佳為酸加成鹽例如鹽酸鹽、溴酸鹽、苯磺酸鹽(苯磺酸鹽(besylate))、糖精(例如單糖精(monosaccharin))、三氟

醋酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、丙酮酸鹽、琥珀酸鹽、戊酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、丙二酸鹽、草酸鹽、1-羥基-2-萘甲酸鹽(napthoate)(昔萘酸鹽(xinafoate))、甲磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。

於本發明的一種態樣中，式(I)的化合物可以帶有一種或更多種放射性標誌。此等放射性標誌可以透過於式(I)的化合物之合成中使用含有放射性標誌試劑來導入，或是可以透過將式(I)的化合物耦合至能夠結合至放射性的金屬原子之螯合部份而導入。化合物之此等放射性標誌的版本可以使用，舉例而言，於診斷造影的研究。

式(I)的化合物和其等之鹽類可以處於水合物或溶劑合物的形式，其等構成本發明的一種態樣。此等溶劑合物可以用常見的有機溶劑來形成，常見的有機溶劑包括，但不限於，醇類溶劑，例如甲醇、乙醇或異丙醇。

式(I)的化合物可以以立體異構物形式存在。會了解到本發明含括式(I)的化合物與其之混合物之所有的幾何異構物和光學異構物(包括構型異構物(atropisomers))，含括外消旋物。互變異構物與其之混合物之用途亦構成本發明的一種態樣。鏡相異構上純的形式為特別希望的。

式(I)的化合物和其等之藥學上可接受的鹽類具有作為藥物之活性，尤其為作為D-胺基酸氧化酶酵素(DAAO)抑制劑之活性，以及因而可使用於治療精神分裂症和其他的精神性障礙(例如，精神性障礙、精神病)、失智症和其他的認

知障礙、焦慮症(例如，廣泛性焦慮症)、情緒性障礙(例如，憂鬱症、嚴重憂鬱症、雙極性障礙(bipolar disorders)包括第一型雙極性障礙與第二型雙極性障礙、雙極性躁狂、雙極性憂鬱)、睡眠障礙、通常於嬰兒期、兒童期或青春期末次診斷出之障礙(disorders usually first diagnosed in infancy, childhood, or adolescence) (例如，注意力不足障礙與破壞性行為障礙)、疼痛(例如，神經病變性疼痛)及神經退化性障礙(例如，帕金森氏症(Parkinson's)或阿茲海默症(Alzheimer's disease))。

因而，本發明提供如上文所定義之式(I)化合物或其之藥學上可接受的鹽，供用於療法，特別為用於連結至DAAO酵素活性的發展或症狀之病況的治療。

本發明亦提供如上文所定義之式(I)化合物或其之藥學上可接受的鹽，用於製備藥物之用途，該藥物供用於治療連結至DAAO酵素活性的發展或症狀之病況。

於本說明書的內文中，術語"療法"亦包括"預防"，除非有相反的特定指示。術語"治療的"以及"治療上"應該相應地理解。

預期到預防為特別地相關於已經罹患討論中的障礙或病況之先前的發作的人，或是否則被認為處於討論中的障礙或病況之增加的風險的人之治療。處於發展出特定的障礙或病況之風險的人一般而言包括具有該障礙或病況之家族史的該等，或是已經藉由基因測試或篩選而辨識出為特別易發展出該障礙或病況的該等或是處於一障礙之前驅性

階段的該等。

尤其，本發明的化合物(包括藥學上可接受的鹽類)可使用於治療精神分裂症、類精神分裂型(schizophreniform)障礙或情感性精神分裂症(schizoaffective disorders) (例如聲音或幻覺)、認知障礙(例如失智症與學習困難)以及疼痛(例如神經病變性疼痛)之正性症狀。

本發明亦提供一種治療與以下有關聯的至少一症狀或病況的方法，精神分裂症、類精神分裂型障礙、情感性精神分裂症和其他的精神性障礙(例如精神性障礙、精神病)、失智症和其他的認知障礙、焦慮症(例如，廣泛性焦慮症)、情緒性障礙(例如，憂鬱症、嚴重憂鬱症、雙極性障礙包括第一型雙極性障礙與第二型雙極性障礙、雙極性躁狂、雙極性憂鬱)、睡眠障礙、通常於嬰兒期、兒童期或青春期末次診斷出之障礙(例如，注意力不足障礙、自閉症系列障礙(autistic spectrum disorders)與破壞性行為障礙)、疼痛(例如，神經病變性疼痛)及神經退化性障礙(例如，帕金森氏症或阿茲海默症)，該方法包含投藥如上文所定義之治療有效量的式(I)化合物或其之藥學上可接受的鹽至需要其之病人體內。

此等症狀或病況包括，但不限於，焦慮、激躁、敵意、飲食性障礙(eating disorders)、情感性症狀、情緒性症狀、通常與精神病和神經退化性障礙關聯的負性和正性精神性疾病之症狀。

關於以上提及的治療用途，投藥的劑量當然將隨著所

使用的化合物、投藥的模式、希望的治療以及所顯示的障礙而變化。舉例而言，設若為吸入，本發明之化合物的每日劑量可以於由每公斤體重0.05微克( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )至每公斤體重100微克( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )的範圍內。任擇地，設若化合物係口服投藥時，則本發明之化合物的每日劑量可位於自每公斤體重0.01微克( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )至每公斤體重100毫克( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )之範圍內。

式(I)的化合物及其之藥學上可接受的鹽可單獨使用，但是一般將以一種藥學組成物的形式投藥，其中式(I)的化合物/鹽(活性成份)係聯合一種藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。

本發明因而進一步提供一種藥學組成物，其包含一種如上文所定義之式(I)的化合物或其之藥學上可接受的鹽，結合一藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。

本發明再進一步提供一種用於製備本發明之藥學組成物之方法，其包含混合一種如上文所定義之式(I)的化合物或其之藥學上可接受的鹽與一藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。

用於選擇與製備適宜的藥學調配物之習用程序，係述於，例如 "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988之中。

本發明的藥學組成物可以使用之藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑為藥學調配物的領域中慣常使用的該等，以及包括，但不限於，糖、糖醇、澱粉、離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白質，例如人類血清

白蛋白、緩衝物質，例如磷酸鹽、甘油、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質，例如硫酸魚精蛋白(protamine sulphate)、磷酸氫二鈉、磷酸氫二鉀、氯化鈉、鋅鹽、矽酸膠、三矽酸鎂、聚乙烯氫吡咯酮、纖維素為主的物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

本發明之藥學組成物可口服地、非經腸地、經由吸入噴霧、直腸地、鼻地、頰地、陰道地或是經由植入的儲器來投藥。口服投藥為較佳的。本發明之藥學組成物可以含有任何慣常的無毒的藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。當本文中使用的術語非經腸時係包括皮下的、皮內的、靜脈內的、肌肉內的、動脈內的、滑膜內的、胸骨內的、囊內的、損傷內的以及顱內的注射液或輸液技術。

該藥學組成物可以處於滅菌的可注射製劑之形式，舉例而言，如同一種滅菌的可注射含水的或油質的懸浮液。懸浮液可以根據本技藝中已知的技術使用合適的分散劑或潤濕劑(例如，舉例而言，吐溫(Tween)80)和懸浮劑來調配。滅菌的可注射的製劑亦可以為一種配於無毒的非經腸可接受的稀釋劑或溶劑內之滅菌的可注射溶液或懸浮液，舉例而言，如同一種配於1,3-丁二醇內之溶液。在可以使用之可接受的稀釋劑與溶劑之中為甘露糖醇、水、林格氏溶液以及等張的氯化鈉溶液。此外，滅菌的、不揮發油為慣常使用作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可以使用包括合成的

單或二甘油酯之任何的溫和不揮發油。脂肪酸，例如油酸和其之甘油酯衍生物於可注射物之製備為有用的，如同為天然的藥學上可接受的油，例如橄欖油或蓖麻油，尤其為其等之聚氧乙烯版本。此等油的溶液或懸浮液亦可以含有長鏈的醇稀釋劑或分散劑，例如於Ph. Helv.之內描述的醇稀釋劑或分散劑或是相似的醇類。

本發明之藥學組成物可以以任何口服可接受的劑量形式予以口服投藥，口服可接受的劑量形式包括，但不限於，膠囊、錠劑、粉末、顆粒，以及含水的懸浮液和溶液。此等劑量形式係根據藥學調配物技藝中熟知的技術予以製備。於口服使用的錠劑之情況中，普遍使用的載劑包括乳糖與玉米澱粉。典型地也添加潤滑劑，例如硬脂酸鎂。在膠囊形式之口服投藥方面，有用的稀釋劑包括乳糖和乾燥的玉米澱粉。當口服投藥含水的懸浮液時，活性成份係組合以乳化劑和懸浮劑。設若希望，可以添加某些甜味劑及/或調味劑及/或著色劑。

本發明之藥學組成物亦可以以栓劑的形式投藥用於直腸投藥。此等組成物可以藉由混合活性成份與合適的非刺激性賦形劑來製備，該非刺激性賦形劑在室溫下為固體的但是於直腸的溫度為液體的以及因而於直腸會融化以釋放該活性成份。此等材料包括，但不限於，可可脂、蜂蠟以及聚乙二醇。

本發明之藥學組成物可以藉由鼻氣溶膠或吸入來投藥。此等組成物係根據藥學調配物技藝中熟知的技術予以

製備以及可以使用苯醇或其他合適的防腐劑、吸收促進劑來提升生體可用率，氟碳化物，及/或本技藝中已知的其他溶解劑或分散劑而製備為配於食鹽水內之溶液。

取決於投藥的模式，藥學組成物合宜地會包含由0.05至99 %w (以重量百分比計)，更合宜地由0.05至80 %w，還更合宜地由0.10至70 %w，以及甚至更合宜地由0.10至50 %w，的活性成分，全部以重量百分比計係以總組成物為基準。

本發明的化合物(亦即，式(I)的化合物及其之藥學上可接受的鹽)也可以與使用於治療以上的病況之其他的化合物結合及/或與絲胺酸一起投藥。

本發明因而進一步有關於組合療法，其中本發明的化合物或是包含本發明的化合物之藥學組成物或調配物，係與另外的治療劑或試劑及/或與絲胺酸一起投藥，用於治療先前指明的病況之一者或是更多者。此等治療劑可以選自下列：

(i) 抗憂鬱劑例如，舉例而言，阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、安非他酮(bupropion)、西酞普蘭(citalopram)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多塞平度洛西汀(doxepin duloxetine)、艾扎索南(elzasonan)、依地普崙(escitalopram)、氟伏沙明(flvoxamine)、氟西汀(fluxetine)、吉哌隆(gepirone)、丙咪嗪(imipramine)、伊沙匹隆(ipsapirone)、馬普替林(maprotiline)、去甲替林

(nortriptyline)、奈法唑酮(nefazodone)、帕羅西汀(paroxetine)、苯乙肼(phenelzine)、普羅替林(protriptyline)、瑞波西汀(reboxetine)、羅普佐坦(robaizotan)、舍曲林(sertraline)、諾美婷(sibutramine)、硫尼索西汀(thionisoxetine)、反苯環丙胺(tranlycypromaine)、曲唑酮(trazodone)、三甲丙咪嗪(trimipramine)、文拉法辛(venlafaxine), 以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物；

(ii) 非典型抗精神病藥物包括，舉例而言，奎硫平(quetiapine) 以及其之藥學活性異構物及/或代謝物；

(iii) 抗精神病藥物包括，舉例而言，阿米舒必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、苯西舒西帝(benzisoxidil)、畢非普羅諾克斯(bifeprunox)、卡馬氮吡(carbamazepine)、氯氮平、氯丙嗪(chlorpromazine)、但苯氮平(debenzapine)、雙丙戊酸(divalproex)、度洛西汀(duloxetine)、艾司佐匹克隆(eszopiclone)、氟哌啶醇(haloperidol)、伊潘立酮(iloperidone)、拉莫三嗪(lamotrigine)、洛沙平(loxapine)、美索達嗪(mesoridazine)、奧氮平、帕潘立酮(paliperidone)、哌拉平(perlapine)、奮乃靜(perphenazine)、啡噻吡(phenothiazine)、苯基丁基哌啶(phenylbutylpiperidine)、哌迷清(pimozide)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、理思必妥(risperidone)、舍吲啉(sertindole)、舒必利(sulpiride)、舒普羅酮(suproclone)、舒立克隆(suriclone)、甲硫達嗪

(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、曲美托嗪(trimetozine)、丙戊酸鹽(valproate)、丙戊酸(valproic acid)、佐匹克隆(zopiclone)、佐替平(zotepine)、齊拉西酮(ziprasidone), 以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物;

(iv) 抗焦慮劑包括, 舉例而言, 阿奈螺酮(alnespirone)、阿扎哌隆(azapirones)、苯并二氮吡(benzodiazepines)、巴比妥酸鹽, 以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物。例示性抗焦慮劑包括、阿地那唑(adinazolam)、阿普唑侖(alprazolam)、巴勒西洋(balezepam)、苯他西洋(bentazepam)、溴西洋(bromazepam)、伯替唑他(brotizolam)、丁螺環酮(buspirone)、氯硝西洋(clonazepam)、氯拉卓酸(clorazepate)、氯氮卓(chlordiazepoxide)、環丙西洋(cyprazepam)、地西洋(diazepam)、苯海拉明(diphenhydramine)、艾司唑侖(estazolam)、非諾班(fenobam)、氟硝西洋(flunitrazepam)、氟西洋(flurazepam)、磷西洋(fosazepam)、勞拉西洋(lorazepam)、氯甲西洋(lormetazepam)、甲丙氨酯(meprobamate)、咪達唑侖(midazolam)、硝西洋(nitrazepam)、奧沙西洋(oxazepam)、普拉西洋(prazepam)、夸西洋(quazepam)、瑞氣西洋(reclazepam)、曲卡唑酯(tracazolate)、曲匹洋(trepipam)、替馬西洋(temazepam)、三唑他(triazolam)、烏達西洋(uldazepam)與唑拉西洋(zolazepam); 以及其等之均等物與

藥學活性異構物及/或代謝物；

(v) 抗痙攣劑包括，舉例而言，卡馬氮呼(carbamazepine)、丙戊酸鹽、拉莫三嗪，與加巴噴汀(gabapentin)；以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物；

(vi) 阿茲海默症療法包括，舉例而言，多奈派齊(donepezil)、美金胺(memantine)、他克林(tacrine)，以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物；

(vii) 帕金森氏症(Parkinson's)療法包括，舉例而言，丙炔苯并胺(deprenyl)、左旋多巴(L-dopa)、力必平(Requip)、米拉帕(Mirapex)、MAOB抑制劑譬如塞利吉林(selegine)和雷沙吉蘭(rasagiline)、comP抑制劑譬如答是美(Tasmar)、A-2抑制劑、多巴胺再吸收抑制劑、NMDA拮抗劑、菸鹼促效劑，以及多巴胺促效劑與神經元型一氧化氮合成酶，以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物；

(viii) 偏頭痛療法包括，舉例而言，阿莫曲坦(almotriptan)、金剛胺(amantadine)、溴克亭(bromocriptine)、布他比妥(butalbital)、卡麥角林(cabergoline)、氯醛比林(dichloralphenazone)、依立曲坦(eltriptan)、福伐曲坦(frovatriptan)、稠環乙脲(lisuride)、那拉曲坦(naratriptan)、培高利特( pergolide)、普拉克索(pramipexole)、利扎曲普坦(rizatriptan)、羅匹尼羅(ropinirole)、舒馬普坦(sumatriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)，及佐米曲普坦(zomitriptan)，以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物；

(ix) 中風療法包括，舉例而言，阿昔單抗(abciximab)、活化酵素(activase)、NXY-059、胞磷膽鹼(citicoline)、克羅班寧停(crobenetine)、去氫普酶(desmoteplase)、瑞吡諾坦(repinotan)、曲索羅地(traxoprodil)，以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物；

(x) 尿失禁療法包括，舉例而言，達非那新(darafenacin)、福來威克斯(falvoxate)、奧昔布寧(oxybutynin)、丙哌維林(propiverine)、羅巴佐坦(robalzotan)、索非那新(solifenacin)，及托特羅定(tolterodine)，以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物；

(xi) 神經病變性疼痛療法包括，舉例而言，加巴噴汀、lidoderm，及普瑞巴林(pregablin)，以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物；

(xii) 疼痛受器的疼痛(nociceptive pain)療法包括，舉例而言，塞來昔布(celecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、羅美昔布(lumiracoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、戊地昔布(valdecoxib)、雙氯酚酸(diclofenac)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)，及撲熱息痛(paracetamol)，以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物；

(xiii) 失眠症療法包括，舉例而言，阿洛巴比妥(allobarbital)、阿洛米特(alonimid)、異戊巴比妥(amobarbital)、苯佐他明(benzoctamine)、布塔巴比妥(butabarbital)、卡普脲(capuride)、氯醛(chloral)、氯哌酮

(cloperidone)、氯乙双酯(clorethate)、代克拉莫(dexclamol)、乙氯維諾(ethchlorvynol)、依托咪酯(etomidate)、格魯米特(glutethimide)、哈拉西洋(halazepam)、羥吡(hydroxyzine)、甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑激素、甲基巴比特魯(mephobarbital)、甲苯喹唑酮(methaqualone)、咪達氟(midaflur)、尼索氮酯(nisobamate)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、丙泊酚(propofol)、咯來米特(roletamide)、三氯福司(triclofos)、司可巴比妥(secobarbital)、扎萊普隆(zaleplon)，及左沛眠(Zolpidem)，以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物；

(xiv) 情緒穩定劑包括，舉例而言，卡馬氮呼、雙丙戊酸、加巴噴汀、拉莫三嗪、鋰、奧氮平、奎硫平、丙戊酸鹽、丙戊酸，及維拉帕米(verapamil)，以及其等之均等物與藥學活性異構物及/或代謝物；

(xv) 5HT1B配位子例如，舉例而言，於WO 99/05134及WO 02/08212中揭示的化合物；

(xvi) mGluR2促效劑；

(xvii)  $\alpha 7$  菸鹼促效劑，例如，舉例而言，於WO 96/006098、WO 97/030998、WO 99/003859、WO 00/042044、WO 01/029034、WO 01/60821、WO 01/36417、WO 02/096912、WO 03/087102、WO 03/087103、WO 03/087104、WO 2004/016617、WO 2004/016616，以及WO 2004/019947中揭示的化合物；

(xviii) 趨化素(chemokine)受體CCR1抑制劑；以及

(xix)  $\delta$ 類鴉片促效劑例如，舉例而言，於WO 97/23466與WO 02/094794中揭示的化合物。

此等組合產物使用在本文中說明的劑量範圍內之本發明的化合物以及認可的劑量範圍之內及/或劑量的其他藥學活性劑，例如出版參考文獻中說明的。

於進一步的態樣中本發明提供一種如上文所定義之式(I)的化合物或其之藥學上可接受的鹽以及一種或更多種選自於以下的製劑之組合(舉例而言供用於治療精神分裂症、認知障礙或疼痛)：卡馬氮呼、奧氮平、奎硫平、維拉帕米、拉莫三嗪、奧卡西平(oxcarbazepine)、理思必妥、阿立哌唑、齊拉西酮和鋰。

本發明亦提供一種藥學產品，其包含以組合方式之第一種活性成份的製劑，該第一種活性成份為一種如上文所定義之式(I)的化合物或其之藥學上可接受的鹽，以及第二種活性成份的製劑，該第二種活性成份為卡馬氮呼、奧氮平、奎硫平、維拉帕米、拉莫三嗪、奧卡西平、理思必妥、阿立哌唑、齊拉西酮或鋰，用於同時的、連續的或分開的使用於療法。

於另一種態樣中，本發明提供一種套組，其包含包含第一種活性成份的製劑，該第一種活性成份為一種如上文所定義之式(I)的化合物或其之藥學上可接受的鹽，和第二種活性成份的製劑，該第二種活性成份為卡馬氮呼、奧氮平、奎硫平、維拉帕米、拉莫三嗪、奧卡西平、理思必妥、

阿立哌唑、齊拉西酮或鋰，以及用於同時的、連續的或分開的投藥該製劑至需要其之病人體內的用法說明。

### 【實施方式】

本發明現在將參考下列的例示性實施例來進一步解釋。

使用來合成本發明的化合物之方法係藉由在下方的一般途徑來闡明以及之後的製備實施例。使用來製備此等化合物的起始材料和試劑可得自於商業上的供應者。此等一般途徑僅僅為作例證的方法，本發明的化合物可以透過此等一般途徑來合成，以及可以進行此等途徑之各種各樣的修飾且經參考此揭示將啟發熟悉此藝者。

核磁共振(NMR)光譜係於400MHz記錄；以百萬分點來記述化學位移( $\delta$ )。使用安裝5mm BBFO探針或DUL探針之Bruker 400 Avance儀器來記錄光譜。儀器的係由Bruker TopSpin 2.1軟體控制，除非另有說明。

評估純度係使用具有寬量程的波長，通常為220-450nm，之UV(光二極體陣列)檢測器之UPLC，使用一種配備有Acquity UPLC BEH 或HSS C18管柱(2.1mm id x 50mm長)的Waters Acquity UPLC系統於50或60°C操作。移動相典型地由混合以含0.05%甲酸或0.025%氨的水之乙腈或甲醇所組成。

質譜係以使用大氣壓力離子化之Waters SQD單四極質譜儀來記錄，除非另有說明。

化合物係使用於矽石或氧化鋁上之正相層析法，或是

經由使用 Biotage 或 Isolute KPNH 卡匣、SCX 卡匣以及 SCX-2 固相萃取卡匣之逆相層析法予以純化。

製備高效液相層析法 (HPLC) 係使用一種 Agilent Technologies 1100 系列的系統來執行，其典型地以 20 mL/min 之速來使用 Waters 19mm id x 100mm 長的 C18 管柱，例如 XBridge 或 SunFire 5 $\mu$ m 材料。移動相典型地由混合以含 0.1% 甲酸或 0.1% 氨的水之乙腈或甲醇所組成，除非另有說明。

於下列的說明中，“室溫”表示於由 20°C 至 25°C 的範圍內之溫度。

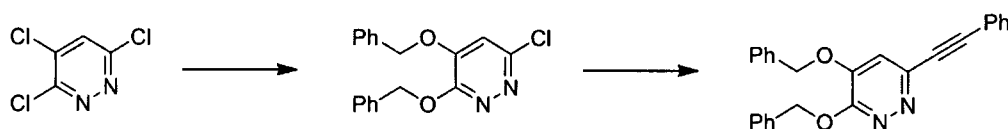
特定的實施例中使用的縮寫具有下列的意義。

DMSO	二甲亞砜
DMSO-d <sub>6</sub>	氘化二甲亞砜
MeOH-d	氘化甲醇
MeOH	甲醇
MS	質譜
NMR	核磁共振
Pd <sub>2</sub> (DBA) <sub>3</sub>	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
MgSO <sub>4</sub>	硫酸鎂
XANTPHOS	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并吡喃
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并[1,2-a]氮呼(2,3,4,6,7,8,9,10-Octahydropyrimido[1,2-a]azepine)

CHCl <sub>3</sub>	三氯甲烷
CDCl <sub>3</sub>	氘化三氯甲烷
CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	氘化二氯甲烷
MTBE	甲基三級丁基醚
THF	四氫呋喃
CO <sub>2</sub>	二氧化碳

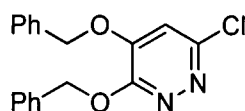
## 1. 中間物

途徑 1：



3,4,6-三氯嗒吡  
CAS 號碼 6082-66-2

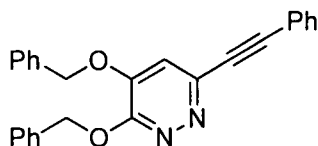
中間物 1：3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡



苯甲醇(6.72 g, 62.2 mmol)在室溫下逐滴地添加至配於四氫呋喃(總體積：100 ml)內之氫化鈉的懸浮液(配於礦物油內之60%的懸浮液；2.486 g, 62.2 mmol)。生成的混合物攪拌歷時1小時以及接而冷卻至0°C然後於10分鐘的期間分批添加3,4,6-三氯嗒吡(5.7 g, 31.1 mmol)。接而允許反應溫熱至室溫且攪拌歷時16小時然後傾注至水內以及用乙酸乙酯予以萃取(2次)。有機層用鹽水清洗、乾燥(硫酸鎂)及蒸發。殘餘物用矽石層析法(用配於含5%四氫呋喃之石油內之5-20%乙酸乙酯來洗提)予以純化以產出3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(4.0 g, 12.24 mmol, 39.4%產率)為主要的產物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 7.31 – 7.52 (m, 11 H) 5.51 (s, 2 H)和5.31 (s, 2 H)。

中間物2：3,4-雙(苄基氧基)-6-(苯基乙炔基)嗒吡

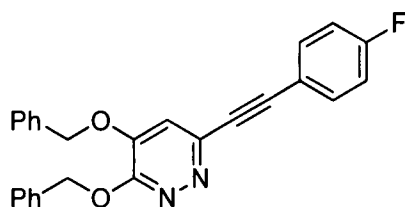


將3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1；440 mg, 1.35 mmol)、DBU (1230 mg, 8.08 mmol)和配於四氫呋喃(5 ml)內之乙炔苯(413 mgs, 4.04 mmol)裝入一個20 ml微波小瓶以生產橘色的懸浮溶液。混合物係用氮沖洗以及添加雙(三苯基膦)二氯化鈮(II) (47.3 mg, 0.067 mmol)和碘化銅(I) (25.6 mg, 0.135 mmol)，然後全體接受80°C微波輻射歷時1小時。冷卻後立即用乙酸乙酯來稀釋生成的混合物且用鹽水清洗以及有機層用砂石層析法(用0-30%乙酸乙酯-石油來洗提)予以純化以產出3,4-雙(苄基氧基)-6-(苯基乙炔基)嗒吡(320 mg, 0.815 mmol, 61 %產率)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.34 – 7.58 (m, 15 H), 7.06 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H)和5.34 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 393。

中間物3：3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氟苯基)乙炔基]嗒吡



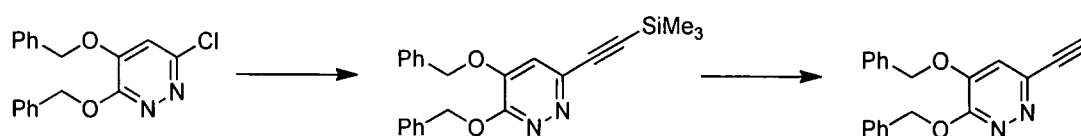
如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(苯基乙炔基)嗒吡(中間物2)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和1-乙炔

基-4-氟苯來製備，以72%的產率。

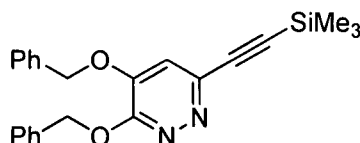
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.67 - 7.76 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.29 - 7.53 (m, 12 H), 5.58 (s, 2 H)和5.31 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 410。

途徑2:



中間物4: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(三甲基矽基)乙炔基]嗒吡

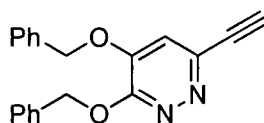


將3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1, 3.06 mmol)和配於四氫呋喃(5 ml)內之乙炔基三甲基矽烷(902 mg, 9.18 mmol)裝入一個20 ml微波小瓶以提供橘色的溶液。反應係用氮沖洗然後添加DBU (2.77 ml, 18.36 mmol)、雙(三苯基膦)二氧化鈣(II) (107 mg, 0.153 mmol)和碘化銅(I) (58.3 mg, 0.306 mmol)以及全體接受80°C微波輻射歷時1小時。冷卻後立即用乙酸乙酯來稀釋反應混合物以及用鹽水清洗。有機層係用矽石層析法(用配於石油內之0-30%乙酸乙酯來洗提)予以純化以產出3,4-雙(苄基氧基)-6-((三甲基矽基)乙炔基)嗒吡(838 mg, 2.16 mmol, 70%產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.08 - 7.28 (m, 11 H), 5.32 (s, 2 H), 5.06 (s, 2 H)和0.08 (s, 9 H)

MS ES<sup>+</sup>: 389。

中間物5：3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡

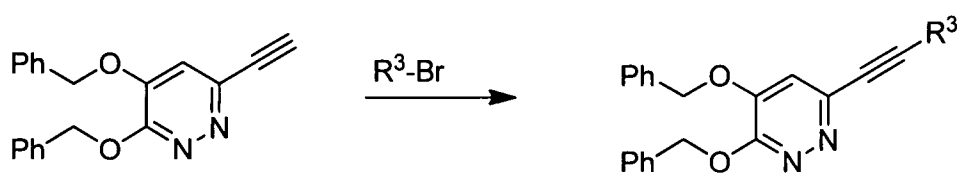


將碳酸鉀(295 mg, 2.136 mmol)、3,4-雙(苄基氧基)-6-((三甲基矽基)乙炔基)嗒吡(中間物4; 830 mg, 2.14 mmol)和甲醇(10 ml)添加至四氫呋喃(5 ml)以生產橘色的懸浮液。混合物攪拌歷時1小時以及接而分配於鹽水和乙酸乙酯之間。有機層用鹽水清洗以及蒸發然後用矽石層析法(用配於石油內之10-50 %乙酸乙酯來洗提)純化殘餘物以產出3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(530 mg, 1.68 mmol, 78 % 產率)。

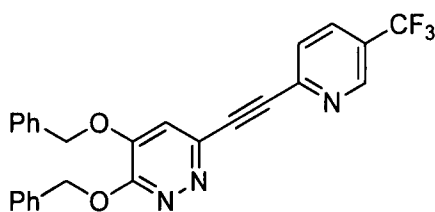
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.31 – 7.53 (m, 11 H), 5.59 (s, 2 H), 5.30 (s, 2 H)和4.53 (s, 1 H)。

MS  $\text{ES}^+$ : 317。

途徑3:



中間物6：3,4-雙(苄基氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]嗒吡



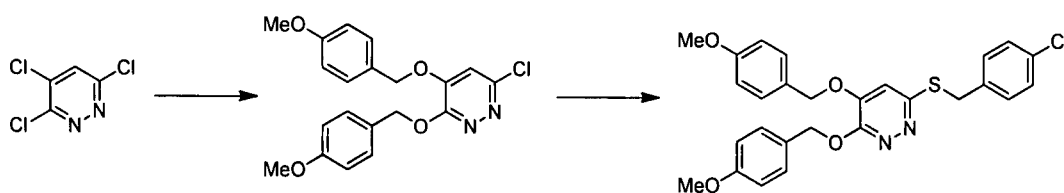
將3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5; 530 mg,

1.68 mmol)和2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(379 mg, 1.68 mmol)溶解於四氫呋喃(5 ml)內以生產橘色的溶液。反應混合物係用氮沖洗以及接而添加三乙胺(1.40 ml, 10.05 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (58.8 mg, 0.08 mmol)和碘化銅(I) (31.9 mg, 0.17 mmol)然後令其接受80°C微波輻射歷時1小時。冷卻後立即將混合物用乙酸乙酯稀釋以及用鹽水清洗。有機層係於真空中濃縮以及粗製殘餘物接而經由矽石層析法(用配於石油內之0-50 %乙酸乙酯來洗提)予以純化以產出3,4-雙(苄基氧基)-6-{{5-(三氟甲基)吡啶-2-基}乙炔基}嗒吡(460 mg, 0.10 mmol, 60 %產率)。

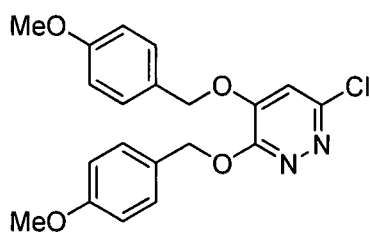
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.08 (s, 1 H), 8.34 - 8.38 (m, 1 H), 7.96 - 8.01 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.33 - 7.53 (m, 10 H), 5.61 (s, 2 H)和5.33 (s, 2 H)。

MS  $\text{ES}^+$ : 462。

途徑4:



中間物7: 6-氯-3,4-雙[(4-甲氧基苄基)氧]嗒吡

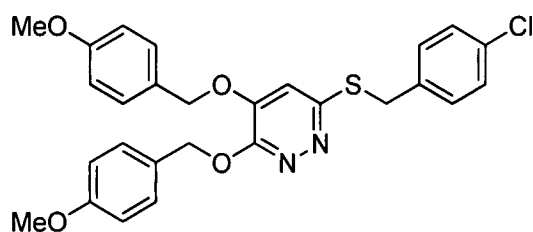


將配於四氫呋喃(13.63 ml, 13.63 mmol)內之第三丁氧基鉀的溶液添加至配於四氫呋喃(7.89 ml)內之(4-甲氧基苄

基)甲醇(1.88 g, 13.63 mmol)的溶液內。在室溫下攪拌歷時1.5小時之後，將混合物冷卻至0°C以及於大概5-10分鐘的期間分批添加三氯嗒啉(1.0 g, 5.45 mmol)。攪拌生成的混合物且溫熱至室溫歷時16小時以及接而傾注至水內、萃取至乙酸乙酯內以及將組合的有機物乾燥(硫酸鎂)。溶液接而於真空下蒸發以及經由矽石層析法(用配於石油內之0-40%乙酸乙酯來洗提)予以純化以產出6-氯-3,4-雙[(4-甲氧基苯基)氧]嗒啉(550 mg, 1.420 mmol, 26%產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH-d) :  $\delta$  7.51 (s, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 4 H), 6.91 - 6.99 (m, 4 H), 5.39 (s, 2 H), 5.19 (s, 2 H)和3.76 (s, 6 H)。

中間物8 : 6-[(4-氯苯基)磺醯基]-3,4-雙[(4-甲氧基苯基)氧]嗒啉



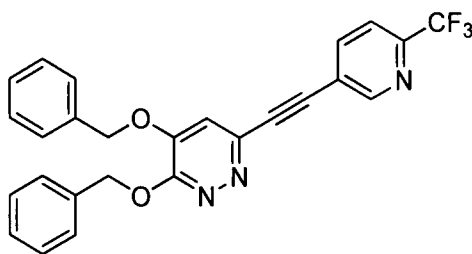
6-氯-3,4-雙[(4-甲氧基苯基)氧]嗒啉(中間物7 ; 550 mg, 1.42 mmol)、(4-氯苯基)甲硫醇(248 mg, 1.56 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$  (52.1 mg, 0.057 mmol)、XANTPHOS (65.8 mg, 0.114 mmol)及哈尼克鹼(Hunig's base) (二異丙基乙胺 ; 404 mg, 3.13 mmol)的混合物接受120°C微波輻射歷時1小時。生成的混合物係傾注至水內以及萃取至乙酸乙酯內然後用鹽水清洗組合的有機物且繼而予以乾燥(硫酸鎂)。生成的溶液於真空下蒸發以及經由矽石層析法(用配於石油內之

0-40% 乙酸乙酯來洗提) 予以純化以產出 6-[(4-氯苯基)磺醯基]-3,4-雙[(4-甲氧基苯基)氧]嗒吡(201 mg, 1.42 mmol, 28% 產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d$ ):  $\delta$  7.25 - 7.48 (m, 8 H), 6.88 - 6.95 (m, 4 H), 5.42 (s, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H) 和 3.83 (s, 6 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 509。

中間物 9: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基]嗒吡

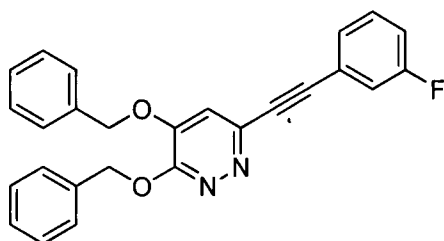


將 5-碘-2-(三氟甲基)吡啶(617 mg, 2.260 mmol)、碘化銅(I) (39.1 mg, 0.205 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈹(72.1 mg, 0.103 mmol)、1,8-二氮雙環十一-7-烯(DBU; 1858  $\mu\text{l}$ , 12.33 mmol) 以及四氫呋喃(6849  $\mu\text{l}$ ) 裝入一個微波小瓶。反應混合物接而用氮沖洗且排空以及繼而添加 3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物 5: 650 mg, 2.1 mmol) 至此。將反應加熱至 80°C 同時接受微波輻射歷時 1 小時。冷卻後立即將反應混合物分配於乙酸乙酯和水之間，於該時形成固體，將固體過濾並丟棄。有機物接而用水與鹽水清洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、過濾且濃縮以提供棕色的油。此係用矽石層析法(用配於石油內之 0-100% 乙酸乙酯來洗提) 予以純化以產出

3,4-雙(苄基氧基)-6-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基}嗒吡  
為黃色非晶形固體(產率= 10%)

MS ES<sup>+</sup> : 462。

中間物10 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(3-氟苯基)乙炔基]嗒吡

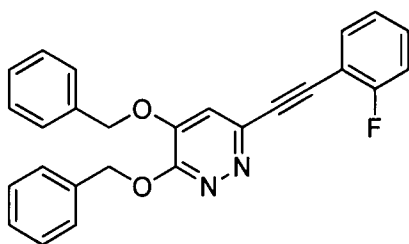


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(苯基乙炔基)嗒吡(中間物2)  
所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和1-乙炔  
基-3-氟苯來來製備。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.32 – 7.64 (m, 15  
H), 5.56 (s, 2 H)和5.30 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 411。

中間物11 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(2-氟苯基)乙炔基]嗒吡



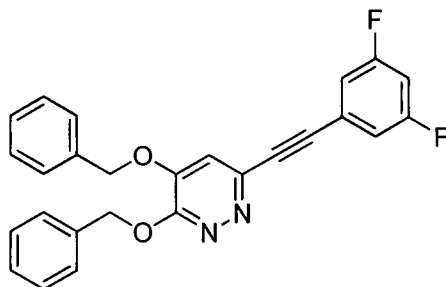
如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(苯基乙炔基)嗒吡(中間物2)  
所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和1-乙炔  
基-2-氟苯來製備。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.63 – 7.76 (m, 1  
H), 7.58 (s, 2 H), 7.30-7.50 (m, 12 H), 5.59 (s, 2 H)和

5.32 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 411 。

中間物12: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(3,5-二氟苯基)乙炔基]嗒吡

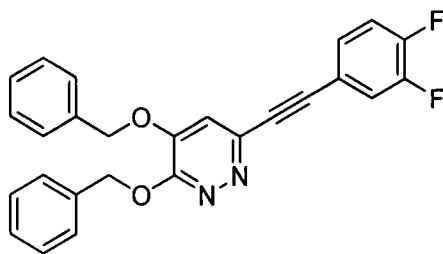


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(苄基乙炔基)嗒吡(中間物2)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和1-乙炔基-3,5-二氟苯來製備。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.63 (s, 1 H), 7.32 – 7.52 (s, 13 H), 5.59 (s, 2 H)和5.30 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 429 。

中間物13: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(3,4-二氟苯基)乙炔基]嗒吡

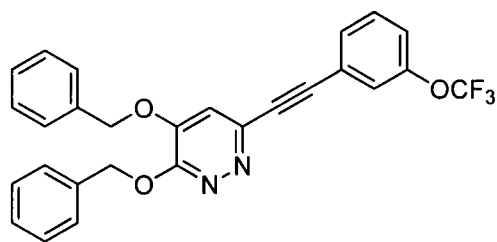


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(苄基乙炔基)嗒吡(中間物2)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和1-乙炔基-3,4-二氟苯來製備。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.52 – 7.67 (s, 1 H), 7.36 – 7.59 (s, 13 H), 5.58 (s, 2 H)和5.31 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 429 。

中間物14：3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]-乙炔基}嗒吡

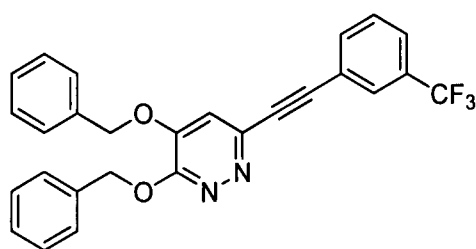


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(苯基乙炔基)嗒吡(中間物2)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和1-乙炔基-3-三氟甲氧基苯來製備(如同於公開國際專利申請案號碼WO 2005/94822內所說明的來製備，見製備28)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.60 – 7.75 (m, 3 H), 7.31 – 7.57 (s, 12 H), 5.58 (s, 2 H)和5.28 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 477。

中間物15：3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[3-(三氟甲基)苯基]-乙炔基}嗒吡



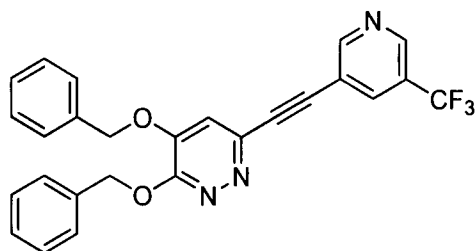
如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基}嗒吡(中間物9)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)與1-碘-3-(三氟甲基)苯來製備。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.01 (s, br, 1 H), 7.96 (d,  $J=7.83$  Hz, 1 H), 7.87 (d,  $J=7.83$  Hz, 1 H), 7.70

- 7.77 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.29 - 7.52 (m, 10 H), 5.59 (s, 2 H), 5.31 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 461。

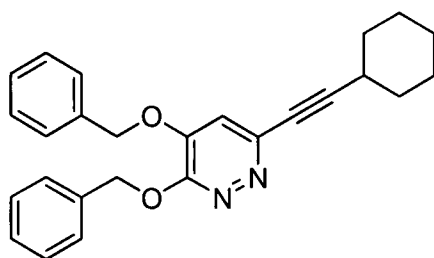
中間物16: 3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基}嗒吡



如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基]嗒吡(中間物9)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)和3-溴-5-三氟甲基吡啶來製備。

MS ES<sup>+</sup>: 462。

中間物17: 3,4-雙(苄基氧基)-6-(環己基乙炔基)嗒吡



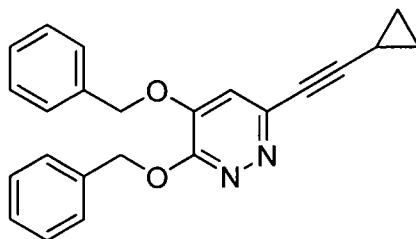
如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(苄基乙炔基)嗒吡(中間物2)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和乙炔基環己烷來製備。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.54-7.56 (m, 2 H), 7.33 - 7.48 (m, 8 H), 6.92 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 2.61 - 2.73 (m, 1 H), 1.90 - 2.00 (m, 2 H), 1.75 - 1.84 (m,

2 H), 1.52 - 1.67 (m, 4 H), 1.35 - 1.46 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 399。

中間物18: 3,4-雙(苄基氧基)-6-(環丙基乙炔基)嗒吡

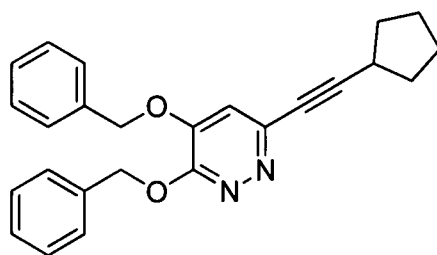


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(苄基乙炔基)嗒吡(中間物2)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和乙炔基環丙烷來製備。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.14 - 7.55 (m, 11 H), 5.53 (s, 2 H), 5.25 (s, 2 H), 1.57 - 1.67 (m, 1 H), 0.92 - 0.99 (m, 2 H), 0.77 - 0.84 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 357。

中間物19: 3,4-雙(苄基氧基)-6-(環戊基乙炔基)嗒吡



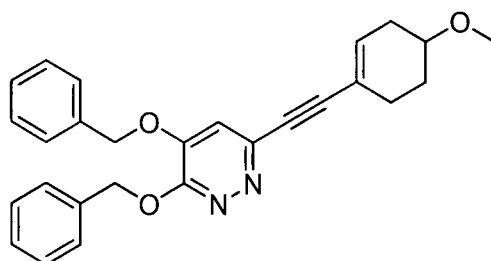
如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(苄基乙炔基)嗒吡(中間物2)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和乙炔基環戊烷來製備。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.28 - 7.55 (m, 10 H), 6.82 - 6.90 (m, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 2.79 -

2.94 (m, 1 H), 1.97 - 2.13 (m, 2 H), 1.49 - 1.86 (m, 6 H)

MS ES<sup>+</sup>: 385。

中間物20：3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-甲氧基環己-1-烯-1-基)乙炔基]嗒吡



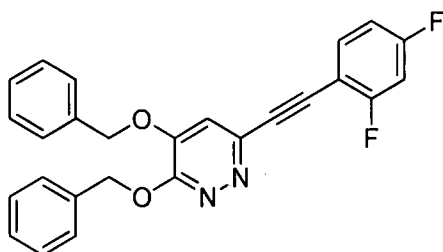
將4-甲氧基環己-1-烯基三氟甲磺酸(1069 mg, 4.11 mmol)、碘化銅(I) (16.83 mg, 0.09 mmol)、四(三苯基膦)鈦(0)(54.6 mg, 0.05 mmol)、三乙胺(1432  $\mu$ l, 10.27 mmol)以及乾*N,N*-二甲基甲醯胺(6849  $\mu$ l)裝入一個微波小瓶。使反應排空且用氮沖洗以及添加配於乾的四氫呋喃(3 ml)內之3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5; 650 mg, 2.06 mmol)的溶液，然後全體繼而於70°C微波爐內攪拌歷時1小時。冷卻後立即將生成的混合物分配於乙酸乙酯和水之間以及有機萃取物係用水與鹽水清洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、過濾且濃縮以提供棕色的油。此係藉由用配於石油內之0-75%乙酸乙酯來洗提之矽石上之層析法來純化以提供3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-甲氧基環己-1-烯-1-基)乙炔基]嗒吡(中間物20)為棕色的油(860 mg, 85%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  7.28 - 7.57 (m, 10 H), 6.90 (s, 1 H), 6.22 (br s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.31 - 3.38 (m, 3 H), 2.10 - 2.56

(m, 4 H), 1.88 - 1.97 (m, 1 H), 1.64 - 1.78 (m, 1 H)

MS ES<sup>+</sup>: 427。

中間物21: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(2,4-二氟苯基)乙炔基]嗒吡

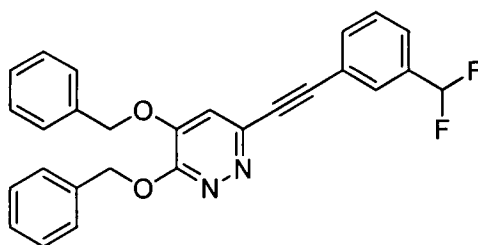


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(苄基乙炔基)嗒吡(中間物2)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和1-乙炔基-2,4-二氟苯來製備。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.49 - 7.67 (m, 3 H), 7.31 - 7.51 (m, 8 H), 6.85 - 7.07 (m, 3 H), 5.70 (s, 2 H), 5.23 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 429。

中間物22: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[[3-(二氟甲基)苯基]-乙炔基]嗒吡



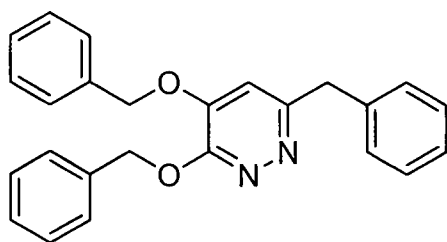
如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基]嗒吡(中間物9)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)和3-溴-5-二氟甲基吡啶來製備。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 - 7.85 (m, 2 H), 7.21

- 7.65 (m, 12 H), 6.99 (s, 1 H), 6.40 - 6.90 (m, 1 H,  $CHF_2$ ),  
5.70 (s, 2 H), 5.24 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 443。

中間物23：6-苄基-3,4-雙(苄基氧基)嗒吡

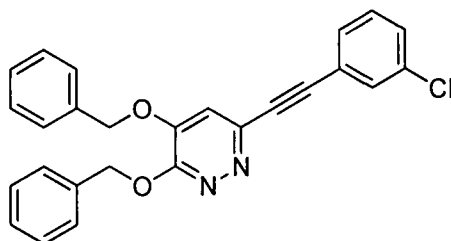


添加碳酸鈉(0.66 g, 2.01 mmol)和[1,1'-雙(二苄基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)(0.049 g, 0.067 mmol)至配於四氫呋喃(6 ml)和水(0.6 ml)內之3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1：0.22 mg, 0.67 mmol)的溶液。反應接而用氮沖洗且排空數次然後添加9-苄基-9-硼二環[3.3.1]壬烷(9-BBN；4.02 ml, 2.01 mmol)。繼而將反應容器密封且加熱至60°C歷時1小時。冷卻後立即將生成的混合物用乙酸乙酯稀釋以及用水與飽和的含水鹽水之1:1混合物清洗5次。有機部分係予以乾燥( $MgSO_4$ )、過濾且濃縮以提供橘色的油。原油係用矽石層析法(用配於石油內之0-80%乙酸乙酯來洗提)予以純化以產出6-苄基-3,4-雙(苄基氧基)嗒吡為無色的油(產率 = 64%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 7.33$  Hz, 2 H), 7.12 - 7.48 (m, 13 H), 6.55 (s, 1 H), 5.64 (s, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 4.17 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 383。

## 中間物24：3,4-雙(苄基氧基)-6-((3-氯苯基)乙炔基)嗒吡

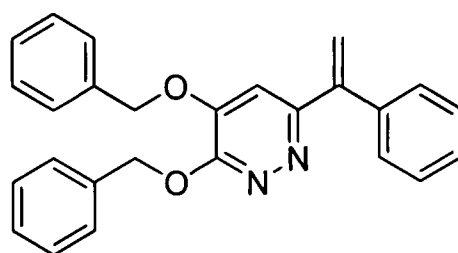


添加碘化銅(I) (0.063 g, 0.33 mmol)、雙(三苯基膦)-二氯化鈮(II)(0.115 g, 0.16 mmol)以及1,8-二氮雙環十一-7-烯以及(DBU; 2.97 ml, 19.72 mmol)至配於乾的四氫呋喃(11 ml)內之1-氯-3-碘苯(0.862 g, 3.62 mmol)的溶液內。反應接而用氮沖洗且排空數次然後添加3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5; 1.04 g, 3.29 mmol)。將反應容器密封且加熱至80°C歷時1小時。冷卻後立即將生成的混合物分配於乙酸乙酯和水之間。組合的有機部分係用水(x 2)與鹽水清洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、過濾且濃縮以提供棕色的油。原油係用矽石層析法(用配於石油內之0-20 %乙酸乙酯來洗提)予以純化以產出3,4-雙(苄基氧基)-6-((3-氯苯基)乙炔基)嗒吡為黃色固體(產率= 30 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 - 7.65 (m, 14 H), 6.97 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 5.23 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 427/429。

## 中間物25：3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苯基乙烯基)嗒吡

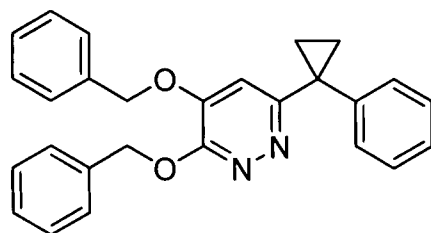


將3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1: 3 g, 9.18 mmol)、二噁烷(32.1 ml)和水(9.64 ml)的混合物除氣以及添加單(雙(二-第三丁基(4-(二甲基胺基)苯基)膦基)鈮(IV))二氯(0.195 g, 0.275 mmol)、碳酸鈹(10.14 g, 31.1 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(1-苄基乙烯基)-1,3,2-二噁戊硼烷(dioxaborolane) (3 g, 13.04 mmol)至此。混合物於80°C加熱歷時6小時以及冷卻後立即分配於二氯甲烷和水之間。有機部分係予以乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、過濾且濃縮以提供橘色的油。原油係經由用配於石油內之0-60%乙酸乙酯來洗提之矽石層析法予以純化以提供3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苄基環丙基)嗒吡為棕色的油(產率 = 91%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7.54 - 7.66 (m, 2 H), 7.24 - 7.44 (m, 13 H), 6.72 (s, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 5.63 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 395。

中間物26: 3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苄基環丙基)嗒吡



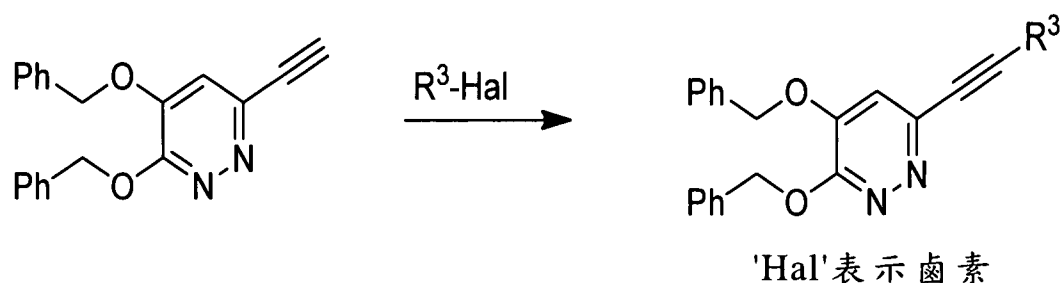
於20分鐘的期間以4份方式將碘化三甲氧硫鎗(trimethyl sulfoxonium iodide) (2.68 g, 12.17 mmol)添加至氮氣下攪拌的配於DMSO(33.8 ml)內之氫化鈉(0.487 g, 12.17 mmol, 配於礦物油內60%)的懸浮液。於90分鐘的期

間經由一滴液漏斗來添加配於四氫呋喃(50.7 ml)內之3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苄基乙烯基)嗒吡(中間物25; 3.2 g, 8.11 mmol)的溶液, 然後使反應處於室溫下攪拌歷時18小時。將生成的混合物濃縮、傾注至冰水內以及用乙酸乙酯來萃取(x3)。將有機部分乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、過濾且濃縮來提供棕色的油。原油係用矽石層析法(用配於石油內之0-50%乙酸乙酯來洗提)予以純化以產出3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苄基環丙基)嗒吡為黃色的油(產率 = 23%)。

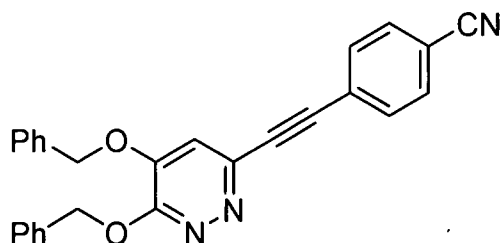
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7.47 - 7.63 (m, 2 H), 7.22 - 7.46 (m, 11 H), 7.10 - 7.25 (m, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 1.25 - 1.38 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 409。

途徑 5a:



中間物27: 4-{2-[5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-基]乙炔基}苯甲腈



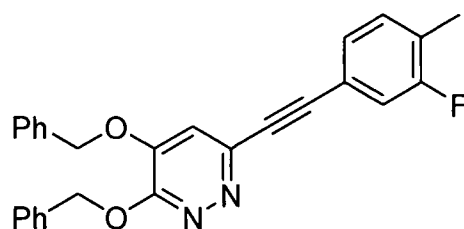
如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]

乙炔基}嗒吡(中間物6)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)以及4-碘苯甲腈來製備，以73%的產率。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.67 - 7.81 (m, 4 H), 7.32 - 7.65 (m, 10 H), 7.08 (s, 1 H), 5.68 (s, 2 H)和5.23 (s, 2 H)。

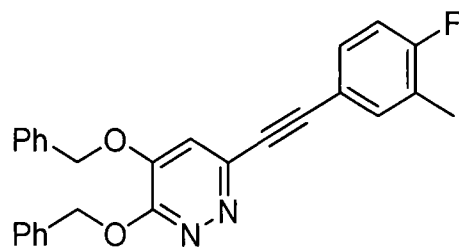
MS  $\text{ES}^+$ : 418。

中間物28: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-乙炔基]嗒吡



如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基}嗒吡(中間物6)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)以及2-氟-4-碘-1-甲基苯來製備，以67%的產率。

中間物29: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(4-氟-3-甲基苯基)-乙炔基]嗒吡



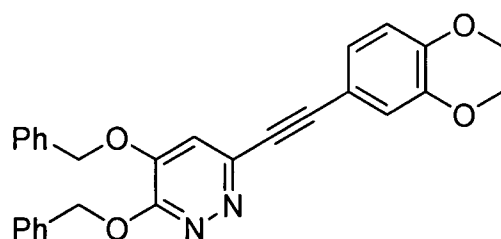
如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基}嗒吡(中間物6)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)與1-氟-4-碘-2-甲基苯來製備，以67%的產

率。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.29 - 7.58 (m, 12 H), 6.99 - 7.08 (m, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 5.17 (s, 2 H) 和 2.29 (s, 3 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 425。

中間物30: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-乙炔基]嗒吡

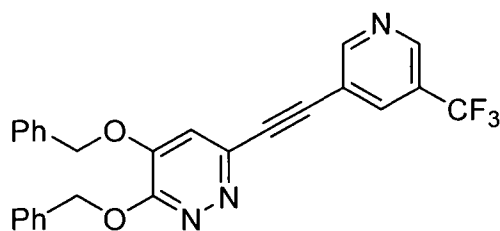


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]嗒吡(中間物6)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)與4-碘-1,2-二甲氧基苯來製備，以17 %的產率。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 - 7.61 (m, 2 H), 7.33 - 7.47 (m, 8 H), 7.18 - 7.26 (m, 1 H), 7.09 - 7.15 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.87 (m, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 5.22 (s, 2 H) 和 3.89 - 3.96 (m, 6 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 453。

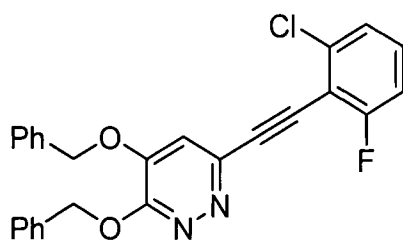
中間物31: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基]嗒吡



如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]嗒吡(中間物6)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)和3-溴-5-(三氟甲基)吡啶來製備，以31%的產率。

MS ES<sup>+</sup> : 462。

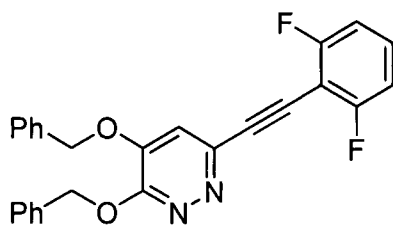
中間物32 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙炔基]嗒吡



如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]嗒吡(中間物6)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)與1-氯-3-氟-2-碘苯來製備。

MS ES<sup>+</sup> : 445。

中間物33 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(2,6-二氟苯基)乙炔基]嗒吡

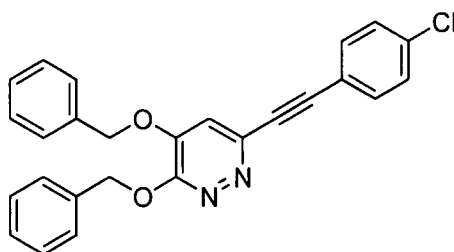


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]嗒吡(中間物6)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔

基嗒吡(中間物5)與2-溴-1,3-二氟苯來製備。

MS ES<sup>+</sup> : 429。

中間物34 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(4-氯苯基)乙炔基]嗒吡

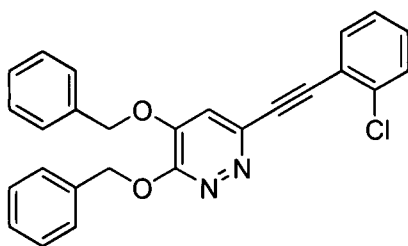


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]嗒吡(中間物6)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)與1-氯-4-碘苯來製備，以70%的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.22 - 7.75 (m, 15 H), 5.45 - 5.68 (m, 2 H)和5.30 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 427。

中間物35 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(2-氯苯基)乙炔基]嗒吡

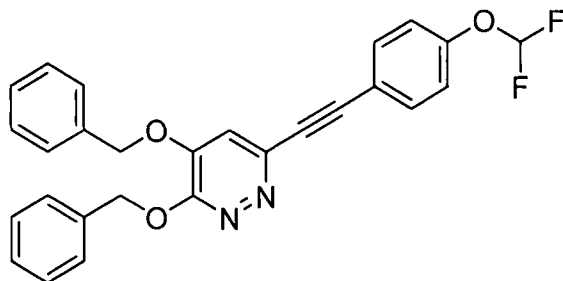


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]嗒吡(中間物6)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)與1-氯-2-碘苯來製備，以59%的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.72 - 7.81 (m, 1 H), 7.61 - 7.68 (m, 1 H), 7.29 - 7.58 (m, 13 H), 5.58 (s, 2 H)和5.32 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 427和429。

中間物36：3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-乙炔基}嗒吡

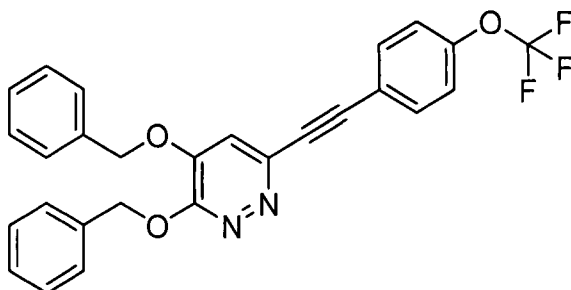


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基}嗒吡(中間物6)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)與1-(二氟甲氧基)-4-碘苯來製備，以58 %的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.32 - 7.48 (m, 8 H), 7.12 - 7.20 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.39 - 6.81 (m, 1 H), 5.63 (s, 2 H) 和 5.14 - 5.22 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 459。

中間物37：3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[4-(三氟甲氧基)苯基]-乙炔基}嗒吡

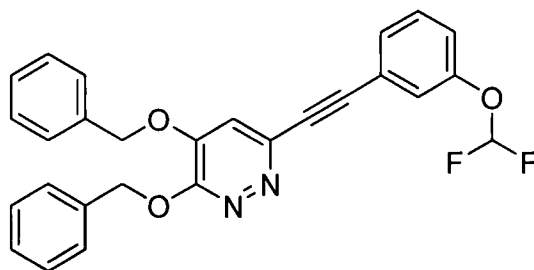


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基}嗒吡(中間物6)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔

基嗒吡(中間物5)與1-碘-4-(三氟甲氧基)苯來製備。

MS ES<sup>+</sup> : 477。

中間物38 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[3-(二氟甲氧基)苯基]-乙炔基}嗒吡

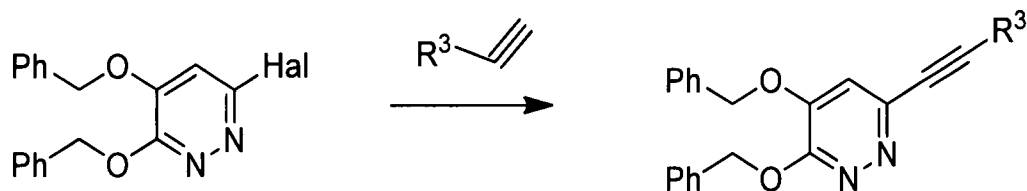


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]乙炔基}嗒吡(中間物6)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)與1-(二氟甲氧基)-3-碘苯來製備，以87%的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.29 - 7.56 (m, 13 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 6.39 - 6.79 (m, 1 H), 5.63 (s, 2 H) 和 5.19 (s, 2 H)。

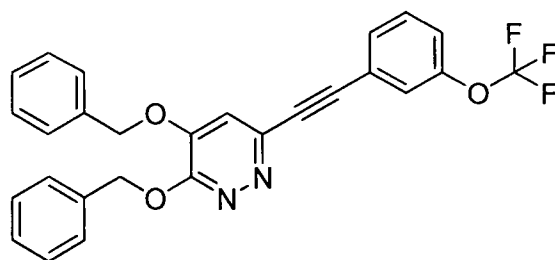
MS ES<sup>+</sup> : 459。

途徑 5b :



'Hal'表示鹵素

中間物39 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-(3-(三氟甲氧基)苯基)-乙炔基}嗒吡

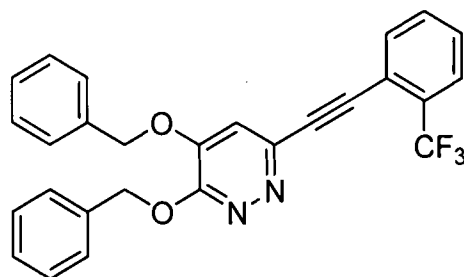


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(苄基乙炔基)嗒吡(中間物2)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和1-乙炔基-3-(三氟甲氧基)苯來製備，以37%的產率。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.25 - 7.79 (m, 15 H), 5.59 (s, 2 H)和5.25 - 5.34 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 477。

中間物40: 3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-(2-(三氟甲基)苯基)-乙炔基}嗒吡

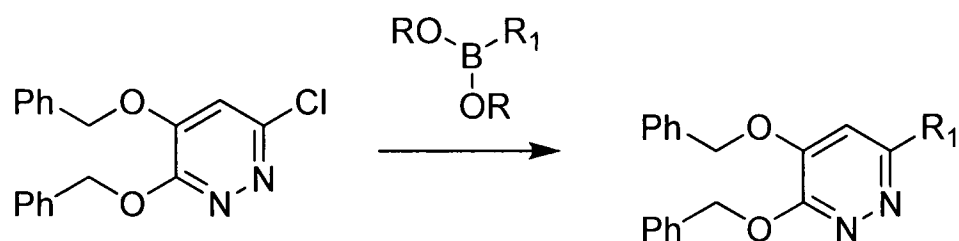


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(苄基乙炔基)嗒吡(中間物2)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和1-乙炔基-2-(三氟甲基)苯來製備，以定量的產率。

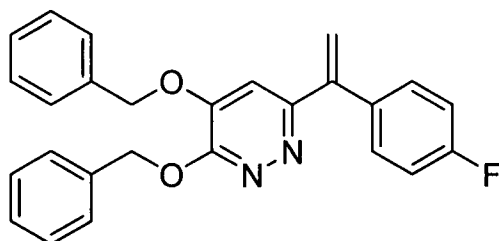
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.86 - 7.94 (m, 2 H), 7.76 - 7.83 (m, 1 H), 7.67 - 7.74 (m, 1 H), 7.28 - 7.54 (m, 11 H), 5.59 (s, 2 H)和5.30 - 5.37 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 461。

途徑6:



中間物41：3,4-雙(苄基氧基)-6-[1-(4-氟苯基)乙烯基]嗒吡

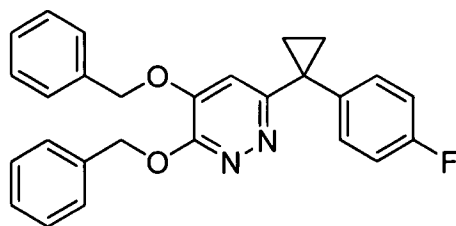


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苄基乙烯基)嗒吡(中間物25)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和2-(1-(4-氟苯基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁戊硼烷來製備，以92%的產率。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.54 - 7.64 (m, 2 H), 7.18 - 7.46 (m, 10 H), 6.94 - 7.07 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 5.59 (s, 1 H) 和 5.14 (s, 2 H)

MS  $\text{ES}^+$ : 413。

中間物42：(3,4-雙(苄基氧基)-6-[1-(4-氟苯基)環丙基]嗒吡

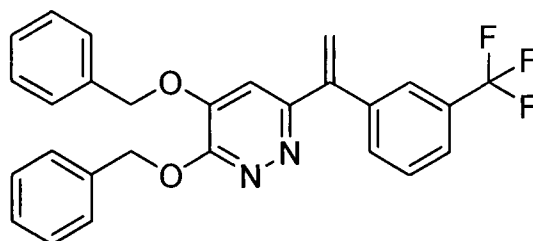


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苄基環丙基)嗒吡(中間物26)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苄基乙烯基)嗒吡(中間物41)來製備，以16%的產率。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 - 7.60 (m, 2 H), 7.14 - 7.45 (m, 10 H), 6.95 - 7.07 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 1.73 - 1.82 (m, 2 H) 和 1.22 - 1.34 (m, 2 H)。

MS  $\text{ES}^+$  : 427。

中間物43：3,4-雙(苄基氧基)-6-{1-[3-(三氟甲基)苯基]-乙烯基}嗒吡



如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苄基乙烯基)嗒吡(中間物25)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和4,4,5,5-四甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙烯基)-1,3,2-二噁戊硼烷來製備，以45%的產率。

MS  $\text{ES}^+$  : 463。

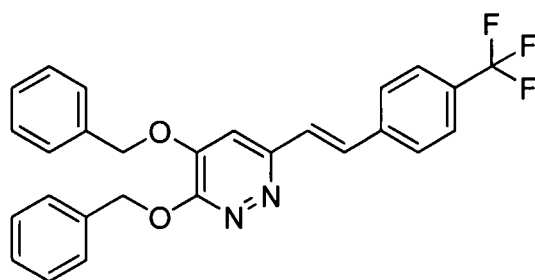
4,4,5,5-四甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙烯基)-1,3,2-二噁戊硼烷係製備如下：

(1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)-2,3-二氫-1H-咪唑-2-基)氯化銅(II) (0.675 g, 1.38 mmol)、第三丁氧基鈉(0.133 g, 1.38 mmol)和THF(100 ml)裝入一個燒瓶內以及於氮氣下攪拌歷時10分鐘。將雙(品納醇)二硼酸酯(Bis(pinacolato)diborane) (7.72 g, 30.4 mmol)添加至溶液以及在室溫下攪拌混合物歷時30分鐘。將混合物冷卻至 $-78^\circ\text{C}$ 以及配於THF(20 ml)內之

1-乙炔基-3-(三氟甲基)苯的溶液(4.7 g, 27.6 mmol)和 MeOH(1.23 ml, 30.4 mmol)係經由針筒來添加。繼而於-40 °C 攪拌燒瓶(乙腈/CO<sub>2</sub>浴)過夜。反應於早上處於室溫下。將反應冷卻至-78 °C 以及接而過濾通過矽石與矽藻土的襯墊(依商標“Celite”來販售)以提供棕色溶液，濃縮棕色溶液且殘餘物藉由用0-5% Et<sub>2</sub>O/石油洗提之矽石層析法予以純化以產出4,4,5,5-四甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙烯基)-1,3,2-二噁戊硼烷(2.15g, 26%)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.74 (s, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 6.09 - 6.20 (m, 2 H), 1.34 (s, 12H)

中間物44：3,4-雙(苄基氧基)-6-[(E)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-乙烯基]嗒吡



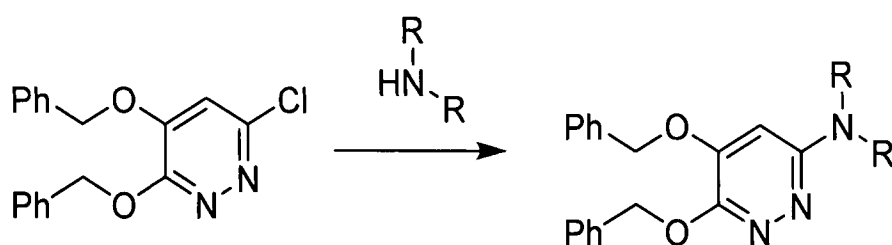
將3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1) (5g, 15.30 mmol)、(E)-4-(三氟甲基)苯乙烯基硼酸(4.96 g, 22.95 mmol)、碳酸鉀(7.40 g, 53.6 mmol)及四(三苯基磷)鈾(0) (0.530 g, 0.459 mmol)裝入一個微波小瓶。使反應容器排空且用氮沖洗然後添加二噁烷(3.40 ml)以及全體於真空下加熱。接而添加水(1.7 ml)以及反應混合物於微波輻射下以120 °C 加熱歷時1小時。反應混合物係用乙酸乙酯來稀釋以

及用水及接而鹽水來清洗以及組合的有機物係予以乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)且於真空中濃縮以提供希望的化合物為橘色固體 (5.6g, 79%)。

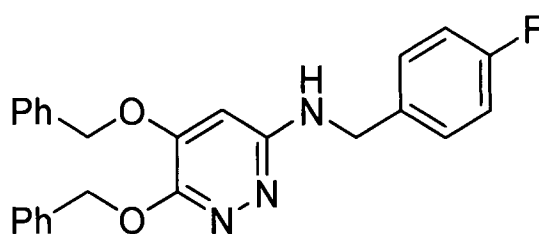
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85 - 7.94 (m, 2 H), 7.65 - 7.82 (m, 4 H), 7.28 - 7.55 (m, 11 H), 5.57 (s, 2 H) 和 5.33 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 463。

途徑7:



中間物45: 5,6-雙(苄基氧基)-N-[(4-氟苄基)甲基]嗒吡-3-胺

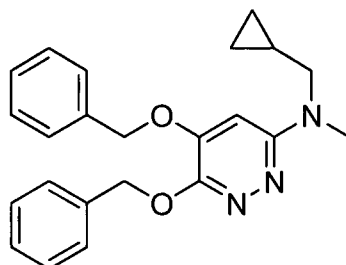


將 3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1) (1 g, 3.1 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (0.100 g, 0.15 mmol)及第三丁氧基鈉(0.59 g, 6.1 mmol)添加至二噁烷(10.2 ml)。生成的混合物係用氮沖洗然後添加 4-氟苄胺(78 mg, 6.1 mmol)。混合物於微波輻射下以 120°C 加熱歷時1小時。冷卻後立即用水使粗製混合物驟冷以及用乙酸乙酯予以萃取然後令有機萃取物乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且於真空中濃縮。殘餘物係藉由用 0-100 % 乙酸乙酯/石油來洗提之

矽石上之管柱層析法來純化以產出標題化合物。

MS ES<sup>+</sup> : 416。

中間物46：5,6-雙(苄基氧基)-N-(環丙基甲基)-N-甲基嗒吡-3-胺

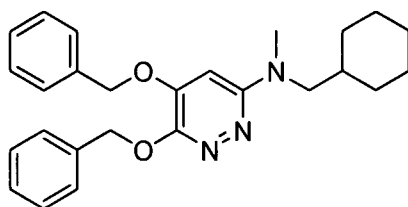


如同就5,6-雙(苄基氧基)-N-[(4-氟苯基)甲基]嗒吡-3-胺(中間物45)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和1-環丙基-N-甲基甲胺來製備，以17%的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.25 - 7.53 (m, 10 H), 6.29 (s, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 3.28 - 3.37 (m, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 0.91 - 1.03 (m, 1 H), 0.41 - 0.53 (m, 2 H)和0.14 - 0.27 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 376。

中間物47：5,6-雙(苄基氧基)-N-(環己基甲基)-N-甲基嗒吡-3-胺

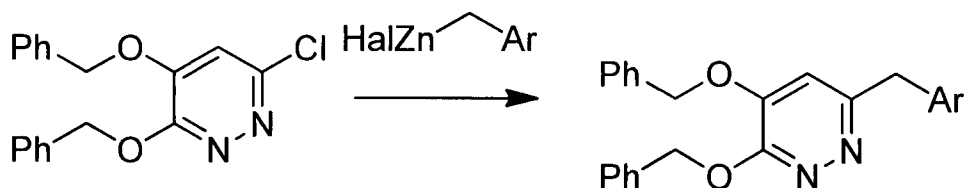


如同就5,6-雙(苄基氧基)-N-[(4-氟苯基)甲基]嗒吡-3-胺(中間物45)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和1-環己基-N-甲基甲胺來製備，以26%的產率。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.27 - 7.50 (m, 10 H), 6.17 (s, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 3.14 - 3.20 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H) 和 1.07 - 1.76 (m, 11 H)。

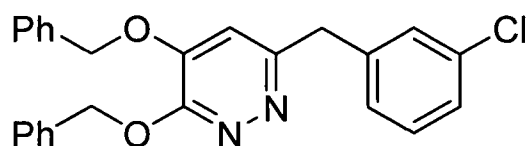
MS  $\text{ES}^+$ : 418。

途徑 8:



'Hal' 表示鹵素；Ar 表示一個芳香族部份

中間物 48: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(3-氯苯基)甲基]咪唑

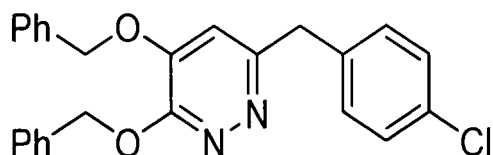


將四(三苯基膦)鈀(0) (0.18 g, 0.153 mmol) 和 (3-氯苯) 氯化鋅(II) (9.2 ml 的 0.5 M 溶液於四氫呋喃內, 4.6 mmol) 添加至配於乾的四氫呋喃 (12.2 ml) 內之 3,4-雙(苄基氧基)-6-氯咪唑 (中間物 1) (1 g, 3.1 mmol) 的攪拌溶液。於  $60^\circ\text{C}$  攪拌反應歷時 17 小時以及接而分配於乙酸乙酯和水之間。有機萃取物係用水與鹽水清洗以及接而乾燥、過濾且濃縮以提供黃色的油。油係使用配於石油內之 0-70 % 乙酸乙酯予以純化以提供標題化合物 (310 mg, 23 %)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.29 - 7.44 (m, 8 H), 7.19 - 7.28 (m, 3 H), 7.09 - 7.17 (m, 1 H), 6.57 - 6.63 (m, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 5.04 - 5.12 (m, 2 H) 和 4.09 - 4.15 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 417 .

中間物49 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氯苯基)甲基]嗒吡

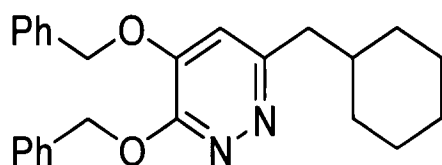


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[(3-氯苯基)甲基]嗒吡(中間物48)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和(4-氯苯)氯化鋅(II)來製備，以95%的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.23 - 7.43 (m, 10 H), 7.12 - 7.19 (m, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 5.04 - 5.10 (m, 2 H)和4.02 - 4.16 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 417 .

中間物50 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-(環己基甲基)嗒吡



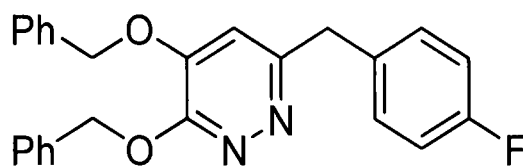
於氮氣下添加(環己基甲基)溴化鋅(II) (0.5 M於四氫呋喃內)(12.24 ml, 6.12 mmol)至3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1) (1 g, 3.06 mmol)和配於*N*-甲基吡咯啉(30.0 ml)內之雙(三-第三丁基膦)鈹(0.063 g, 0.122 mmol)的溶液以及生成的棕色混合物在室溫下攪拌過夜且接而於100°C加熱歷時2小時。接而允許反應混合物冷卻，用乙酸乙酯來稀釋以及用飽和的碳酸氫鈉水溶液、飽和的氯化銨水溶液及鹽水清洗。有機物係予以乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、過濾且於真空中移除

溶劑以提供棕色的油。油係經由矽石層析法(用配於石油內之0-30 %乙酸乙酯來洗提)予以純化以產出標題化合物(540 mg, 1.39 mmol, 45 %產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 - 7.61 (m, 2 H), 7.30 - 7.45 (m, 8 H), 6.56 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 2.61 - 2.69 (m, 2 H), 1.53 - 1.76 (m, 7 H), 1.10 - 1.23 (m, 2 H)和0.84 - 1.04 (m, 2 H)。

MS  $\text{ES}^+$ : 389。

中間物51: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]嗒吡



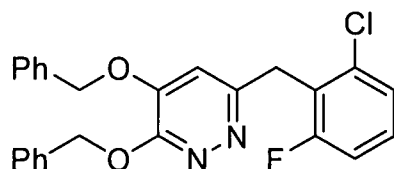
於氮氣下添加(4-氟苄基)溴化鋅(II) (9.18 ml, 4.59 mmol)至3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1) (1 g, 3.06 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(0.117 g, 0.245 mmol)與配於四氫呋喃(6.12 ml)內之醋酸鈣(II) (0.027 g, 0.122 mmol)的溶液以及生成的紅/棕色混合物於65°C加熱歷時24小時。允許反應混合物冷卻,用乙酸乙酯來稀釋以及用飽和的碳酸氫鈉水溶液、飽和的氯化銨溶液及鹽水來清洗。有機物係予以乾燥( $\text{MgSO}_4$ )、過濾且於真空中移除溶劑以提供棕色的油。油係經由矽石層析法(用配於石油內之0-100 %乙酸乙酯來洗提)予以純化以產出標題化合物(663 mg, 1.61 mmol, 97 %產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 - 7.60 (m, 2 H), 7.23

- 7.44 (m, 8 H), 7.11 - 7.20 (m, 2 H), 6.92 - 7.02 (m, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 5.08 (s, 2 H)和4.07 - 4.20 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 401。

中間物52: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(2-氯-6-氟苄基)甲基]嗒吡

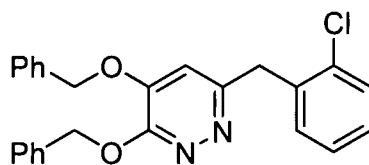


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]嗒吡(中間物51)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和(2-氯-6-氟苄基)氯化鋅(II)來製備，以23%的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 - 7.58 (m, 2 H), 7.12 - 7.43 (m, 10 H), 6.96 - 7.08 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H)和4.34 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 435。

中間物53: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(2-氯苄基)甲基]嗒吡



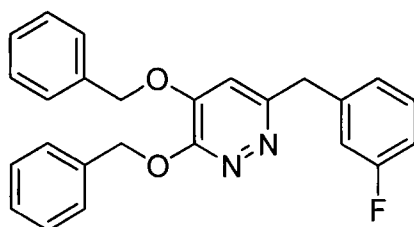
如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]嗒吡(中間物51)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和(2-氯苄基)氯化鋅(II)來製備，以38%的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 - 7.62 (m, 2 H), 7.15 - 7.45 (m, 12 H), 6.62 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 5.11 (s, 2

H)和4.29 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 417。

中間物54 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(3-氟苄基)甲基]嗒吡

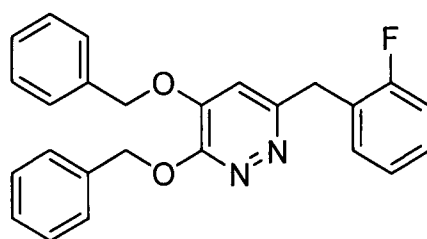


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]嗒吡(中間物51)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和(3-氟苄基)氯化鋅(II)來製備，以32%的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.99 - 7.55 (m, 15 H), 5.43 - 5.58 (m, 2 H), 5.18 - 5.31 (m, 2 H)和4.08 - 4.17 (m, 2H)

MS ES<sup>+</sup> : 401。

中間物55 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(2-氟苄基)甲基]嗒吡



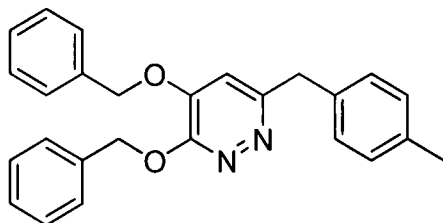
如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]嗒吡(中間物51)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和(2-氟苄基)氯化鋅(II)來製備，以77%的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.23 - 7.51 (m, 12 H), 7.09 - 7.23 (m, 3 H), 5.48 (s, 2 H), 5.14 - 5.29 (m, 2

H)和4.13 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 401。

中間物56 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-甲基苄基)甲基]嗒吡

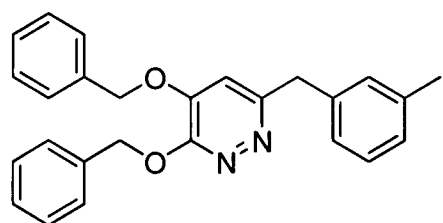


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]嗒吡(中間物51)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和(4-甲基苄基)氯化鋅(II)來製備，以45 %的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.05 - 7.50 (m, 15 H), 5.48 (s, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 3.99 - 4.07 (m, 2 H)和2.23 - 2.28 (m, 3 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 397。

中間物57 : 由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(3-甲基苄基)甲基]嗒吡



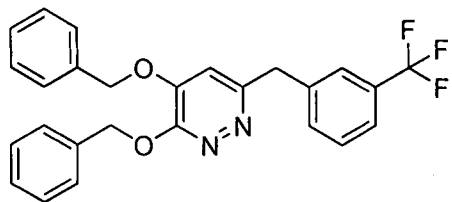
如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]嗒吡(中間物51)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1) (3-甲基苄基)氯化鋅(II)來製備，以66 %的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.00 - 7.50 (m, 15 H), 5.31 - 5.62 (m, 2 H), 5.11 - 5.25 (m, 2 H), 3.97 - 4.14

(m, 2 H)和2.21 - 2.29 (m, 3H)。

MS ES<sup>+</sup> : 397。

中間物58 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[[3-(三氟甲基)苯基]-甲基]嗒吡

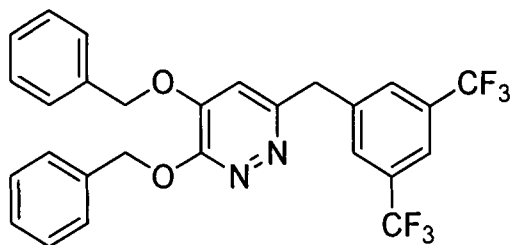


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氟苯基)甲基]嗒吡(中間物51)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和(3-(三氟甲基)苄基)氯化鋅(II)來製備，以33%的產率。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 7.47 - 7.54 (m, 4 H), 7.42 - 7.46 (m, 2 H), 7.29 - 7.42 (m, 8 H), 6.61 (s, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 5.09 (s, 2 H)和4.24 (br s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 451。

中間物58a : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-甲基]嗒吡



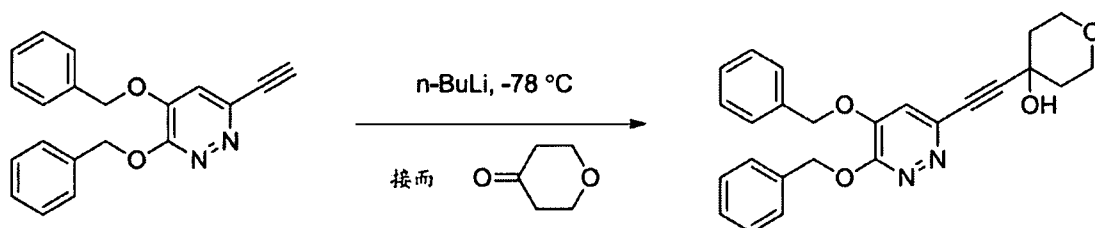
於氮氣下添加上清液鋅試劑[由添加1-(氯甲基)-3,5-雙(三氟甲基)苯(3 g, 11.43 mmol)至配於四氫呋喃(1M)內之氯化鋰(28.6 ml, 14.28 mmol)內的鎂(0.694 g, 28.6 mmol)之懸浮液和配於四氫呋喃內之氯化鋅(II) (12.57 ml, 12.57 mmol)

所產生的，溫熱至30°C來起始且攪拌歷時1小時來完成]至3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1) (1 g, 3.06 mmol)二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(0.143 g, 0.3 mmol)與配於四氫呋喃(10 ml)內之醋酸鈣(II) (0.034 g, 0.15 mmol)的溶液以及生成的紅/棕色混合物於65°C加熱歷時16小時。允許反應混合物冷卻，用乙酸乙酯來稀釋以及用飽和的碳酸氫鈉水溶液、飽和的氯化銨水溶液及鹽水來清洗。有機物係予以乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、過濾且於真空中移除溶劑以提供棕色的油。油係經由用配於石油內之0-40 %乙酸乙酯來洗提之矽石層析法予以純化以產出標題化合物(520mg 33 %)。

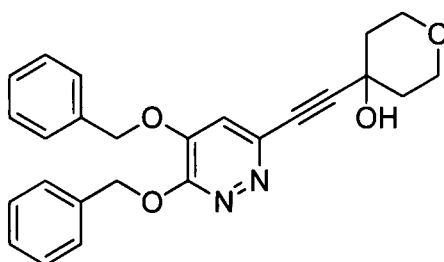
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.93 - 8.10 (m, 3 H), 7.23 - 7.53 (m, 11), 5.49 (s, 2 H), 5.23 (s, 2 H)和4.34 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 519。

途徑9:

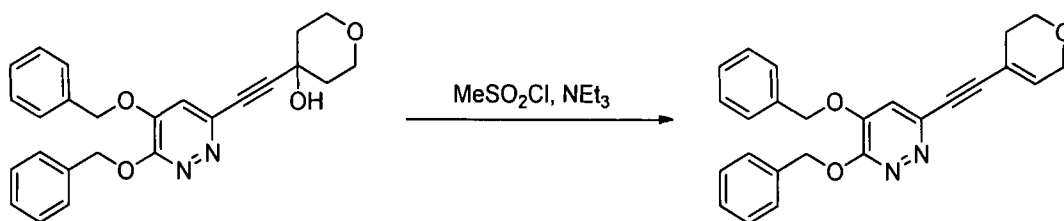


中間物59: 4-{2-[5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-基]乙炔基}嗎-4-醇(oxan-4-ol)



3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5; 3.0 g, 9.49 mmol)於氮氛圍下溶解於四氫呋喃(24 ml)內以及將生成的溶液冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。於 $-78^{\circ}\text{C}$ 下緩慢地添加正丁基鋰(配於己烷之23 %溶液; 7.92 ml, 28.48 mmol, 3.0 eq)以及允許生成的混合物攪拌歷時30分鐘。緩慢地添加二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(1.0 g, 10.44 mmol, 1.1 equiv.)至反應團塊以及允許全體溫熱至室溫。粗製混合物繼而傾注至飽和的氯化銨水溶液(300 ml)內以及將產物萃取至乙酸乙酯(100 ml  $\times$  2)內。分離有機層、用鹽水清洗、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且於真空中濃縮。粗產物係藉由矽膠上之管柱層析法(用配於己烷之0-30 %乙酸乙酯來洗提)而純化以產出希望的材料(2.0 g, 501 %產率)。

#### 途徑10：

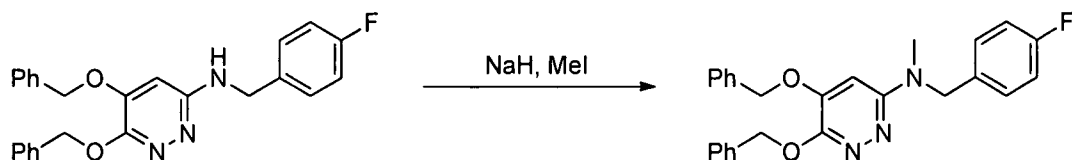


中間物60：3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)乙炔基]嗒吡

4-{2-[5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-基]乙炔基}哌-4-醇(中間物59; 2.0 g, 4.8 mmol)係溶解於二氯甲烷(20 ml)內。添加三乙胺(2.94 g, 28.82 mmol, 6.0 equiv.)至透明的溶液接著在室溫下添加甲磺醯氯(1.64 g, 14.42 mmol, 3.0 equiv.)。反應混合物在室溫下攪拌歷時1小時然後將反應團塊傾注至水(200 ml)內以及將產物萃取至乙酸乙酯(100 ml  $\times$  2)

內。分離有機層、用鹽水清洗、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且於真空中濃縮來得到粗製標題化合物(1.0 g, 52 %產率)，粗製標題化合物係以如此來使用(used as such)於下個步驟而不需進一步純化。

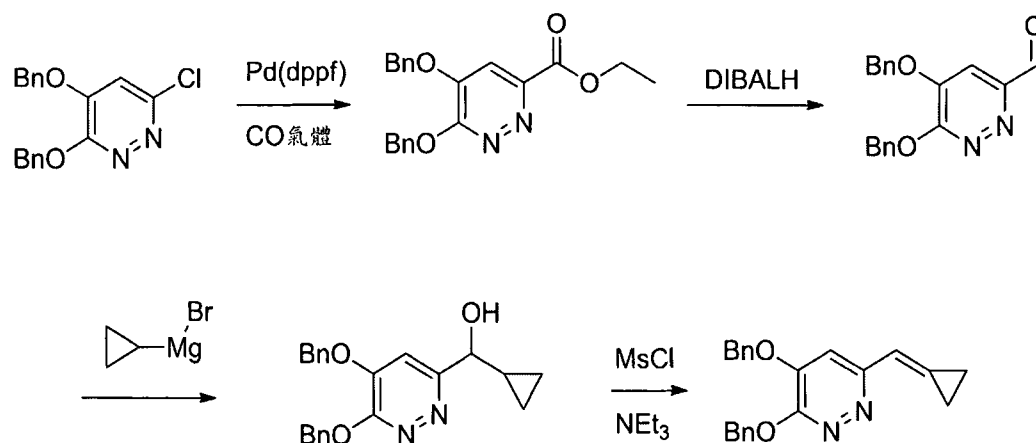
#### 途徑 11 :



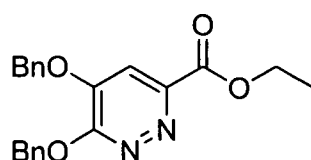
中間物 61 : 5,6-雙(苄基氧基)-N-[(4-氟苯基)甲基]-N-甲基嗒吡啉-3-胺

5,6-雙(苄基氧基)-N-[(4-氟苯基)甲基]嗒吡啉-3-胺(中間物 45 ; 0.7 g, 1.68 mmol)係溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺(8 ml)內以及將溶液冷卻至  $0^\circ\text{C}$  然後於氮氣圍下添加氫化鈉(於石蠟內的 60% 重量計 ; 0.101 g, 2.53 mmol, 1.5 equiv.)。允許反應混合物在室溫下溫熱歷時大概 30 分鐘以及添加碘甲烷(1.189 g, 8.43 mmol, 5 equiv.)。允許反應在室溫下攪拌歷時 1 小時然後傾注至水(100 ml)內以及有機材料係萃取至乙酸乙酯(50 ml  $\times$  2)內。分離有機層、用鹽水清洗、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且於真空中濃縮。粗製化合物係藉由管柱層析法(矽膠, 用配於己烷之 0-50 % 乙酸乙酯來洗提)而純化以產出 5,6-雙(苄基氧基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基嗒吡啉-3-胺(0.51 g, 64 % 產率)。

#### 途徑 12 :



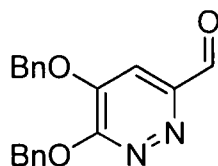
中間物 62：乙基 5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-甲酸酯



3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1；5.0 g，15.33 mmol)係在室溫下溶解於乙醇(75 ml)內。添加乙酸钠(2.52 g，30.67 mmol)以及生成的懸浮液係用氮沖洗歷時10分鐘。添加[1,1'-雙(二苄基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)二氯甲烷錯合物(0.877 g，1.073 mmol)以及用一氧化碳氣體來沖洗反應。另外的一氧化碳在室溫下使反應冒泡歷時15分鐘以及全體接而用一氧化碳起泡於90°C下攪拌歷時2小時。當完成立即使反應團塊傾注至水(50 ml)內接著鹽水(100 ml)內以及將產物萃取至乙酸乙酯(3 x 100 ml)內。分離組合的有機層、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且於真空中濃縮。粗產物係於管柱層析法(矽膠，配於己烷之0-20%乙酸乙酯)上純化以提供5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-甲酸酯(3.8 g，68%產率)。

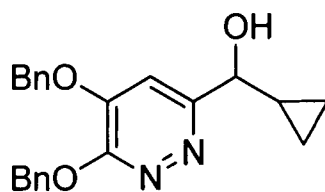
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.28 – 7.58 (m, 11 H), 5.73 (s, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 4.46 – 4.52 (q, 2 H)和1.44-1.48 (t, 3 H)。

## 中間物63：5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-甲醛



乙基 5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-甲酸酯(中間物62；3.8 g, 10.43 mmol)係溶解於THF(95 ml)內以及於氮氛圍下冷卻至0-5°C。於0-5°C下添加配於THF(1 M, 21 ml, 20.8 mmol)內之二異丁基-氯化鋁的溶液以及在室溫下攪拌反應混合物歷時2小時。當完成立即藉由添加乙酸乙酯以及接而飽和的氯化銨水溶液來使反應驟冷。將生成的團塊過濾且用乙酸乙酯予以萃取(3 x 50 ml)以及組合的有機物係用鹽水清洗、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且於真空中濃縮。粗產物係藉由管柱層析法(矽膠, 用二氯甲烷來洗提)而純化以提供5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-甲醛(2.9 g, 87%產率)。

## 中間物64：(5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-基)(環丙基)甲醇

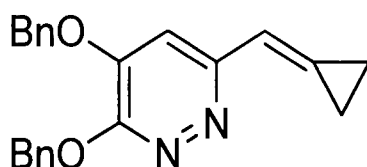


5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-甲醛(中間物63；0.5 g, 1.562 mmol)係溶解於THF(10 ml)內以及於氮氛圍下冷卻至0-5°C。於0-5°C下添加配於THF(0.5 M, 4.7 ml, 2.34 mmol)內之溴化環丙基鎂的溶液以及在室溫下攪拌反應混合物歷時4小時。當完成立即藉由添加乙酸乙酯及飽和的氯化銨水溶液來使反應驟冷以及萃取至乙酸乙酯(2 x 50 ml)內。將組合

的有機物分離且用鹽水清洗、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )以及於真空中濃縮。粗製化合物係藉由管柱層析法(矽石，配於二氯甲烷內之0-2 % 甲醇)來純化以提供(5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-基)(環丙基)甲醇(0.35 g, 61.9 % 產率)。

MS ES<sup>+</sup>: 363。

中間物65: 3,4-雙(苄基氧基)-6-(環亞丙基甲基)嗒吡

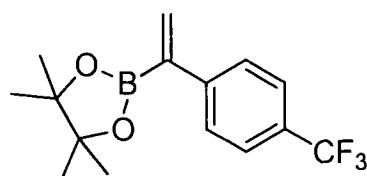


(5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-基)(環丙基)甲醇(中間物64, 0.34 g, 0.94 mmol)溶解於二氯甲烷(10.2 ml)內以及於氮氬圍下在0-5°C下冷卻。將三乙胺(0.474 g, 4.70 mmol)和甲磺醯氯(0.162 g, 1.401 mmol)添加至反應以及允許其在室溫下攪拌歷時3小時。當完成立即藉由傾注至飽和的碳酸氫鈉水溶液(25 ml)之內而使反應驟冷以及將產物萃取至乙酸乙酯(2 x 50 ml)內。分離組合的有機層、用鹽水清洗、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且於真空中濃縮。粗製化合物係藉由管柱層析法(矽石，配於正己烷內之0-10 % 乙酸乙酯)來純化以提供3,4-雙(苄基氧基)-6-(環亞丙基甲基)嗒吡(0.18 g, 56 % 產率)。

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.28 - 7.57 (m, 10 H), 6.67 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 5.14 - 5.19 (m, 2 H) and 1.90 - 2.05 (m, 4 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 345。

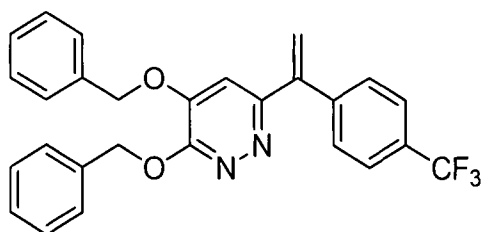
中間物 66：4,4,5,5-四甲基-2-{1-[4-(三氟甲基)苯基]乙  
基}-1,3,2-二噁戊硼烷



允許(1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)-2,3-二氫-1H-咪唑-2-基)氯化銅(II) (0.718 g, 1.469 mmol)、第三丁氧基鈉(0.141 g, 1.469 mmol)以及THF(106 ml)的混合物於氮氣下攪拌歷時10分鐘。添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二噁戊硼烷) (8.21 g, 32.3 mmol)以及混合物在室溫下攪拌歷時30分鐘。將混合物冷卻至-78°C以及配於THF(21.30 ml)內之1-乙炔基-4-(三氟甲基)苯的溶液(5 g, 29.4 mmol)和甲醇(1.308 ml, 32.3 mmol)係經由針筒來添加。整個混合物接而在-40°C下攪拌伴隨慢慢的溫熱至20°C過夜。將生成的混合物過濾通過矽藻土襯墊以提供棕色溶液，於真空中濃縮棕色溶液。殘餘物係藉由管柱層析法(矽石，用配於石油內之0-6 %二乙基醚來洗提)而純化。組合的分餾物係藉由管柱層析法(矽石，用配於石油內之0-50 %二氯甲烷來洗提)而接受進一步純化來提供4,4,5,5-四甲基-2-{1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-1,3,2-二噁戊硼烷為黃色的固體(2.82 g, 32 %)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.67 - 7.72 (m, 2 H) 7.61 - 7.66 (m, 2 H) 6.21 (m, 1 H) 6.11 (m, 1 H)和1.28 (s, 12 H)。

中間物 67：3,4-雙(苄基氧基)-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}-  
嗒吡

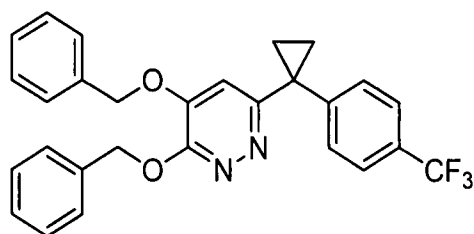


依據用於3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苯基乙烯基)嗒吡(中間物25)之方法而由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和4,4,5,5-四甲基-2-{1-[4-(三氟甲基)-苯基]乙烯基}-1,3,2-二噁戊硼烷(中間物66)來製備，以48%的產率。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.72 (m, 2 H), 7.30 - 7.50 (m, 13 H), 6.02 (s, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 5.55 (s, 2 H)和5.31 (s, 2 H)。

MS : ES<sup>+</sup> : 463。

中間物68 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]-環丙基}嗒吡

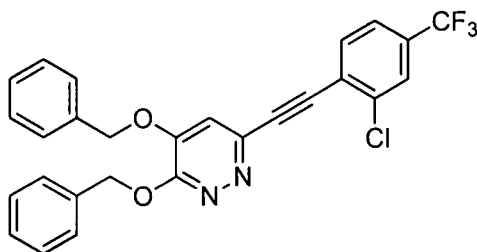


依據用於3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苯基環丙基)嗒吡(中間物26)之方法而由3,4-雙(苄基氧基)-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]乙烯基}-嗒吡(中間物67)來製備，以38%的產率。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.65 (m, 2 H) 7.29 - 7.48 (m, 12 H) 6.90 (s, 1 H) 5.50 (s, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 1.54 - 1.59 (m, 2 H)和1.34 - 1.38 (m, 2 H)。

MS : ES<sup>+</sup> : 477。

中間物69: 3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-乙炔基}嗒吡

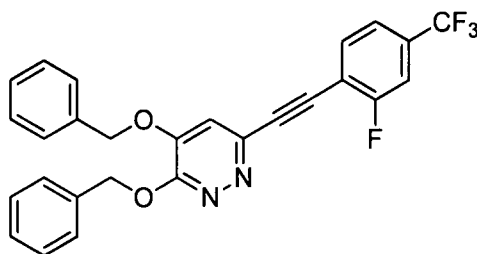


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-((3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-乙炔基}嗒吡(中間物74)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)與1-溴-2-氯-4-(三氟甲基)苯來製備，以75%的產率。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.32 - 7.52 (m, 10 H), 5.60 (s, 2 H)和5.33 (s, 2 H)。

MS: ES<sup>+</sup>: 495。

中間物70: 3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-乙炔基}嗒吡

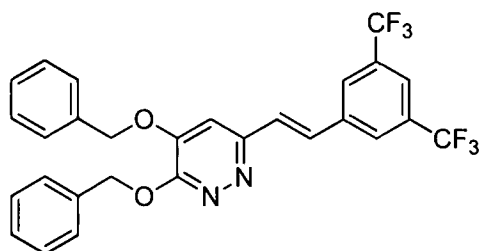


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-((3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-乙炔基}嗒吡(中間物74)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5)與1-溴-2-氟-4-(三氟甲基)苯來製備，以16%的產率。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.90 - 8.00 (m, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H) 7.30 - 7.53 (m, 10 H), 5.60 (s, 2 H) 和 5.33 (s, 2 H)。

MS :  $\text{ES}^+$  : 479。

中間物71 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(*E*)-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-乙烯基]嗒吡

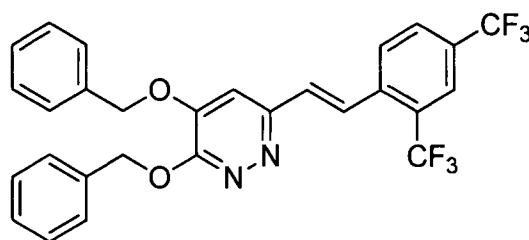


如同就3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苯基乙烯基)嗒吡(中間物25)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1)和2-[(*E*)-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁戊硼烷來製備，以77%的產率。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.38 (s, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 7.82 - 7.89 (m, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 2 H), 7.31 - 7.54 (m, 10 H), 5.58 (s, 2 H)和5.32 (s, 2 H)。

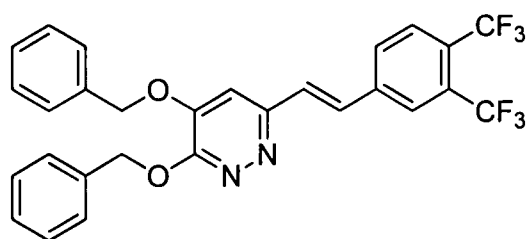
MS :  $\text{ES}^+$  : 531。

中間物72 : 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(*E*)-2-[2,4-雙(三氟甲基)苯基]-乙烯基]嗒吡



依據使用來合成的3,4-雙(苄基氧基)-6-[(*E*)-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]嗒吡(中間物76)的程序而由3,4-雙(苄基氧基)-6-乙烯基嗒吡(中間物78)來製備，以36%的產率。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.27 (m, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 5 H), 7.32 - 7.46 (m, 6 H), 5.59 (s, 2 H)和5.35 (s, 2 H)。  
中間物73：3,4-雙(苄基氧基)-6-[(*E*)-2-[3,4-雙(三氟甲基)苯基]-乙烯基]嗒吡

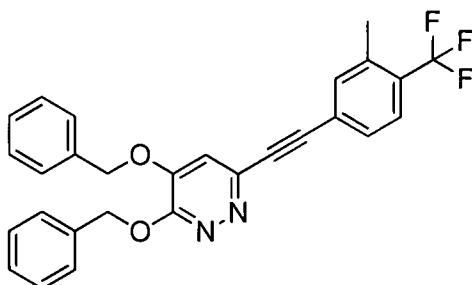


將3,4-雙(苄基氧基)-6-乙烯基嗒吡(中間物78：0.578 g, 1.816 mmol)、碳酸鈉(0.887 g, 2.72 mmol)、二氯化鈮三環己基磷烷(dichloropalladiumtricyclohexylphosphane) (1:2) (0.067 g, 0.091 mmol)及4-氯-1,2-雙(三氟甲基)苯(0.542 g, 2.179 mmol)組合。使反應容器排空且用氮沖洗，然後於真空下添加甲苯(6.05 ml)以及全體於氮氣下攪拌且加熱至140°C歷時11小時。當使飽和的含水氯化銨驟冷，立即用二氯甲烷來稀釋生成的混合物、通經相分離器以及於真空中濃縮。殘餘物係藉由洗提(矽石，配於石油內之0-50%乙酸乙酯)之管柱層析法來純化以產出粗製3,4-雙(苄基氧基)-6-[(*E*)-2-[3,4-雙(三氟甲基)苯基]-乙烯基]嗒吡，其直接

使用於下個步驟而不需進一步純化。

MS : ES<sup>+</sup> : 531。

中間物74: 3,4-雙(苄基氧基)-6-((3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-乙炔基)嗒吡

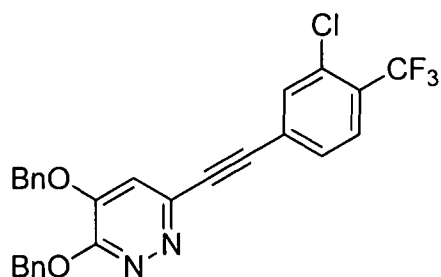


將3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物5; 3.0 g, 9.48 mmol)、碘化銅(I) (0.181 g, 0.948 mmol)與雙(三苯基膦)二氯化鈮(II) (0.333 g, 0.474 mmol)組合。反應容器係用氮沖洗，接著添加4-溴-2-甲基-1-(三氟甲基)苯(2.493 g, 10.43 mmol)、1,8-二氮雙環十一-7-烯(8.66 g, 56.9 mmol)和四氫呋喃(32 ml)，然後允許生成的混合物在室溫下攪拌過夜。藉由鹽水使反應驟冷係且萃取至乙酸乙酯(x2)內以及將組合的有機萃取物用鹽水清洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且於真空中濃縮以提供深棕色的膠。膠係藉由管柱層析法(矽石，配於石油內之0-50 % 乙酸乙酯)來純化以提供3,4-雙(苄基氧基)-6-((3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-乙炔基)嗒吡為深棕色的油(1.22 g, 27 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.49 - 7.67 (m, 3 H), 7.33 - 7.46 (m, 10 H), 7.06 (s, 1 H), 5.64 (s, 2 H), 5.20 (s, 2 H)和 2.50 (s, 3 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 475。

中間物75: 3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-乙炔基}嗒吡

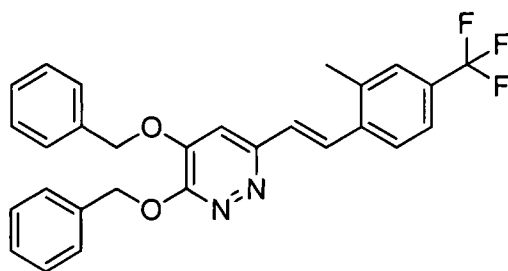


如同3,4-雙(苄基氧基)-6-((3-甲基-4-(三氟甲基)-苯基)-乙炔基}嗒吡(中間物74)就所說明的使用4-溴-2-氯-1-(三氟-甲基)苯來製備，以98%的產率。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.80 (s, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.32 - 7.46 (m, 9 H), 7.08 (s, 1 H), 5.64 (s, 2 H)和5.22 (s, 2 H)。

MS  $\text{ES}^+$ : 495。

中間物76: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(*E*)-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]嗒吡



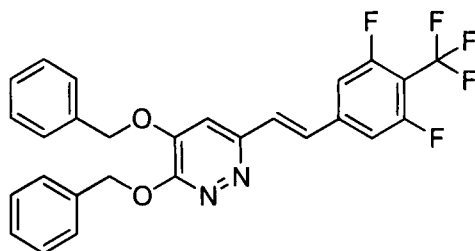
將1-溴-2-甲基-4-(三氟甲基)苯(1.144 g, 4.79 mmol)、3,4-雙(苄基氧基)-6-乙炔基嗒吡(中間物78; 1.27 g, 3.99 mmol)、醋酸鈮(II) (0.045 g, 0.199 mmol)、三乙胺(10.56 ml, 76 mmol)、三鄰甲苯膦(0.243 g, 0.798 mmol)和乙腈(8 ml)組合。反應混合物接受120°C微波輻射加熱歷時30分鐘

然後用水使驟冷以及萃取至乙酸乙酯內。組合的有機物係用鹽水清洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且於真空中濃縮以提供橘色的膠。此係藉由管柱層析法(矽石，用配於石油內之0-30%乙酸乙酯來洗提)而純化來提供3,4-雙(苄基氧基)-6-[(*E*)-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]嗒吡為白色固體(1.04 g, 55%)。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.78 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.26 - 7.57 (m, 13 H), 7.09 (br. s., 1 H), 5.62 (s, 2 H), 5.28 (s, 2 H)和2.52 (s, 3 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 477。

中間物77: 3,4-雙(苄基氧基)-6-[(*E*)-2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]嗒吡



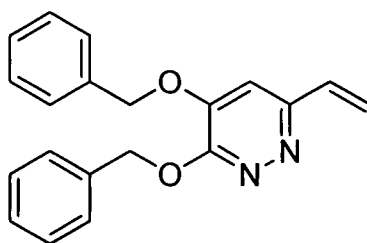
3,4-雙(苄基氧基)-6-乙烯基嗒吡(中間物78; 1.09 g, 3.42 mmol)、三鄰甲苯膦(0.208 g, 0.685 mmol)、醋酸鈮(II) (0.038 g, 0.171 mmol)、5-溴-1,3-二氟-2-(三氟甲基)苯(1.07 g, 4.11 mmol)、三乙胺(9.07 ml, 65.1 mmol)和乙腈(10 ml)的混合物接受120°C微波輻射歷時2小時。反應混合物過濾通過矽藻土以移除不可溶的白色沈澱物以及將濾液分配於乙酸乙酯和鹽水之間。有機物係予以乾燥(MgSO<sub>4</sub>)以及於真空中濃縮然後粗產物係藉由管柱層析法(矽石，用配於石油內之

0-30 % 乙酸乙酯來洗提)而純化來提供3,4-雙(苄基氧基)-6-[(E)-2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]嗒吡，標題化合物為黃色固體(1.21 g, 71 %)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.56 (d, 2 H), 7.34 - 7.52 (m, 10 H), 7.27 (d, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 5.67 (s, 2 H)和5.28 (s, 2 H)。

MS  $\text{ES}^+$ : 499。

中間物78: 3,4-雙(苄基氧基)-6-乙烯基嗒吡

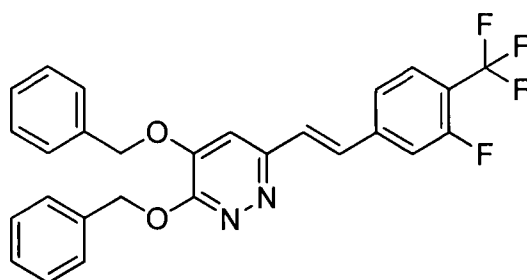


將含有2,4,6-三乙烯基-1,3,5,2,4,6-三嗪三硼環己烷(trioxatriborinane)化合物與吡啶(1:1) (1.105 g, 4.59 mmol)、3,4-雙(苄基氧基)-6-氯嗒吡(中間物1, 3 g, 9.18 mmol)和碳酸鉀(3.17 g, 22.95 mmol)的一個容器排空以及用氮來沖洗。於真空下添加二噁烷(30 ml)和水(3 ml)以及使反應除氣然後添加四(三苯基-膦)鈰(0) (0.530 g, 0.459 mmol)。繼而將生成的混合物於80°C加熱歷時18小時以及冷卻後立即用乙酸乙酯來稀釋以及用飽和的碳酸鈉水溶液清洗。有機物係予以乾燥( $\text{MgSO}_4$ )、過濾且於真空中移除溶劑以提供棕色的油。此係藉由管柱層析法(矽石, 用配於石油內之0-30%乙酸乙酯來洗提)而純化來提供3,4-雙(苄基氧基)-6-乙烯基嗒吡(1.1g, 38%產率)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 - 7.65 (m, 2 H), 7.29 - 7.49 (m, 8 H), 6.82 - 6.98 (m, 2 H), 5.89 - 6.03 (m, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 5.45 - 5.59 (m, 1 H)和5.24 (s, 2 H)。

MS  $\text{ES}^+$  : 319。

中間物79：3,4-雙(苄基氧基)-6-[(E)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]嗒吡



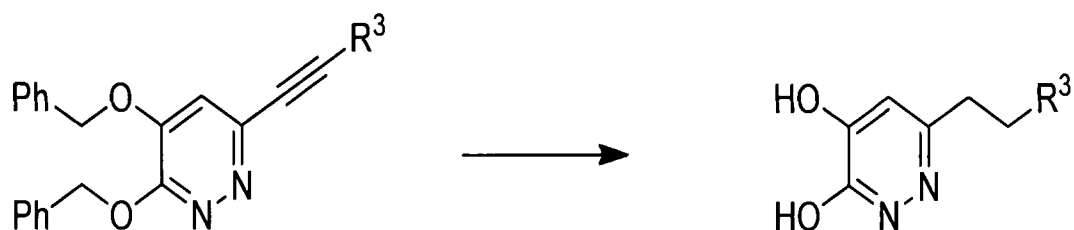
將含有3,4-雙(苄基氧基)-6-乙烯基嗒吡(中間物78, 1.09 g, 3.42 mmol)、三-(2-甲基苄基)磷烷(0.208 g, 0.685 mmol)、2-氟-4-碘-1-(三氟甲基)苯(1.191 g, 4.11 mmol)與醋酸鈮(II)(0.038 g, 0.171 mmol)的一個容器排空且於真空下添加乙腈(10 ml)和三乙胺(9.07 ml, 65.1 mmol)以及接而用氮來沖洗混合物。反應繼而於80°C微波爐內加熱歷時4小時以及，冷卻後立即用二氯甲烷來稀釋以及用飽和的氯化銨水溶液來清洗。有機物係予以乾燥( $\text{MgSO}_4$ )、過濾且於真空中移除溶劑以提供棕色的油，藉由管柱層析法(矽石，用配於石油內之30-100 %二氯甲烷來洗提)而純化棕色的油來產出3,4-雙(苄基氧基)-6-[(E)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]嗒吡(1.1 g, 2.29 mmol, 67 %產率)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 - 7.68 (m, 3 H), 7.31 - 7.53 (m, 12 H), 6.97 (s, 1 H), 5.71 (s, 2 H)和5.28 (s, 2 H)。

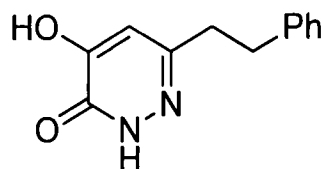
MS ES<sup>+</sup> : 481。

## 2. 實施例

途徑 A :



## 實施例 1 : 4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮

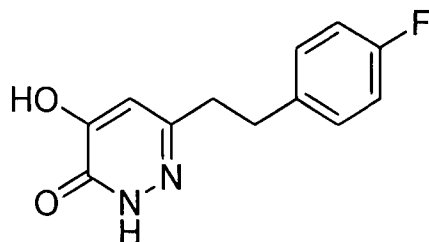


3,4-雙(苄基氧基)-6-(苄基乙炔基)嗒吡(中間物2; 320 mg, 0.815 mmol)將溶解於乙醇內以及添加碳上的鈀(87 mgs, 0.815 mmol)然後沖洗混合物且接受氫氣體。反應接而予以過濾且蒸發以及殘餘物係藉由使用配於二氯甲烷內之0-10 % 甲醇之矽石來純化以產出紅色固體。此係藉由以乙醇來研磨而得到粗製標題化合物為白色固體以及使母液蒸發且溶解於最少量的二甲亞砜內且經由C18逆相矽石層析法予以純化以產出4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(31 mg, 0.14 mmol, 17.6 % 產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.80 (s, br, 1 H), 10.7 (s, br, 1 H), 7.15 - 7.30 (m, 6 H), 2.85 - 2.95 (m, 2 H)和2.76 - 2.83 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 217。

## 實施例2：6-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

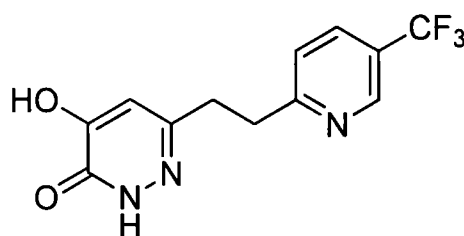


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氟苯基)乙炔基]嗒吡(中間物3)來製備。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.22-7.28 (m, 2 H), 7.05-7.13 (m, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 2.85 - 2.94 (m, 2 H)和 2.73-2.79 (m, 2H)

MS ES<sup>+</sup>: 236。

## 實施例3：4-羥基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮



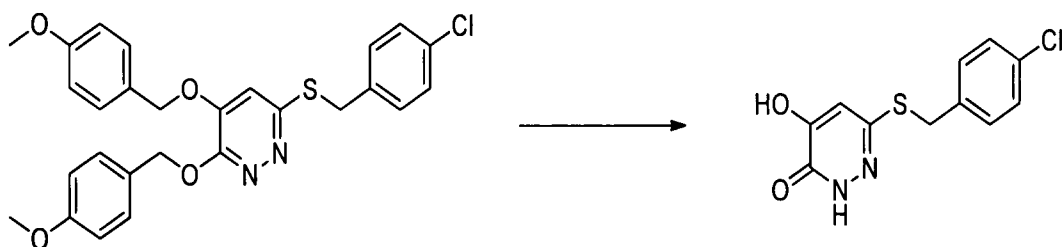
3,4-雙(苄基氧基)-6-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙炔基]嗒吡(中間物6; 460 mg, 0.997 mmol)溶解於乙醇內以及添加碳上的鈀然後混合物予以沖洗且經受氫氣。當反應完成立即於真空中移除溶劑以產出殘餘物，殘餘物係經由使用配於酸性水(0.05 %三氟乙酸)內的5-90 %乙腈之逆相層析法予以純化以在，從乙醇-庚烷混合物予以再結晶之後，提供4-羥基-6-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)嗒吡-3(2H)-酮

(136 mg, 0.48 mmol, 48 % 產率)。

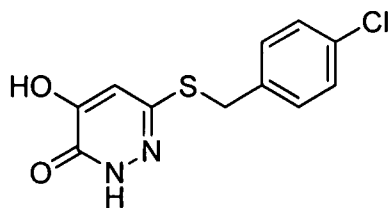
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (br s, 1 H), 10.72 (br s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 3.13 - 3.19 (m, 2 H) 和 2.90-2.98 (m, 2 H)

MS ES $^+$ : 286。

途徑 B:



#### 實施例 4: 6-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

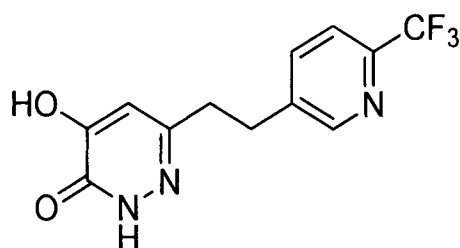


添加配於二噁烷(4.0 M, 5177  $\mu\text{l}$ , 20.71 mmol)之氯化氫的溶液至配於甲醇(5177  $\mu\text{l}$ )內之6-[(4-氯苯基)磺醯基]-3,4-雙[(4-甲氧基苯基)氧]嗒吡(中間物 8; 527 mg, 1.04 mmol)的溶液內以及允許反應在室溫下攪拌歷時72小時。生成的混合物係於真空下濃縮以提供黃色的固體，黃色固體係從乙醇予以再結晶以提供6-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮為白色的結晶(153 mg, 56.9  $\mu\text{mol}$ , 55 %)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.99 (s, br, 1 H), 10.6 (s, br, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 4 H), 6.53 (s, 1 H) 和 4.24 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 269。

實施例5：4-羥基-6-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮

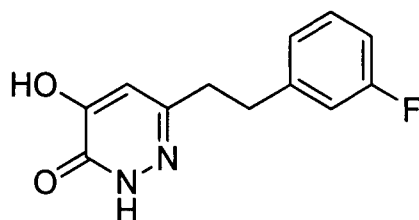


除了反應於甲醇和四氫呋喃的混合物(1:1)內進行之外，如同就4-羥基-6-(2-苄基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-{{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基}嗒吡(中間物9)來製備。所生成的粗產物係藉由在酸性條件下之製備HPLC而純化以提供4-羥基-6-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮為奶油色的固體(26%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.68 (br s, 1 H), 10.80 (s, br, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.92 – 7.98 (m, 1 H), 7.80 – 7.88 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 2.98 – 3.08 (m, 2 H) 和 2.80 – 2.88 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 286。

實施例6：6-[2-(3-氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮



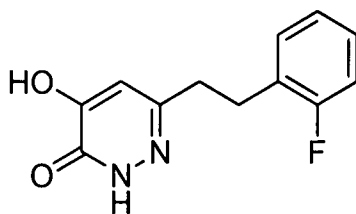
除了反應係於甲醇內進行之外，如同就4-羥基-6-(2-苄

乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(3-氟苄基)乙炔基]嗒吡(中間物10)來製備。生成的粗產物係從乙醇與庚烷的混合物予以再結晶以提供6-[2-(3-氟苄基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮為奶油色的結晶(產率 = 63%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.67 (br s, 1 H), 10.71 (br s, 1 H), 7.25 – 7.38 (s, 1 H), 6.95 – 7.15 (m, 3 H), 6.61 (s, 1 H), 2.88 – 2.95 (m, 2 H)和2.73 – 2.81 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 235。

#### 實施例7: 6-[2-(2-氟苄基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

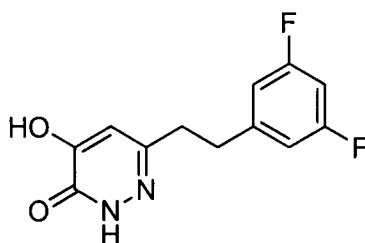


如同就4-羥基-6-(2-苄乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(2-氟苄基)乙炔基]嗒吡(中間物11)來製備。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (br s, 1 H), 10.77 (br s, 1 H), 7.21-7.35 (m, 2 H), 7.08-7.21 (m, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 2.85 - 2.95 (m, 2 H)和2.72-2.79 (m, 2H)

MS ES<sup>+</sup>: 235。

#### 實施例8: 6-[2-(3,5-二氟苄基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

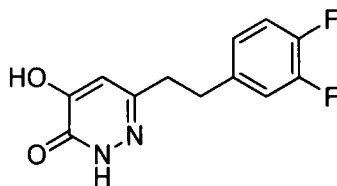


如同就4-羥基-6-(2-苯乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(3,5-二氟苄基)乙炔基]嗒吡(中間物12)來製備。粗製材料係藉由用0-100 % 甲醇與帶有酸性修飾劑之水來洗提之逆相管柱層析法(10 g C18)卡匣予以純化來提供淺橘色的油狀固體。此係從乙醇與庚烷的混合物予以再結晶以提供桃色的固體(產率= 29 %)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.69 (br s, 1 H), 10.74 (br s, 1 H), 6.95 – 7.05 (m, 3 H), 6.60 (s, 1 H), 2.88 – 2.95 (m, 2 H)和2.74 – 2.81 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 253。

#### 實施例9: 6-[2-(3,4-二氟苄基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

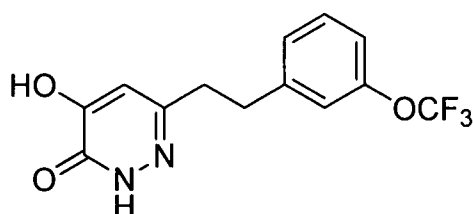


如同就4-羥基-6-(2-苯乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(3,4-二氟苄基)乙炔基]嗒吡(中間物13)來製備。粗製材料係經由用配於具有0.05 % 甲酸性修飾劑之水內的5-100 % 乙腈來洗提，之逆相層析法予以純化。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.6 (s, br, 1 H), 10.8 (s, br, 1 H), 7.24 – 7.38 (m, 2 H), 7.02 – 7.09 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 2.84 – 2.92 (m, 2 H)和2.72 – 2.81 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 253。

實施例 10：4-羥基-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}嗒吡  
-3(2H)-酮

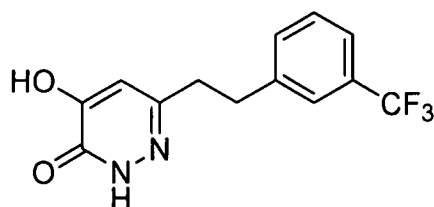


如同就4-羥基-6-(2-苯乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙炔基}嗒吡(中間物14)來製備。殘餘物係藉由用配於帶有酸性修飾劑的水之0-100 % 甲醇來洗提之逆相管柱層析法(30 g C18)卡匣予以純化以及將合適的分餾物組合且濃縮。粗產物係從乙酸乙酯/庚烷予以再結晶以提供白色固體(產率= 23 %)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.67 (br s, 1 H), 10.71 (br s, 1 H), 7.35 – 7.45 (m, 1 H), 7.15 – 7.30 (m, 3 H), 6.51 (s, 1 H), 2.92 – 2.98 (m, 2 H)和 2.74 – 2.84 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 301。

實施例 11：4-羥基-6-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}嗒吡  
-3(2H)-酮



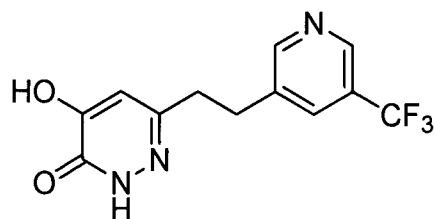
除了反應係於甲醇和四氫吡喃的混合物(2:1)內進行之外，如同就4-羥基-6-(2-苯乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所

說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙炔基} 嗒吡(中間物15)來製備。粗製材料係經由用水內有0.05 % 甲酸修飾劑之5-80 % 乙腈/水來洗提之逆相層析法予以純化。粗產物係從乙醇/庚烷予以再結晶以提供白色固體(產率 = 27 %)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.7 (s, br, 1 H), 10.7 (s, br, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.49 – 7.53 (m, 3 H), 6.61 (s, 1 H), 2.95 – 3.01 (m, 2 H)和 2.77 – 2.81 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 285。

**實施例12: 4-羥基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮**



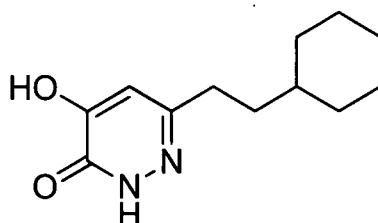
於氮氣下緩慢地添加10 % 碳上的鈀(0.04 g)至配於甲醇(10 ml)內的3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基}嗒吡(中間物16, 1.5 g)的溶液內以及反應混合物於氮氣圍下在室溫下攪拌歷時30分鐘。生成的混合物於氮氣圍下過濾通過“Celite”(商標)矽藻土床以及用甲醇來清洗然後於真空下濃縮濾液以提供粗製3,4-雙(苄基氧基)-6-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)嗒吡(0.4 g, 0.86 mmol)。此在室溫下吸收甲醇(taken up in methanol) (10 ml)以及於氮氣圍下緩慢地添加10 % 碳上的鈀(0.04 g)。混合物繼而在室溫於氮氣下(200 psi)攪拌過夜然後於氮氣下過濾

通過“Celite”(商標)矽藻土的床以及用甲醇清洗。有機層係於真空中濃縮以提供粗產物(0.2 g)，其係藉由製備HPLC而純化以提供均質的4-羥基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮(0.03 g，81.6%產率)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.72 (s, br, 1 H), 10.81 (s, br, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 3.00 – 3.34 (m, 2 H)和2.81 – 2.85 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 286。

### 實施例13：6-(2-環己基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

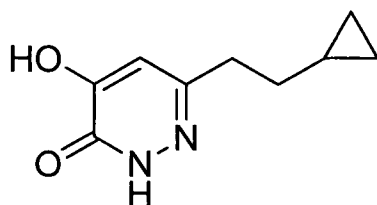


除了反應係於甲醇和四氫吡喃的混合物(1:1)內進行之外，如同就4-羥基-6-(2-苯乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-(環己基乙炔基)嗒吡(中間物17)來製備。生成的粗產物係藉由在酸性條件下之製備HPLC而純化。所獲得的固體係從甲基三級丁基醚與乙酸乙酯予以再結晶以提供6-(2-環己基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮為奶油色的固體(11%產率)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.62 (br s, 1 H), 10.68 (br s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 2.39 - 2.48 (m, 2 H), 1.56 - 1.76 (m, 5 H), 1.38 - 1.49 (m, 2 H), 1.05 - 1.27 (m, 4 H), 0.80 - 0.97 (m, 2 H)

MS ES<sup>+</sup> : 223。

實施例14：6-(2-環丙基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

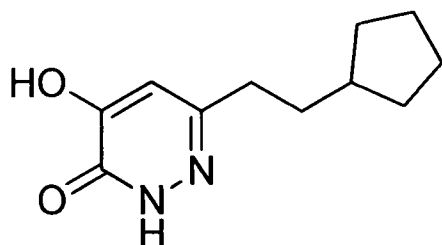


除了反應係於乙醇內進行之外，如同就4-羥基-6-(2-苯乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-(環丙基乙炔基)嗒吡(中間物18)來製備。生成的粗產物係藉由在酸性條件下之製備HPLC而純化以提供6-(2-環丙基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮為奶油色的固體(14%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>6</sub>) δ 6.55 (s, 1 H), 2.55 - 2.63 (m, 2 H), 1.45 - 1.54 (m, 2 H), 0.67 - 0.75 (m, 1 H), 0.38 - 0.42 (m, 2 H)和 - 0.04 - 0.06 (m, 2 H)

MS ES<sup>+</sup> : 181。

實施例15：6-(2-環戊基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮



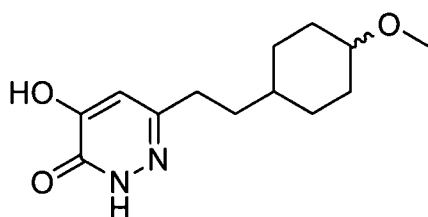
除了反應係於甲醇和四氫呋喃的混合物(1:1)內進行之外，如同就4-羥基-6-(2-苯乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-(環戊基乙炔基)嗒吡(中間物19)來製備。生成的粗產物係藉由在酸性條件下之製備

HPLC而純化以在從乙醇與庚烷予以再結晶之後提供6-(2-環戊基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮為白色的固體(51 %產率)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.63 (br s, 1 H), 10.67 (br s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 2.41 - 2.48 (m, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 3 H), 1.41 - 1.63 (m, 6 H), 1.00-1.15 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 209。

**實施例16: 4-羥基-6-[2-(4-(甲氧基環己基)乙基)嗒吡-3(2H)-酮**

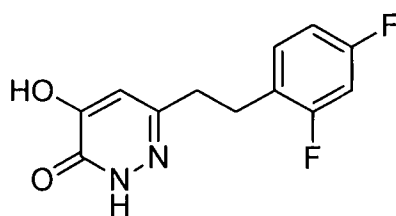


除了反應係於甲醇內進行之外，如同就4-羥基-6-(2-苄乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-甲氧基環己-1-烯-1-基)乙炔基]嗒吡(中間物20)來製備。生成的粗產物係藉由在酸性條件下之製備HPLC而純化以提供4-羥基-6-[2-(4-(甲氧基環己基)乙基)嗒吡-3(2H)-酮(異構物的混合物)為白色固體(26 %產率)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.62 (s, 1 H), 10.66 (br s, 1 H), 6.52-6.55 (m, 1 H), 3.21 和 3.18 (2單重, 總3 H), 2.97 - 3.08 (m, 1 H), 2.40 - 2.47 (m, 2 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 1.70 - 1.80 (m, 2 H), 0.84 - 1.51 (m, 8 H)

MS ES<sup>+</sup>: 253。

**實施例17: 6-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**

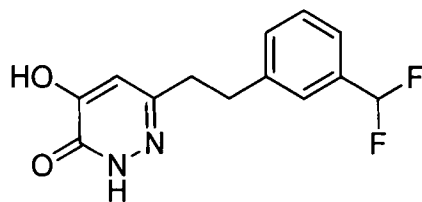


除了反應係於乙醇和四氫吡喃的混合物(1:1)內進行之外，如同就4-羥基-6-(2-苄基)吡啶-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(2,4-二氟苄基)乙炔基]吡啶(中間物21)來製備。粗製材料係經由用帶有酸性修飾劑之5-100%乙腈/水來洗提之逆相層析法(25 g C18)卡匣予以純化以及將合適的分餾物組合以提供黃色固體。此係從乙醇予以再結晶以提供白色的固體(產率 = 26%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (s, 1 H), 10.78 (br s, 1 H), 7.24 - 7.40 (m, 1 H), 7.09 - 7.26 (m, 1 H), 6.93 - 7.07 (m, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 2.82 - 2.97 (m, 2 H), 2.63 - 2.80 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 253。

**實施例 18: 6-[2-[3-(二氟甲基)苄基]乙基]-4-羥基吡啶-3(2H)-酮**



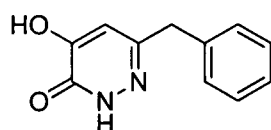
除了反應係於乙醇和四氫吡喃的混合物(1:1)內進行之外，如同就4-羥基-6-(2-苄基)吡啶-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苄基氧基)-6-[[3-(二氟甲基)苄基]乙炔基]吡啶(中間物22)來製備。粗製材料係經由用帶有酸性修飾劑

之5-100 %乙腈/水來洗提之逆相層析法(25 g C18)卡匣予以純化以及將合適的分餾物組合以提供淡橘色的固體(產率 = 32%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (s, 1 H), 10.77 (br s, 1 H), 7.33 - 7.47 (m, 5 H), 6.79 - 7.18 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 2.89 - 3.00 (m, 2 H), 2.71 - 2.83 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 267。

#### 實施例19：6-苄基-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

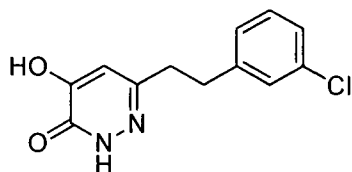


添加10 %碳上的鈀(0.045 g, 0.042 mmol)至配於甲醇(4.18 ml)內之6-苄基-3,4-雙(苄基氧基)嗒吡(中間物23: 0.16 g, 0.418 mmol)之經除氣的溶液內。使混合物除氣、係排空以及裝滿來自氣球的氫。在1小時之後,使反應混合物除氣以及過濾通過“Celite”矽藻土的襯墊、用甲醇來清洗且予以濃縮以提供黃色的油。原油係經由用帶有酸性修飾劑之5-100 %乙腈/水來洗提之逆相層析法(25 g C18)卡匣予以純化以及將合適的分餾物組合以提供奶油色的固體(產率 = 77 %)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.72 (br s, 1 H), 10.78 (br s, 1 H), 7.15 - 7.40 (m, 5 H), 6.46 (s, 1 H), 3.79 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 203。

#### 實施例20：6-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

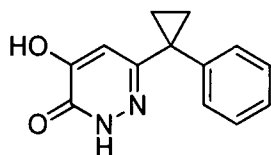


除了反應係於乙酸乙酯內進行之外，如同就4-羥基-6-(2-苯乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苯基氧基)-6-[(3-氯甲基)苯基]乙炔基]嗒吡(中間物24)來製備。粗製材料係經由用帶有酸性修飾劑之5-100%乙腈/水來洗提之逆相層析法(50 g C18)卡匣予以純化以及將合適的分餾物組合以提供橘色的固體。此係從乙酸乙酯予以再結晶以提供白色固體(產率 = 32%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1 H), 10.72 (br s, 1 H), 7.10 - 7.40 (m, 4 H), 6.60 (s, 1 H), 2.82 - 3.05 (m, 2 H), 2.71 - 2.82 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 251。

#### 實施例21：4-羥基-6-(1-苯基環丙基)嗒吡-3(2H)-酮



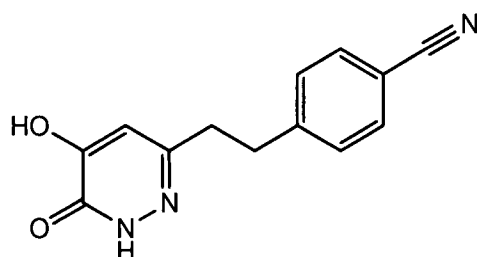
除了反應係於乙酸乙酯內進行之外，如同就4-羥基-6-(2-苯乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的由3,4-雙(苯基氧基)-6-(1-苯基環丙基)嗒吡(中間物26)來製備。粗製材料係由乙酸乙酯予以再結晶以提供粉紅色的固體(產率 = 27%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (s, 1 H), 10.74 (br s, 1 H), 7.13 - 7.39 (m, 5 H), 6.32 (s, 1 H), 1.27 - 1.39

(m, 2 H), 1.10 - 1.24 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 229。

**實施例22: 4-[2-(5-羥基-6-氧-1,6-二氫嗒吡-3-基)乙基]苯甲腈**

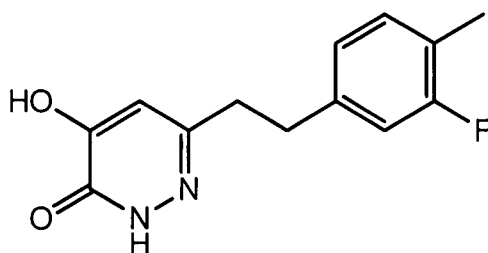


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由4-{2-[5,6-雙(苄基氧基)嗒吡-3-基]乙炔基}苯甲腈(中間物27)來製備，除了使用於氫化之溶劑混合物係由四氫呋喃和甲醇(1:1)所製成的以及最終化合物係由四氫呋喃予以再結晶之外。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.59 (br s, 1 H), 10.66 (br s, 1 H), 7.56 - 7.78 (m, 2 H), 7.27 - 7.44 (m, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 2.82 - 3.01 (m, 2 H)和2.56 - 2.82 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 242。

**實施例23: 6-[2-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**



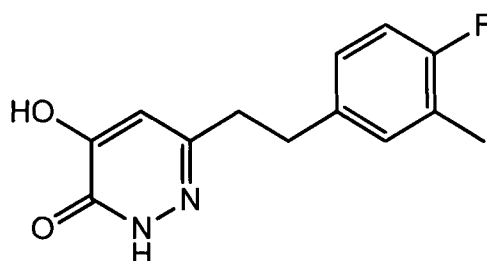
如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(3-氟-4-甲基苯基)乙炔基]嗒吡(中間物28)來製備，除了使用於氫化之溶劑

混合物係由乙酸乙酯和甲醇(1:1)所製成的以及最終化合物係由乙酸乙酯予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1 H), 10.71 (br s, 1 H), 7.09 - 7.24 (m, 1 H), 6.85 - 7.07 (m, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 2.80 - 2.93 (m, 2 H), 2.68 - 2.77 (m, 2 H) 和 2.18 (s, 3 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 249。

**實施例24：6-[2-(4-氟-3-甲基苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**

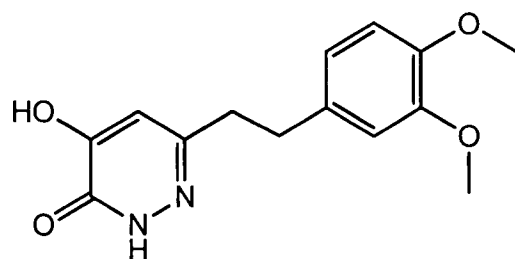


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(4-氟-3-甲基苯基)乙炔基]嗒吡(中間物29)來製備，除了使用於氫化之溶劑混合物係由乙酸乙酯和甲醇(1:1)所製成的以及最終的材料係由乙酸乙酯予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1 H), 10.70 (br s, 1 H), 6.90 - 7.20 (m, 3 H), 6.58 (s, 1 H), 2.61 - 2.91 (m, 4 H) 和 2.20 (s, 3 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 249。

**實施例25：6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**

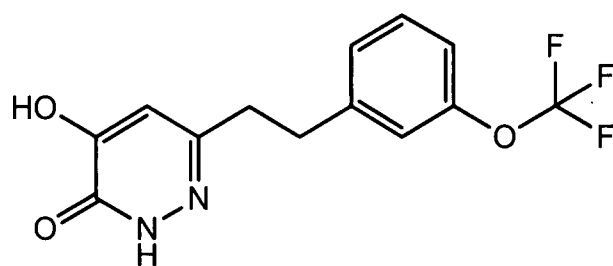


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙炔基]嗒吡(中間物30)來製備，除了使用於氫化之溶劑混合物係由乙醇和四氫呋喃(1:1)所製成的以及最終的材料係由乙酸乙酯和庚烷的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (br s, 1 H), 10.69 (br s, 1 H), 6.76 - 6.94 (m, 2 H), 6.63 - 6.77 (m, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 3.59 - 3.82 (m, 6 H) 和 2.60 - 2.91 (m, 4 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 277。

**實施例26：4-羥基-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮**

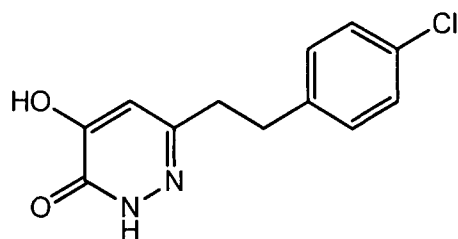


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-((3(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)嗒吡(中間物39)來製備，除了使用於氫化之溶劑為乙醇以及最終的化合物係由乙酸乙酯和庚烷的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1 H), 10.71 (br s, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 1 H), 7.13 - 7.30 (m, 3 H), 6.60 (s, 1 H), 2.88 - 2.99 (m, 2 H)和 2.73 - 2.82 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 301。

**實施例27：6-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**

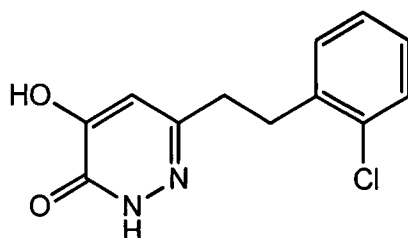


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-((4-氯苯基)乙炔基)嗒吡(中間物34)來製備，除了使用於氫化之溶劑為四氫呋喃以及最終的化合物係由乙酸乙酯和庚烷的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (s, 1 H), 10.72 (br s, 1 H), 7.14 - 7.44 (m, 4 H), 6.58 (s, 1 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H)和 2.69 - 2.79 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 251, 253。

**實施例28：6-[2-(2-氯苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**



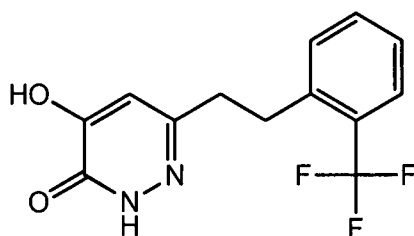
如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)

所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-((2-氯苄基)乙炔基)嗒吡(中間物35)來製備，除了使用於氫化之溶劑混合物為乙酸乙酯以及最終的材料係由乙酸乙酯和庚烷的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1 H), 10.73 (br s, 1 H), 7.14 - 7.46 (m, 4 H), 6.58 (s, 1 H), 2.91 - 3.05 (m, 2 H)和2.70 - 2.81 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 251, 253。

**實施例29：4-羥基-6-{2-[2-(三氟甲基)苄基]乙基}-嗒吡-3(2H)-酮**

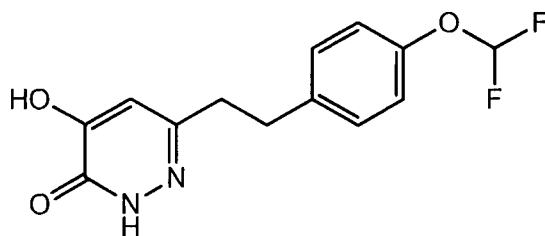


如同就4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-((2-三氟甲基苄基)乙炔基)嗒吡(中間物40)來製備，除了終產物係由乙酸乙酯和庚烷的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (br s, 1 H), 10.79 (br s, 1 H), 7.35 - 7.74 (m, 4 H), 6.56 (s, 1 H), 2.97 - 3.11 (m, 2 H)和2.71 - 2.82 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 285。

**實施例30：6-(4-(二氟甲氧基)苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**

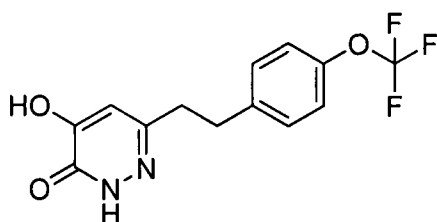


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)嗒吡(中間物36)來製備，除了使用於氫化之溶劑混合物係由四氫呋喃和甲醇所製成的以及最終的材料係由2-丙醇和庚烷予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.17 - 7.24 (m, 2 H), 7.00 - 7.11 (m, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 6.31 - 6.74 (m, 1 H), 2.91 - 3.00 (m, 2 H)和2.81 - 2.91 (m, 2 H)。

MS ES+ 283。

**實施例31：6-(4-(三氟甲氧基)苯乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**



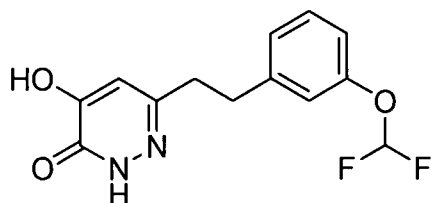
如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-((4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)嗒吡(中間物37)來製備，除了使用於氫化之溶劑混合物係由四氫呋喃和甲醇所製成的以及最終的化合物係由MTBE和庚烷予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.70 (s, 1 H), 10.75

(br s, 1 H), 7.21 - 7.41 (m, 4 H), 6.61 (s, 1 H) 和 2.67 - 2.99 (m, 4 H)。

MS ES+ 301。

**實施例32：6-(3-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**

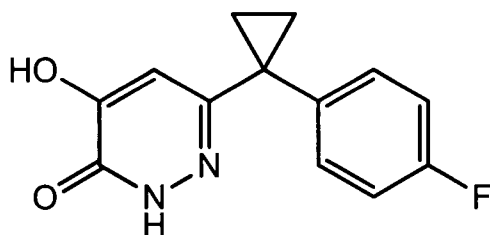


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-((3-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)嗒吡(中間物38)來製備，除了使用於氫化之溶劑混合物的混合物係由四氫呋喃和甲醇所製成的以及最終的化合物係由乙醇和庚烷的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.65 (br s, 1 H), 6.92 - 7.43 (m, 6 H), 6.58 (s, 1 H), 2.83 - 2.97 (m, 2 H)和 2.70 - 2.84 (m, 2 H)。

MS ES+ 283。

**實施例33：6-[1-(4-氟苯基)環丙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**



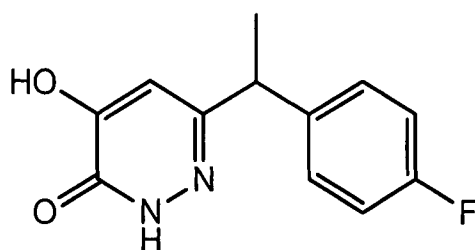
如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[1-(4-氟苯基)環丙基]嗒吡(中間物42)來製備，除了使用於氫化之溶劑為乙

酸乙酯以及產物係由乙酸乙酯和MTBE的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (s, 1 H), 10.77 (br s, 1 H), 7.26 - 7.42 (m, 2 H), 7.01 - 7.26 (m, 2 H), 6.32 (s, 1 H), 1.28 - 1.39 (m, 2 H) 和 1.09 - 1.22 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 247。

**實施例34：6-[1-(4-氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**

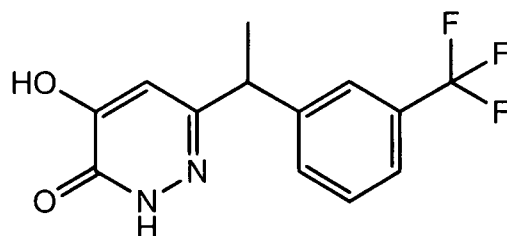


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苯基乙烯基)嗒吡(中間物41)來製備，除了使用於氫化之溶劑混合物係由乙醇和四氫呋喃所組成以及產物係由庚烷和MTBE的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1 H), 10.74 (br s, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 2 H), 7.00 - 7.19 (m, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 3.85 - 4.13 (m, 1 H) 和 1.38 - 1.55 (m, 3 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 235。

**實施例35：4-羥基-6-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮**

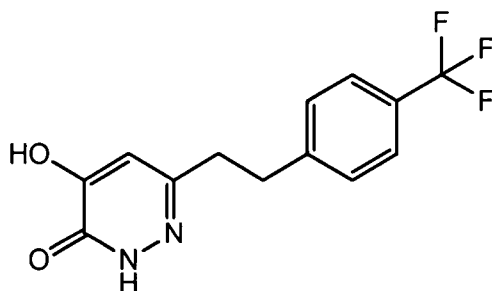


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-(3-甲基丁-1-炔基)嗒吡(中間物43)來製備，除了使用於氫化之溶劑混合物係由乙酸乙酯和四氫呋喃所製成的以及產物係由庚烷和MTBE予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.79 (s, 1 H), 10.80 (br. s., 1 H), 7.47 - 7.66 (m, 4H), 6.51 (s, 1 H), 4.02 - 4.25 (m, 1 H), 1.41 - 1.60 (m, 3H)

MS ES<sup>+</sup>: 285

**實施例 36: 4-羥基-6-{2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮**



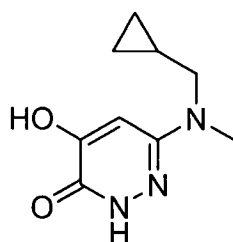
如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由(*E*)-3,4-雙(苄基氧基)-6-(4-(三氟甲基)苯乙烯基)嗒吡(中間物44)來製備，除了產物係由庚烷和乙酸乙酯的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1 H), 10.73

(br s, 1 H), 7.58 - 7.68 (m, 2 H), 7.40 - 7.49 (m, 2 H),  
6.61 (s, 1 H), 2.92 - 3.03 (m, 2 H)和2.72 - 2.85 (m, 2 H)

MS ES<sup>+</sup>: 285。

**實施例37：6-((環丙基甲基)(甲基)胺基)-4-羥基嗒吡啶-3(2H)-酮**

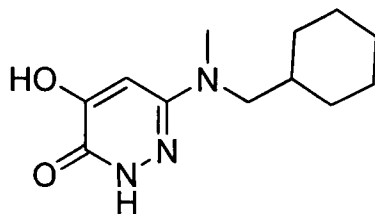


5,6-雙(苄基氧基)-N-(環丙基甲基)-N-甲基嗒吡啶-3-胺  
(中間物46; 2.44 mmol)以及配於乙酸乙酯(10 ml)內之碳上的  
鈦(10% wt負荷, 乾基; 0.259 g, 0.244 mmol)的懸浮液於  
氬氛圍下攪拌歷時2小時。反應混合物過濾通過依商標  
'Celite'來商業販售之矽藻土卡匣, 用乙酸乙酯、四氫呋喃  
和甲醇來洗提。於真空中濃縮濾液以提供棕色的固體, 棕  
色固體係由乙酸乙酯來研磨而提供標題化合物為淺棕色的  
固體(27.9 mg, 38%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.81 - 11.98 (m, 1  
H), 6.48 (s, 1 H), 3.12 (d, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 0.84 - 1.01  
(m, 1 H), 0.36 - 0.51 (m, 2 H)和0.09 - 0.26 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> 196。

**實施例38：6-((環己基甲基)(甲基)胺基)-4-羥基嗒吡啶-3(2H)-酮**

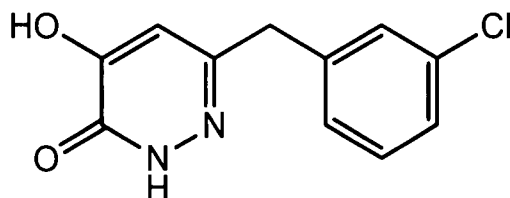


使用5,6-雙(苄基氧基)-N-(環己基甲基)-N-甲基嗒吡啉-3-胺(中間物47)而依據6-((環丙基甲基)(甲基)胺基)-4-羥基嗒吡啉-3(2H)-酮(實施例37)的程序來製備，但是藉由用水和乙腈兩者內都有0.1 %氫修飾劑之5-100 %乙腈/水來洗提之逆相C18層析法予以純化來提供標題化合物為淺奶油色的固體(45 mg, 26 %)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11.88 (br s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 2.98 - 3.13 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 1.52 - 1.74 (m, 6 H), 1.04 - 1.26 (m, 3 H)和0.82 - 0.99 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> 238。

#### 實施例39：6-(3-氯苄基)-4-羥基嗒吡啉-3(2H)-酮

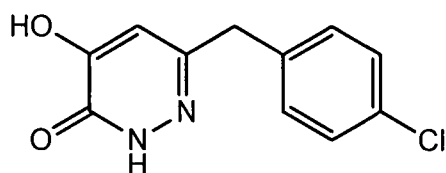


以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡啉-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(3-氯苄基)甲基]嗒吡啉(中間物48)來製備，除了使用於氫化之溶劑為乙酸乙酯以及產物由乙酸乙酯予以再結晶之外。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1 H), 10.83 (br s, 1 H), 7.15 - 7.40 (m, 4 H), 6.52 (s, 1 H)和3.81 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 237和239。

## 實施例40：6-(4-氯苄基)-4-羥基嗒吡啶-3(2H)-酮

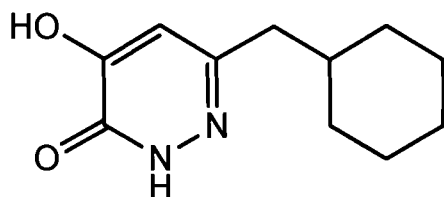


以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡啶-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氯苄基)甲基]嗒吡啶(中間物49)來製備，除了使用於氫化之溶劑為乙酸乙酯和四氫呋喃以及產物係由乙酸乙酯予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.74 (s, 1 H), 10.81 (br s, 1 H), 7.32 - 7.45 (m, 2 H), 7.16 - 7.32 (m, 2 H), 6.48 (s, 1 H)和3.79 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 237和239。

## 實施例41：6-(環己基甲基)-4-羥基嗒吡啶-3(2H)-酮

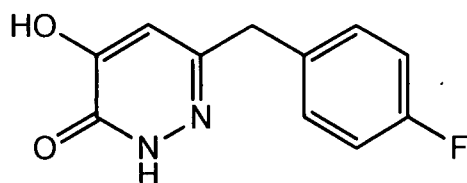


以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡啶-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-(環己基甲基)嗒吡啶(中間物50)來製備，除了使用於氫化之溶劑為乙酸乙酯以及產物係由MTBE和庚烷的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.64 (s, 1 H), 10.64 (br s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 2.21 - 2.39 (m, 2 H), 1.44 - 1.72 (m, 6 H), 1.03 - 1.25 (m, 3 H)和0.75 - 1.05 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 209。

## 實施例42：6-(4-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

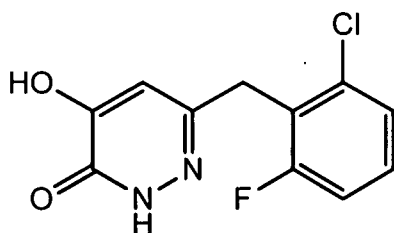


以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-氟苄基)甲基]嗒吡(中間物51)來製備，除了使用於氫化之溶劑為乙酸乙酯以及產物係由MTBE與庚烷的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.73 (s, 1 H), 10.79 (br s, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 6.96 - 7.18 (m, 2 H), 6.47 (s, 1 H)和3.79 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 221。

## 實施例43：6-(2-氯-6-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

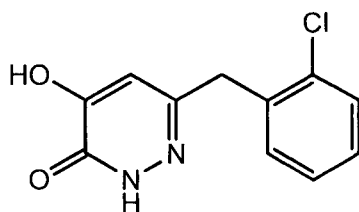


以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(2-氯-6-氟苄基)甲基]嗒吡(中間物52)來製備，除了使用於氫化之溶劑為四氫呋喃以及產物係由MTBE與庚烷的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (s, 1 H), 10.90 (br s, 1 H), 7.31 - 7.48 (m, 2), 7.05 - 7.32 (m, 1 H), 6.55 (s, 1)和4.00 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 255, 257。

## 實施例44：6-(2-氯苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

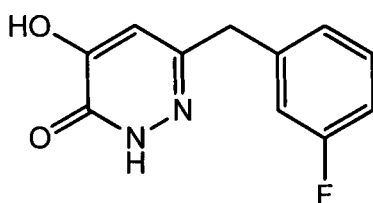


以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(2-氯苄基)甲基]嗒吡(中間物53)來製備，除了使用於氫化之溶劑為四氫呋喃以及產物係由MTBE與庚烷的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.72 (s, 1 H), 10.80 (br s, 1 H), 7.40 - 7.57 (m, 1 H), 7.20 - 7.42 (m, 3 H), 6.48 (s, 1 H)和3.95 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 237, 239。

## 實施例45：6-(3-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮

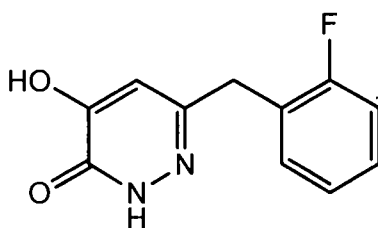


以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(3-氟苄基)甲基]嗒吡(中間物54)來製備，除了使用於氫化之溶劑為乙醇以及產物係由MTBE和庚烷的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.75 (s, 1 H), 10.82 (br s, 1 H), 7.25 - 7.44 (m, 1 H), 6.99 - 7.14 (m, 3 H), 6.41 - 6.58 (m, 1 H)和3.68 - 3.89 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 221。

## 實施例46：6-(2-氟苄基)-4-羥基嗒吡啉-3(2H)-酮

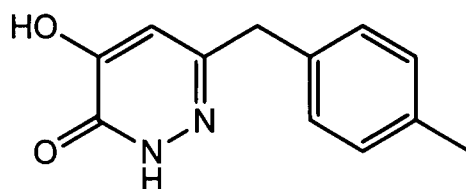


以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡啉-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(2-氟苄基)甲基]嗒吡啉(中間物55)來製備，除了產物係由乙酸乙酯和的庚烷混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.71 (br s, 1 H), 10.85 (br s, 1 H), 7.26 - 7.37 (m, 2 H), 7.12 - 7.22 (m, 2 H), 6.48 (s, 1 H)和3.85 (s, 2 H)。

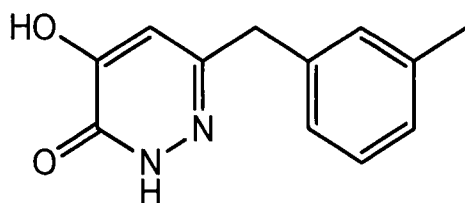
MS ES<sup>+</sup>: 221。

## 實施例47：6-(4-甲基苄基)-4-羥基嗒吡啉-3(2H)-酮



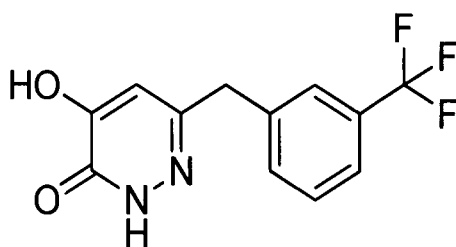
以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡啉-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(4-甲基苄基)甲基]嗒吡啉(中間物56)來製備，除了使用於氫化之溶劑混合物係由四氫呋喃和乙酸乙酯所製成的以及產物係由乙酸乙酯和庚烷的混合物予以再結晶之外。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.70 (br s, 1 H), 10.75 (br s, 1 H), 7.12 (s, 4 H), 6.42 (s, 1 H), 3.64 - 3.82 (s, 2 H)和2.26 (s, 3 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 217。**實施例48：6-(3-甲基苄基)-4-羥基嗒吡啶-3(2H)-酮**

以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡啶-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(3-甲基苄基)甲基]嗒吡啶(中間物57)來製備，除了使用於氫化之溶劑混合物係由四氫呋喃和乙酸乙酯所製成的以及產物係由乙酸乙酯和庚烷的混合物予以再結晶之外。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.71 (br s, 1 H), 10.78 (br s, 1 H), 7.14 - 7.25 (m, 1 H), 6.96 - 7.10 (m, 3 H), 6.44 (s, 1 H), 3.74 (s, 2 H)和2.17 - 2.35 (m, 3 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 217。**實施例49：4-羥基-6-(3-(三氟甲基)苄基)嗒吡啶-3(2H)-酮**

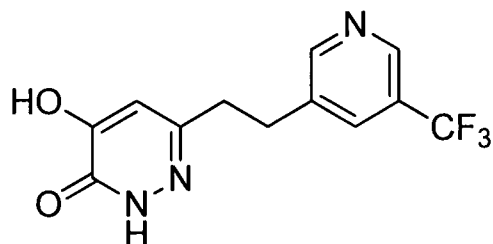
以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡啶-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-(3-(三氟甲基)苄基)嗒吡啶(中間物58)來製備，除了使用於氫化之溶劑為乙酸乙酯以及產物係由乙酸乙酯和庚烷的混合物予以再結晶之外。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 10.68 (br s, 1 H),

7.40 - 7.70 (m, 4 H), 6.56 (s, 1 H)和3.99 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> 271。

實施例50：4-羥基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}嗒吡  
-3(2H)-酮

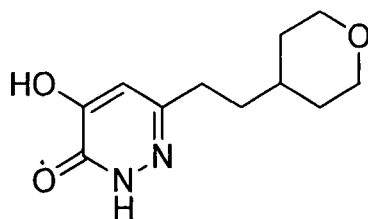


3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙炔基}嗒吡(中間物31; 1.5 g, 3.25 mmol)溶解於甲醇(10 mL)內以及添加10 %碳上的鈀(0.04 g)然後沖洗混合物且經受氫氣。反應混合物於氫氛圍下在室溫下攪拌歷時30 min。反應團塊接而於氫氛圍下過濾通過celite床以及用甲醇清洗。於真空中濃縮濾液，然後使粗料再溶解於甲醇(10 mL)內以及添加10 %碳上的鈀(0.04 g)，然後沖洗混合物且接受一壓力的氫氣(200 psi)，在室溫下攪拌過夜。當完成立即使生成的混合物於氫氣下過濾通過celite以及用甲醇來清洗。濾液於真空中濃縮濾液以提供粗製化合物(0.2 g)，其係接而藉由製備HPLC而純化以產出4-羥基-6-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)嗒吡-3(2H)-酮(0.03 g, 82 %產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.72 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H), 8.75-8.80 (d, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 3.30-3.04 (t, 2 H)和2.81-2.85 (t, 2 H)。

LC-MS ES<sup>+</sup>: 286。

實施例51：4-羥基-6-[2-(嗎(oxan)-4-基)乙基]嗒吡-3(2H)-酮

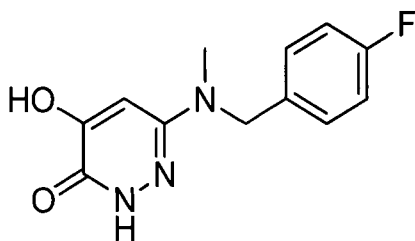


以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)乙炔基]嗒吡(中間物60)來製備，除了氫氣壓力為200 psi在室溫下過夜且使用於氫化之溶劑為甲醇，以及產物係藉由管柱層析法(矽膠，用配於二氯甲烷之0-5 %甲醇來洗提而純化來提供標題化合物(0.1 g，16 %產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1 H), 10.72 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 3.802-3.84 (q, 2 H), 3.22-3.34 (q, 2 H), 1.57-1.60 (d, 2 H), 1.43-1.52 (m, 4 H)和 1.19-1.24 (m, 3 H)。

LC-MS ES<sup>+</sup> : 225。

實施例52：6-[[4-氟苄基]甲基](甲基)胺基]-4-羥基-嗒吡-3(2H)-酮



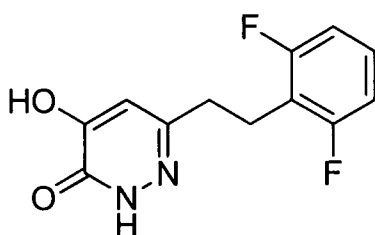
以如同4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由5,6-雙(苄基氧基)-N-[[4-氟苄基]甲基]-N-甲基嗒吡-3-胺(中間物61)來製備，除了使用於氫化之溶劑

為甲醇且產物係藉由在正戊烷內研磨而純化之外(0.15 g，52 %產率)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.07 (s, 1 H), 10.6 (s, 1 H), 7.2-7.34 (m, 2 H), 7.12-7.18 (m, 2 H), 4.49 (s, 2 H)和2.84 (s, 3 H)。

LC-MS ES<sup>+</sup>: 250。

實施例53: 6-[2-(2,6-二氟苯基)乙基]-4-羥基-噻吡啶-3(2H)-酮

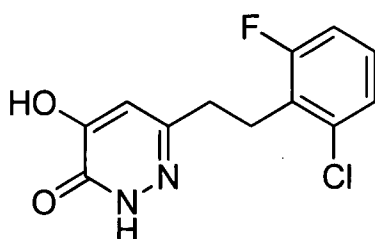


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)噻吡啶-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(2,6-二氟苯基)乙炔基]噻吡啶(中間物33)來製備，除了使用於氫化之溶劑混合物係由甲醇所製成的以及最終的材料係藉由製備HPLC而純化之外(0.035 g, 24.8%產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.68 (s, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 7.27-7.35 (m, 1 H), 7.03-7.07 (m, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 2.90-2.94 (t, 2 H)和2.69-2.73 (t, 2 H)。

LC-MS ES<sup>+</sup>: 253。

實施例54: 6-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-4-羥基-噻吡啶-3(2H)-酮



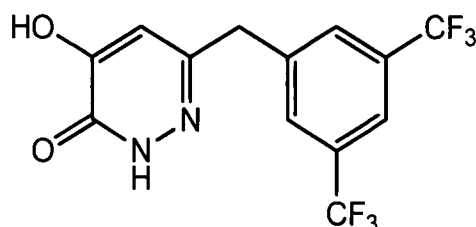
如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)噻吡啶-3(2H)-酮(實施例1)

所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙炔基]嗒吡(中間物32)來製備，除了使用於氫化之催化劑為氧化鉑且溶劑為甲醇以及最終的材料係藉由製備HPLC而純化之外(0.035 g, 24.8 %產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.68 (s, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 7.27-7.35 (m, 1 H), 7.03-7.07 (m, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 2.90-2.94 (t, 2 H)和2.69-2.73 (t, 2 H)。

LC-MS ES<sup>+</sup> : 253。

**實施例55：6-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]甲基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**

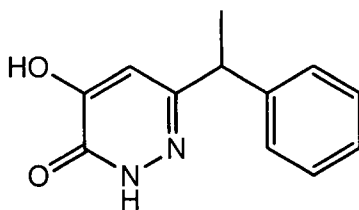


如同就4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-甲基]嗒吡(中間物58a)來製備，除了使用於氫化之溶劑為四氫呋喃以及最終的化合物係由乙酸乙酯和庚烷的混合物予以再結晶之外(27 %產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.80 (br s, 1 H), 10.95 (br s, 1 H), 7.93 - 8.02 (m, 3 H), 6.60 (s, 1 H)和4.05 (s, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 339。

**實施例56：6-(1-苄基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮**

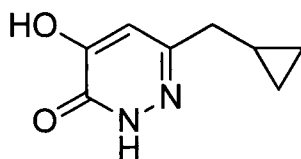


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)噻吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的相同方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-(1-苯基乙烯基)噻吡(中間物25)來製備，除了當反應完成立即使生成的混合物過濾通過Celite、用乙醇來清洗以及接而於真空中濃縮濾液以提供橘色固體之外。此最初係藉由於逆相C18層析法管柱(配於有酸性修飾劑的水之0-60%甲醇)上洗提予以純化以及當組合及濃縮合適的分餾物後立即將粗產物係從乙酸乙酯與庚烷的混合物予以再結晶以提供白色固體且最終的化合物係從乙酸乙酯與庚烷的混合物予以再結晶(產率 = 32%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.90 (br s, 1 H), 10.80 (br s, 1 H), 7.13 - 7.35 (m, 6 H), 3.99 (q, 1 H)和 1.47 (d, 3 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 217。

#### 實施例57: 6-(環丙基甲基)-4-羥基-2,3-二氫噻吡-3-酮



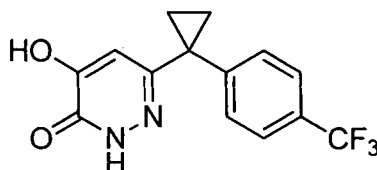
以如同4-羥基-6-(2-苯基乙基)噻吡-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-(環亞丙基甲基)噻吡(中間物65)來製備，除了使用甲醇作為反應溶劑之外。粗產

物係藉由製備HPLC而純化來產出6-(環丙基甲基)-4-羥基嗒吡啉-3(2H)-酮(46 %產率)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.69 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 2.09-2.34 (d, 2 H), 0.89-0.99 (m, 1 H), 0.43-0.49 (m, 2 H)和0.16-0.17 (m, 2 H)。

LC-MS ES<sup>+</sup>: 167。

**實施例58: 4-羥基-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]}環丙基}-2,3-二氫嗒吡啉-3-酮**

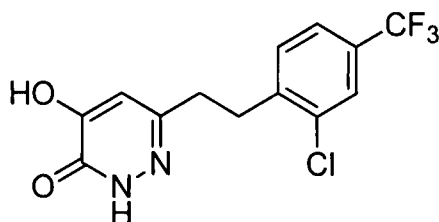


以如同4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡啉-3(2H)-酮(實施例1)之相同的方式由3,4-雙(苄基氧基)-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]-環丙基}嗒吡啉(中間物68)來製備，以20 %的產率。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.76 (s, 1 H), 10.87 (br. s., 1 H) 7.67 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 1.38 - 1.42 (m, 2 H)和1.23 - 1.28 (m, 2 H)。

MS: ES<sup>+</sup>: 297。

**實施例59: 6-{2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡啉-3-酮**



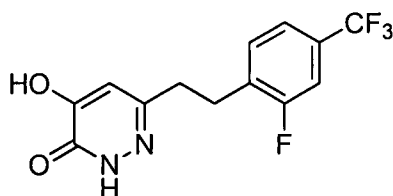
如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡啉-3(2H)-酮(實施例1)

所說明的方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-乙炔基}嗒吡(中間物69)來製備，以11%的產率。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.68 (s, 1 H), 10.78 (br. s., 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 3.05 - 3.11 (m, 2 H)和2.80 (m, 2 H)。

MS : ES<sup>+</sup> : 319。

**實施例60**：6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮



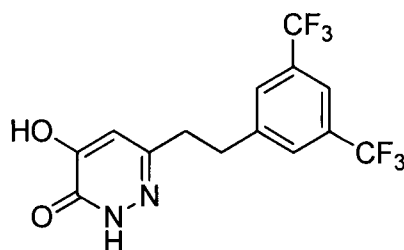
如同就4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-乙炔基}嗒吡(中間物70)來製備，除了使用THF作為溶劑之外。反應過濾通過矽藻土、用另外的四氫呋喃來沖洗以及於真空中濃縮。殘餘物係藉由管柱層析法(矽石C18卡匣；用配於有酸性修飾劑的水之0-65%乙腈及來洗提)而純化。將合適的分餾物組合以及於真空中濃縮來移除乙腈，然後含水的部份用乙酸乙酯予以萃取(x 2)、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且於真空中濃縮。所生成的固體係從甲基三級丁基醚與庚烷的混合物予以再結晶以提供6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮為奶油色的固體(29%產率)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.67 (s, 1 H), 10.76 (br. s., 1

H), 7.60 (m, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 2.95 - 3.04 (m, 2 H)和2.75 - 2.83 (m, 2 H)

MS : ES<sup>+</sup> : 303。

**實施例61 : 6-{2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡啶-3-酮**

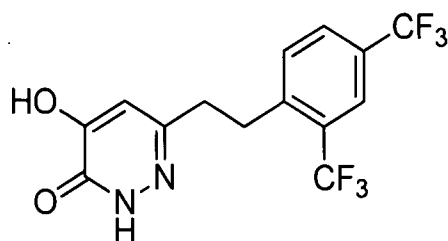


如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡啶-3(2H)-酮(實施例1)所說明的方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(E)-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-乙烯基]嗒吡啶(中間物71)來製備，以49%的產率。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.69 (s, 1 H), 10.75 (br. s., 1 H), 7.96 (s, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.06 - 3.14 (m, 2 H)和2.84 (m, 2 H)

MS : ES<sup>+</sup> : 353。

**實施例62 : 6-{2-[2,4-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫-嗒吡啶-3-酮**



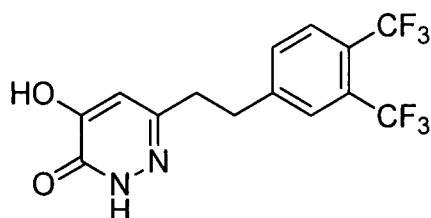
如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡啶-3(2H)-酮(實施例1)所說明的方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(E)-2-[2,4-雙(三氟甲

基)苯基]-乙烯基]嗒吡(中間物72)來製備，以31%的產率。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1 H), 10.80 (br. s., 1 H), 8.03 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 3.14 (m, 2 H), 2.77 - 2.86 (m, 2 H)

MS : ES<sup>+</sup> : 353。

實施例63：6-{2-[3,4-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮



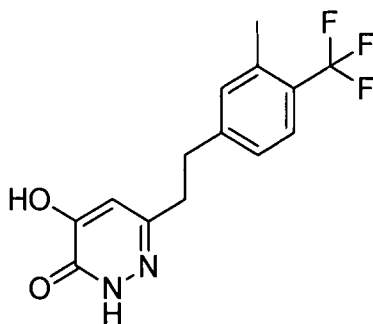
添加碳上的鈦(45.5 mg, 0.043 mmol)至配於THF(4279  $\mu\text{l}$ )內之3,4-雙(苄基氧基)-6-[(E)-2-[3,4-雙(三氟甲基)苯基]-乙烯基]嗒吡(中間物73, 227 mg, 0.428 mmol)的溶液內以及使反應容器排空且用氮沖洗(x 3)。反應於氮氛圍下攪拌歷時4小時以及將生成的混合物過濾通過矽藻土的短襯墊且於真空中濃縮。殘餘物係藉由管柱層析法(用配於有鹼性修飾劑之水之0-50%乙腈來洗提之C18矽石卡匣)而純化。將合適的分餾物組合及濃縮來移除有機物以及用鹽酸(2 N)來酸化水分餾物且用乙酸乙酯予以萃取(x 2)、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)以及於真空中濃縮以產出6-{2-[3,4-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮為奶油色的固體(39 mg, 26%)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (s, 1 H), 10.76 (br. s., 1 H), 7.95 (m, 1 H), 7.88 - 7.93 (m, 1 H), 7.76 (m, 1 H),

6.65 (s, 1 H), 3.04 - 3.12 (m, 2 H)和2.83 (m, 2 H)。

MS : ES<sup>+</sup> : 353

**實施例 64 : 4-羥基-6-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯乙基)嗒吡-3(2H)-酮**



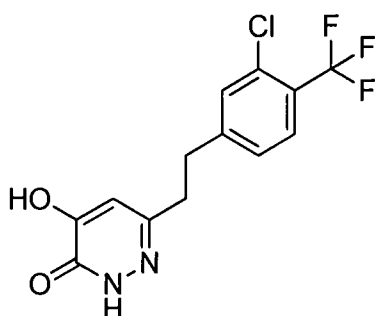
如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-((3-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-乙炔基)嗒吡(中間物74)來製備,除了使用THF作為溶劑之外。反應混合物過濾通過矽藻土卡匣、用另外的THF和甲醇來洗提。於減壓下濃縮濾液以及係經由逆相管柱層析法(用帶有酸性修飾劑之5-100 %水乙腈來洗提)予以純化。將希望的分餾物組合以及冷凍乾燥以提供淺黃色固體,其係從甲基三級丁基醚予以再結晶以提供白色固體。於減壓下濃縮濾液,以及濾液和結晶係藉由製備HPLC而分別純化。組合2批以及從甲基三級丁基醚與乙酸乙酯的混合物予以再結晶以提供4-羥基-6-(3-甲基-4-(三氟甲基)-苯乙基)嗒吡-3(2H)-酮為白色固體(31 mg, 4%)。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.51 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 2.94 - 3.02 (m, 2 H), 2.81 - 2.90 (m, 2 H)和2.44 (s, 3 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 299

M. p. = 174-175°C。

實施例65：3,4-雙(苄基氧基)-6-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙基)噻吡啶



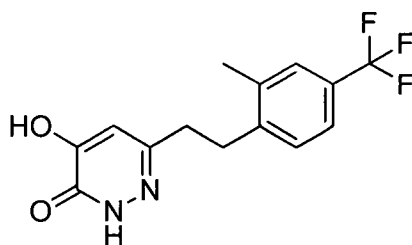
如同就4-羥基-6-(2-苄基乙基)噻吡啶-3(2H)-酮(實施例1)所說明的方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-{2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-乙炔基}噻吡啶(中間物75)來製備，除了使用THF作為溶劑之外。粗產物係藉由逆相層析法(用配於有酸性修飾劑的水之5-100 %乙腈來洗提)而純化來提供淺黃色固體。固體係從甲基三級丁基醚與乙酸乙酯的混合物予以再結晶以提供3,4-雙(苄基氧基)-6-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙基)噻吡啶為白色固體(0.182 g, 17 %)。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.67 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 3.00 - 3.09 (m, 2 H)和2.85 - 2.93 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup> : 319。

M. p. = 169-170°C。

實施例66：4-羥基-6-{2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]}乙基}-2,3-二氫噻吡啶-3-酮



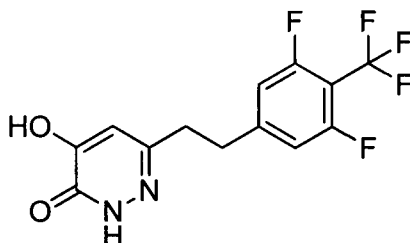
如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(E)-2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-乙烯基]嗒吡(中間物76)來製備，除了使用THF作為溶劑之外。粗產物係藉由用有酸性修飾劑之5-100%乙腈來洗提)逆相層析法而純化以及接而係從甲基三級丁基醚與乙酸乙酯的混合物予以再結晶以提供4-羥基-6-{2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]}乙基}-2,3-二氫嗒吡-3-酮為白色的粉末(0.23g, 36%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$ , 7.42 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 2.96 - 3.08 (m, 2 H), 2.77 - 2.90 (m, 2 H), 和 2.38 (s, 3 H)。

MS  $\text{ES}^+$ : 299。

M. p. = 170-172°C

實施例67: 6-{2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮



如同就4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)

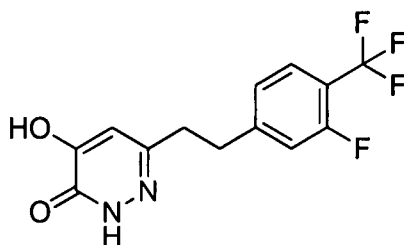
所說明的方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(E)-2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]嗒吡(中間物77)來製備，除了使用THF作為溶劑之外。粗產物係藉由逆相層析法(矽石，用配於有酸性修飾劑的水之5-100 %乙腈來洗提)而純化來提供白色固體，其係從甲基三級丁基醚與乙酸乙酯的混合物予以再結晶以提供6-{2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮為白色固體(0.079 g, 10 %)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.09 (d, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 3.00 - 3.10 (m, 2 H)和2.82 - 2.96 (m, 2 H)。

MS  $\text{ES}^+$  : 321。

M.p. = 211-212°C。

**實施例68：6-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮**



如同就4-羥基-6-(2-苄基乙基)嗒吡-3(2H)-酮(實施例1)所說明的方法由3,4-雙(苄基氧基)-6-[(E)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]嗒吡(中間物79)來製備，以60 %的產率。固體係經由用配於有酸性修飾劑的水之5-100 %乙腈來洗提之逆相層析法予以純化以產出6-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮，以60 %的產率。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.68 (s, 1 H), 10.76 (br. s., 1

H), 7.68 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 2.93 - 3.04 (m, 2 H)和 2.73 - 2.87 (m, 2 H)。

MS ES<sup>+</sup>: 303。

### 3. 本發明的化合物之生物效能

#### 活體外DAAO酵素分析

化合物抑制DAAO酵素之功能活性係藉由使用D-絲胺酸之催化作用的聯合產物(co-product), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>來判定, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>可以使用‘Amplex’(商標)紅(Red) (Invitrogen)偵測來定量測量。‘Amplex’紅試劑為一種無色的受質, ‘Amplex’紅試劑於過氧化氫的存在下以1:1化學計量來與過氧化氫(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)反應以生產高度發螢光的試鹵靈(激發/發射最大值=570/585 nm)。螢光的變化係藉由一種螢光平盤讀數器, Envision (Perkin Elmer)來監控, 以及一旦添加D-絲胺酸容易地偵測到DAAO活性的增加且運用試驗化合物觀察到此反應的抑制。

人類的DAAO酵素係由Takeda製藥公司(Osaka)供應以及各批係予以測試且以提供可比較的活性位準之濃度來使用。測量各酵素批次之D-絲胺酸的K<sub>m</sub>以維持一致性; 於隨後的分析內使用此K<sub>m</sub>。

在分析那天連續稀釋化合物於DMSO內, 然後用分析緩衝劑(20mM Tris ph 7.4)予以稀釋1:20。將分析緩衝劑的5μl部份添加至384個透明的基部黑色壁的平盤(Corning)的井, 接而經由自動化的平盤對平盤傳送、使用Bravo液體處置(Agilent technologies)來添加5μl的稀釋化合物, 接著5μl

的人類DAAO酵素以及接而添加5 $\mu$ l D-絲胺酸50mM至全部的井但不添加至負對照井(10mM的最終濃度)。最後根據製造業者的協定添加5 $\mu$ l 'Amplex'紅試劑(Invitrogen)至全部的井。在25 $^{\circ}$ C黑暗中平盤孵育歷時60分鐘以及各井內的螢光係於Envision平盤讀數器內測量。

化合物之IC<sub>50</sub>值係由10點的半對數尺度(half log scale)的劑量-反應研究來判定以及表示該濃度的化合物於10mM D-絲胺酸的存在下必須防止DAAO活性之50%抑制。濃度的反應曲線係使用各數據點二重複的井之平均來產生以及使用非線性迴歸和4個參數曲線配適(curve fit)來分析。

### 結果

實施例號碼	平均 IC <sub>50</sub> (nM)	實施例號碼	平均 IC <sub>50</sub> (nM)
1	10	2	10
3	21	4	3.7
5	30	6	9.7
7	13	8	11
9	10	10	22
11	16	12	23
13	31	14	41
15	16	16	52
17	13	18	14
19	12	20	8.4
21	21	22	13
23	14	24	6
25	45	26	22
27	13	28	20
29	45	30	18
31	20	32	16
33	23	34	26
35	41	36	19

實施例號碼	平均 IC <sub>50</sub> (nM)	實施例號碼	平均 IC <sub>50</sub> (nM)
37	220	38	20
39	13	40	12
41	99	42	15
43	26	44	22
45	18	46	15
47	26	48	12
49	23	50	23
51	30	52	130
53	19	54	14
55	760	56	32
57	380	58	61
59	19	60	15
61	57	62	29
63	15	64	13
65	13	66	12
67	10	68	19

此等結果指出本發明的化合物具有對抗DAAO酵素之有效力的抑制活性。以上測試的化合物顯示出顯著低於5  $\mu\text{M}$ 之IC<sub>50</sub>值，且最有效力的化合物顯示出IC<sub>50</sub>值 < 250 nM之對DAAO酵素活性。於是，本發明的化合物預期會有預防或治療病況的效用，例如以上討論之牽連DAAO酵素活性的該等病況。

此外，當以各種各樣的標準試驗來測試此等參數時，本發明的化合物擁有各種各樣有利的藥理學及/或毒物學的輪廓。舉例而言，本發明的化合物當藉由藥理學及/或毒物學的試驗來特徵化時，顯示出一種或更多種活體內使用方面可能有用的性質，包括：hERG交互作用(其為可能的心臟毒性之徵兆，且使用舉例而言PatchXpress 7000A平台

來測量化合物對於人類的ether-a-go-go相關基因之作用)；CypP<sub>450</sub>交互作用(其可以依照FDA起草之藥物交互作用研究的指導方針來測量(研究設計、資料分析以及服藥和標示的含意)(Sep. 2006)，見www.fda.gov)；光毒性(舉例而言使用依照化學品的測試之OECD指導方針內所概述之分析細節的協定：432 In Vitro 3T3 Neutral Red Uptake phototoxicity test，April 2004)；藥物動力學參數之判定(舉例而言經由多重的途徑之活體內服藥之後，使用LC-MS/MS的協定而由靜脈的血液樣本來判定的化合物的血漿濃度)；以及活體內的受體佔有(舉例而言，使用根據Medhurst等人，*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007, 321, 1032的協定來判定)。此等藥物分子的特徵化之標準試驗為熟悉此藝者熟知的。

#### 【圖式簡單說明】

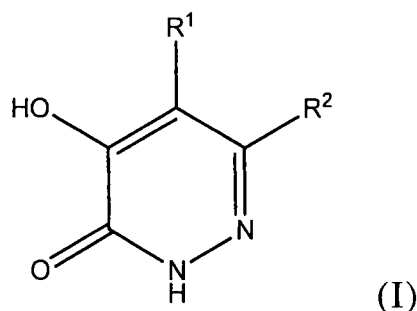
(無)

#### 【主要元件符號說明】

(無)

## 七、申請專利範圍：

## 1. 一種式(I)的化合物

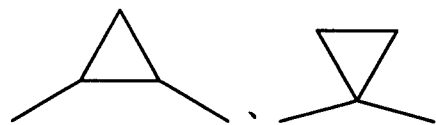


其中

$R^1$  代表氫或氟原子或三氟甲基；

$R^2$  代表基團  $-X-Y-R^3$ ；

X和Y各自獨立代表一鍵、一氧原子或是一基團  $-C(O)$ 、 $-S(O)_n$ 、 $-C(O)NR^4$ 、 $-S(O)_2NR^4$ 、 $-NR^4$ 、



或  $-CR^4R^5-$ ，但有條件是X和Y不能同時都代表一鍵且有條件是設若X和Y二者均不為一鍵，那麼X和Y的至少一者代表  $-CR^4R^5-$ ；

n為0、1或2；

各個  $R^4$  獨立代表一氫原子或  $C_1-C_6$  烷基或是  $C_1-C_6$  鹵烷基；

各個  $R^5$  獨立代表一氫原子、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  鹵烷基或是  $=CH-$ ；

$R^3$  代表一個3-至10-員的飽和或不飽和碳環或雜環系統，該環系統自身選擇性地被選自於以下的至少一個取代基所取代：鹵素、羥基、氰基、氧基、 $C_1-C_6$

烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基、 $C_1-C_6$ 羥烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 鹵烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、 $C_1-C_6$ 烷基亞磺醯基、 $C_1-C_6$ 烷基磺醯基、 $C_1-C_6$ 烷基羰基、 $C_1-C_6$ 烷基羧基氧基、 $C_1-C_6$ 烷氧基羰基、胺基( $-NH_2$ )、 $-CON(R^6)_2$ 、 $C_1-C_6$ 烷基胺基、二- $(C_1-C_6$ 烷基)胺基、 $C_3-C_6$ 環烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基氧基、 $C_3-C_6$ 環烷基甲基、 $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$ 以及一個4-至6-員的飽和或不飽和雜環系環(選擇性地被選自於 $C_1-C_4$ 烷基和 $C_1-C_4$ 烷氧基的至少一個取代基所取代)；

各個 $R^6$ 獨立代表一氫原子或是 $C_1-C_6$ 烷基；


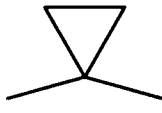
$p$ 為0或1；

$q$ 為1、2、3或4；以及

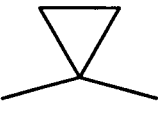
$R^7$ 代表 $C_1-C_6$ 烷基；

或是其之藥學上可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 代表一氫原子。
3. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中X代表一鍵、一氧原子或一基團 $-C(O)$ 、 $-S(O)_n$ 、 $-C(O)NR^4$ 、 $S(O)_2NR^4$ 、

$-NR^4$ 、、或是 $-CR^4R^5-$ ，以及Y代表一鍵或 $-CR^4R^5-$ 。

4. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中X代表一基團

$-S(O)_n$ 、 $-NR^4$ 、 $-CHR^4$ 或以及Y代表一鍵或一基團 $-CHR^4$ 。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中各 $R^4$ 獨立代表一氫原子或甲基。
6. 如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物，其中，於 $R^3$ 內，該3-至10-員的飽和或不飽和碳環或雜環系環系統係選自於苯基、吡啶基、呋唑基、吡啶基、環丙基、環戊基、環己基、四氫吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、嘧啶基、咪唑[1,2-a]吡啶基(imidazo[1,2-a]pyridinyl)、吡唑基、噻唑基以及哌啶基。
7. 如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物，其中 $R^3$ 代表一個選擇性取代的3-至6-員的飽和或不飽和碳環或雜環系環系統。
8. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中 $R^3$ 代表一個5-或6-員的不飽和碳環或雜環系環系統，該雜環系環系統含有獨立選自於氮與氧之一個或二個環雜原子，其中該碳環或雜環系環系統被獨立選自於以下的一個、二個、三個或四個取代基予以選擇性地取代：氟、氯、溴、羥基、氰基、氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_1$ - $C_2$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_2$ 羥烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_2$ 鹵烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基亞磺醯基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺醯基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基羰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基羰基氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基羰基、胺基、甲醯胺基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基胺基、二- $(C_1$ - $C_4$ 烷基)胺基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基氧基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基甲基、 $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$ 以及一個4-至6-員的飽和或不飽和雜環系環，其選擇性地被甲基或甲氧基所取代。

9. 如申請專利範圍第7或8項之化合物，其中選擇性的取代基係選自於氰基、氟、氯、二氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基及甲氧基。

10. 如申請專利範圍第1項所定義之化合物，其係選自於以下所組成的群組：

4-羥基-6-(2-苯基乙基)嗒吡-3(2H)-酮，

6-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

4-羥基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮，

6-[(4-氟苯基)磺醯基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

4-羥基-6-{2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮，

6-[2-(3-氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

6-[2-(2-氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

6-[2-(3,5-二氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

6-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

4-羥基-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮，

4-羥基-6-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮，

4-羥基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}嗒吡-3(2H)-酮，

6-(2-環己基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

6-(2-環丙基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

- 6-(2-環戊基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-羥基-6-[2-(4-(甲氧基環己基)乙基)嗒吡-3(2H)-  
酮，
- 6-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-{2-[3-(二氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基嗒吡-3(2H)-  
酮，
- 6-苄基-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-羥基-6-(1-苄基環丙基)嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-[2-(5-羥基-6-氧-1,6-二氫嗒吡-3-基)乙基]苯甲  
腓，
- 6-[2-(3-氯-4-甲基苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-  
酮，
- 6-[2-(4-氯-3-甲基苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-  
酮，
- 6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-  
酮，
- 4-羥基-6-{2-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙基}嗒吡  
-3(2H)-酮，
- 6-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 6-[2-(2-氯苯基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，
- 4-羥基-6-{2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}-嗒吡-3(2H)-  
酮，
- 6-(4-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

- 6-(4-(三氟甲氧基)苯乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-(3-(二氟甲氧基)苯乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-[1-(4-氟苄基)環丙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-[1-(4-氟苄基)乙基]-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 4-羥基-6-{1-[3-(三氟甲基)苄基]乙基}嗒吡-3(2H)-  
 酮，  
 4-羥基-6-{2-[4-(三氟甲基)苄基]乙基}嗒吡-3(2H)-  
 酮，  
 6-((環丙基甲基)(甲基)胺基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-((環己基甲基)(甲基)胺基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-(3-氯苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-(4-氯苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-(環己基甲基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-(4-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-(2-氯-6-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-(2-氯苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-(3-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-(2-氟苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-(4-甲基苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 6-(3-甲基苄基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，  
 4-羥基-6-(3-(三氟甲基)苄基)嗒吡-3(2H)-酮，  
 4-羥基-6-{2-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}嗒吡  
 -3(2H)-酮，  
 4-羥基-6-[2-(嗎(oxan)-4-基)乙基]嗒吡-3(2H)-酮，

6-[[4-氟苯基)甲基](甲基)胺基]-4-羥基-嗒吡  
-3(2H)-酮，

6-[2-(2,6-二氟苯基)乙基]-4-羥基-嗒吡-3(2H)-酮，

6-[2-(2-氯-6-氟苯基)乙基]-4-羥基-嗒吡-3(2H)-酮，

6-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]甲基]-4-羥基嗒吡  
-3(2H)-酮，以及

6-(1-苯基乙基)-4-羥基嗒吡-3(2H)-酮，

6-(環丙基甲基)-4-羥基-2,3-二氫嗒吡-3-酮，

4-羥基-6-{1-[4-(三氟甲基)苯基]}環丙基}-2,3-二氫  
嗒吡-3-酮，

6-{2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二  
氫嗒吡-3-酮，

6-{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二  
氫嗒吡-3-酮，

6-{2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二  
氫嗒吡-3-酮，

6-{2-[2,4-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二  
氫-嗒吡-3-酮，

6-{2-[3,4-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二  
氫嗒吡-3-酮，

4-羥基-6-(3-甲基-4-(三氟甲基)苯乙基)嗒吡-3(2H)-  
酮，

3,4-雙(苯基氧基)-6-((3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙基  
嗒吡，

4-羥基-6-{2-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,3-二氫嗒吡啶-3-酮，

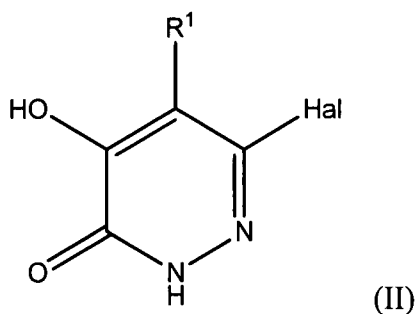
6-{2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡啶-3-酮，

6-{2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基}-4-羥基-2,3-二氫嗒吡啶-3-酮，

及其之藥學上可接受的鹽。

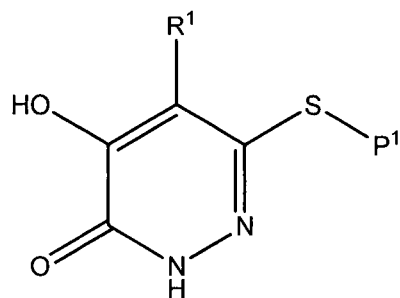
11. 一種製備如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其之藥學上可接受的鹽的方法，其包含

(i) 當X代表一硫原子或當X為一鍵以及Y代表一硫原子時，令式(II)的化合物



其中Hal代表一鹵素原子且R<sup>1</sup>係如式(I)內所定義的，與式(III)的化合物，HS-[Y]<sub>t</sub>-R<sup>3</sup>反應，該處t為0或1且Y和R<sup>3</sup>係如式(I)內所定義的；或是

(ii) 當X代表SO或當X為一鍵且Y代表SO時，用合適的氧化劑來氧化式(IV)的化合物



(IV)

其中 P<sup>1</sup> 代表一保護基團且 R<sup>1</sup> 係如式 (I) 內所定義的，接著與式 (V) 的化合物，L<sup>1</sup>-[Y]<sub>w</sub>-R<sup>3</sup> 反應，該處 w 為 0 或 1，L<sup>1</sup> 代表一離去基以及 Y 和 R<sup>3</sup> 係如式 (I) 內所定義的；或是

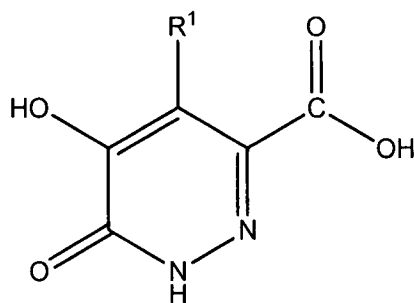
(iii) 當 X 代表 SO<sub>2</sub> 或當 X 為一鍵且 Y 代表 SO<sub>2</sub> 時，用合適的氧化劑來氧化如以上的 (ii) 內所定義之式 (IV) 的化合物，接著與如以上的 (ii) 內所定義之式 (V) 的化合物反應；或是

(iv) 當 X 代表一氧原子或當 X 為一鍵且 Y 代表一氧原子時，令如以上的 (i) 內所定義之式 (II) 的化合物，與式 (VI) 的化合物，HO-[Y]<sub>z</sub>-R<sup>3</sup> 反應，該處 z 為 0 或 1 以及 Y 和 R<sup>3</sup> 係如式 (I) 內所定義的；或是

(v) 當 X 代表 C(O) 或當 X 為一鍵以及 Y 代表 C(O) 時，令如以上的 (i) 內所定義之式 (II) 的化合物與二氧化碳反應，接著添加活化劑且與式 (Va) 的化合物，M-[Y]<sub>w</sub>-R<sup>3</sup> 反應，該處 M 為 Li 或 MgR<sup>20</sup>，R<sup>20</sup> 代表一鹵素原子以及 w、Y 和 R<sup>3</sup> 係如以上的 (ii) 內之式 (V) 所定義的；或是

(vi) 當 X 代表 -C(O)NR<sup>4</sup> 或當 X 為一鍵以及 Y 代表

-C(O)NR<sup>4</sup>時，令式(VII)的化合物



(VII)

其中R<sup>1</sup>係如式(I)內所定義的，與式(VIII)的化合物，R<sup>4</sup>HN-[Y]<sub>g</sub>-R<sup>3</sup>反應，該處g為0或1以及Y、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>係如式(I)內所定義的；或是

(vii) 當X代表-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>或當X為一鍵以及Y代表-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>時，令如以上的(i)內所定義之式(II)的化合物與二氧化硫反應，接著添加氧化氯化劑以及接而與如以上的(vi)內所定義之式(VIII)的化合物反應；或是

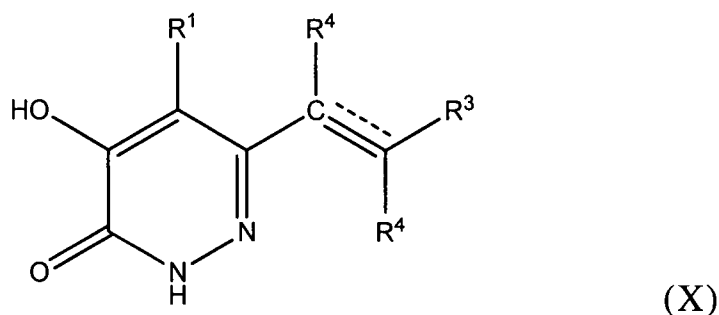
(viii) 當X代表-NR<sup>4</sup>或當X為一鍵以及Y代表-NR<sup>4</sup>時，令如以上的(i)內所定義之式(II)的化合物與如以上的(vi)內所定義之式(VIII)的化合物反應；或是

(ix) 當X代表-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-或當X為一鍵且Y代表-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-以及R<sup>4</sup>與R<sup>5</sup>獨立代表一個C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基時，令如以上的(i)內所定義之式(II)的化合物與式(IX)的化合物，L<sup>2</sup>-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>[Y]<sub>h</sub>-R<sup>3</sup>反應，該處h為0或1，L<sup>2</sup>代表一離去基，R<sup>4</sup>與R<sup>5</sup>各自獨立代表一個C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基以及Y和R<sup>3</sup>係如式(I)內所定義的；或是

(x) 當X代表-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-或當X為一鍵以及Y代表-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-以及R<sup>4</sup>與R<sup>5</sup>獨立代表一個氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷

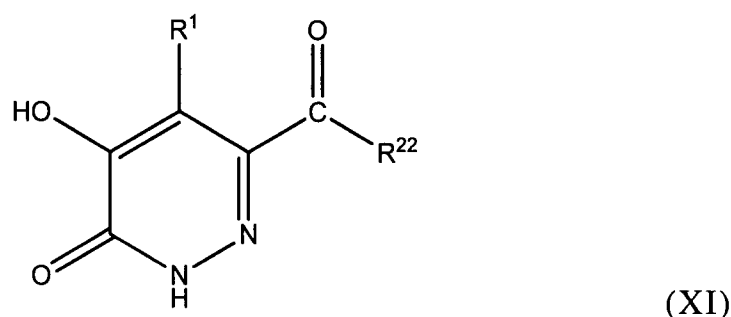
基，但是不能同時都代表 $-C_1-C_6$ 烷基時，令如以上的(i)內所定義之式(II)的化合物與式(IXa)的化合物， $R^4C(O)-[Y]_h-R^3$ 反應，其中 $h$ 、 $Y$ 和 $R^3$ 係如以上的(ix)內之式(IX)內所定義的以及 $R^4$ 係如以上的式(I)內所定義的，接著氫化反應；或是

(xi) 當 $X$ 及 $Y$ 各自代表 $-CHR^4$ 時，氫化式(X)的化合物





其中 $R^1$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 係如式(I)內所定義的；或是

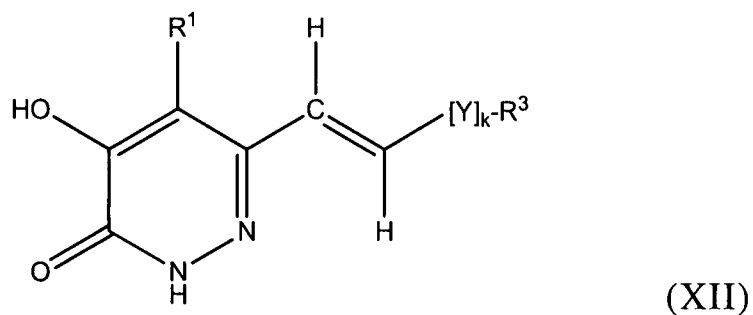
(xii) 當 $X$ 代表 $-CR^4R^5-$ 或當 $X$ 為一鍵以及 $Y$ 代表 $-CR^4R^5-$ 且 $R^5$ 為 $=CH$ 時，令式(XI)的化合物




其中 $R^{22}$ 代表一氫原子或是 $C_1-C_6$ 烷基且 $R^1$ 係如式(I)內所定義的，與式(IXb)的化合物， $R^{24}-CH(R^{26})-[Y]_h-R^3$ 反應，其中 $R^{24}$ 代表一磷酸酯部份， $R^{26}$ 代表一氫原子或是 $C_1-C_6$ 烷基且 $h$ 、 $Y$ 和 $R^3$ 係如以上的(ix)內之式(IX)內所定義的；或是

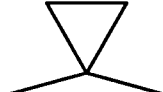
(xiii) 當 X 代表一基團  或當 X 為一鍵以

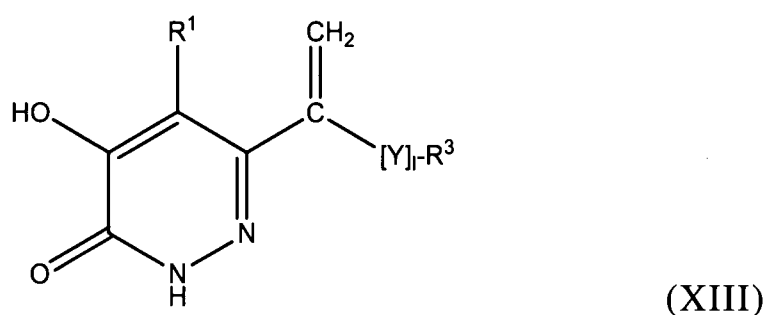
及 Y 代表一基團  時，令式 (XII) 的化合物



該處 k 為 0 或 1 以及 Y、R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 係如式 (I) 內所定義的，  
與二碘甲烷及鋅-銅對 (zinc-copper couple) 反應；或是

(xiv) 當 X 代表一基團  或當 X 為一鍵以及 Y

代表一基團  時，令式 (XIII) 的化合物

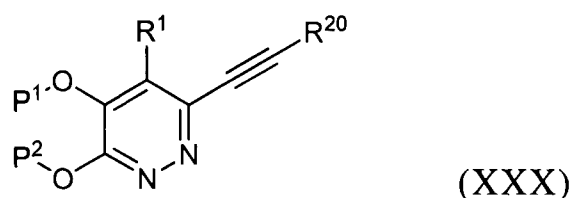


該處 l 為 0 或 1 以及 Y、R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 係如式 (I) 內所定義的，  
與二碘甲烷及鋅-銅對反應；

以及選擇性地之後來進行下列程序的一者或更多者：

- 將式 (I) 的化合物轉化成為另一個式 (I) 的化合物

- 移去任何的保護基團
  - 形成藥學上可接受的鹽。
12. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第1至10項中任一項之式(I)化合物或其之藥學上可接受的鹽，結合藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。
13. 如申請專利範圍第1至10項中任一項之式(I)化合物或其之藥學上可接受的鹽，其係供用於治療連結至D-胺基酸氧化酶(DAAO)酵素活性的發展或症狀之病況。
14. 如申請專利範圍第1至10項中任一項之式(I)化合物或其之藥學上可接受的鹽，其係用於治療精神分裂症、類精神分裂型(schizophreniform)障礙、情感性精神分裂症(schizoaffective disorders)、認知障礙或疼痛。
15. 一種如申請專利範圍第1至10項中任一項之式(I)化合物或其之藥學上可接受的鹽與選自於以下之一或更多製劑的組合，該一或更多製劑包含卡馬氮平(carbamazepine)、奧氮平(olanzapine)、奎硫平(quetiapine)、維拉帕米(verapamil)、拉莫三嗪(lamotrigine)、奧卡西平(oxcarbazepine)、理思必妥(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、齊拉西酮(ziprasidone)和鋰。
16. 一種式(XXX)的中間物化合物



其中 $P^1$ 和 $P^2$ 各別獨立代表一保護基團， $R^{20}$ 代表一氫原子或離去基以及 $R^1$ 係如申請專利範圍第1項的式(I)內所定義的。