

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D213/69

C07D213/89 A61K 31/44



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96121129.6

[43]公开日 1997 年 6 月 11 日

[11] 公开号 CN 1151399A

[22]申请日 96.9.27

[30]优先权

[32]95.9.29 [33]CH[31]2759/95

[71]申请人 西巴-盖尔基股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 P·兹宾登

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 姜建成

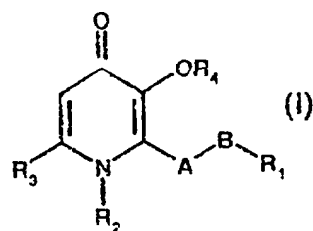
权利要求书 5 页 说明书 68 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新羟基吡啶酮类

[57]摘要

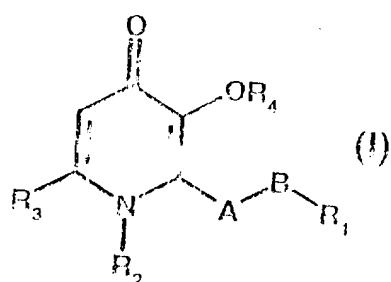
本发明描述式 I 的 3-羟基吡啶-4-酮,

其中 R_1-R_4 , A 和 B 定义如说明书, 该化合物具有有价值的药理性质, 尤其可作为有效的铁的螯合剂。它们可用来处理温血动物体内过量的铁。



权 利 要 求 书

1. 式I化合物或其立体异构体, 互变异构体和盐



其中:

R_1 是氢, 卤素, 取代或未取代的低级烷基或低级烷氧基, 低级烷氧羰基, 氨基, 取代或未取代的低级烷基氨基或二-低级烷基氨基, 氨基羰基, 取代或未取代的N-低级烷基氨基羰基或N,N-二-低级烷基氨基羰基, 羧基, 低级烷基磺酰基, 氨基磺酰基, 氰基, 羟基, 硝基, 四唑基, 或低级亚烷二氧基, 它与基团B形成含氧杂环系;

R_2 是氢, 取代或未取代的低级烷基或低级亚烷基羟基, 取代或未取代的低级亚烷基-低级烷氧基, 低级亚烷基羧基, 低级亚烷基羰基-低级烷氧基, 取代或未取代的低级亚烷基氨基, 取代或未取代的N-低级烷酰基-低级亚烷基氨基, 低级烷酰氧基-低级亚烷基, 甲酰基低级亚烷基, 或 R_2 与A以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环, 或 R_2 与 R_3 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环;

R_3 是氢, 取代或未取代的低级烷基, 羧基, 取代或未取代的低级烷酰氧基-低级亚烷基, 氨基羰基, 取代或未取代的N-低级烷基氨基羰基, N,N-二-低级烷基氨基羰基, 或 R_3 与 R_2 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环;

R₄是氢, 低级烷酰基, 低级烷氧基羰基, 或在生理条件下可被除去的基团;
A是取代或未取代的亚甲基, 羰基, 或A与R₂以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环; 且
B是一-或多-取代的未取代的芳基或一-或多-取代的或未取代的杂芳基。

2. 根据权利要求1的化合物, 其中

R₁是氢, 卤素, 取代或未取代的低级烷基或低级烷氧羰基, 氨基, 低级烷基氨基, 二-低级烷基氨基, 氨基羰基, 取代或未取代的N-低级烷基氨基羰基或N,N-二低级烷基氨基羰基, 羧基, 氰基, 羟基, 硝基或与基团B形成含氧杂环系的低级亚烷二氧基;

R₂是氢, 取代或未取代的低级烷基或低级亚烷基羟基, 取代或未取代的低级亚烷基-低级烷氧基, 低级亚烷基羧基, 低级亚烷基羰基-低级烷氧基, 取代或未取代的低级亚烷基胺, 取代或未取代的N-低级烷酰基-低级亚烷基胺, 或R₂与A以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环, 或R₂与R₃以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环;

R₃是氢, 取代或未取代的低级烷基, 羧基, 取代或未取代的低级烷酰氧基-低级亚烷基, 取代或未取代的低级亚烷基氨基羰基, 或R₃与R₂以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环;

R₄是氢, 低级烷酰基, 低级烷氧基羰基, 或在生理条件下可被除去的基团;
A是取代或未取代的亚甲基, 羰基, 或A与R₂以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环; 且
B是一-或多-取代的或未取代的芳基或-或多-取代的或未取代的杂芳基; 或其立体异构体, 互变异构体和其药用盐。

3. 根据权利要求1的化合物, 其中

R₁是氢, 卤素, 取代或未取代的低级烷基, 取代或未取代的低级烷氧基, 氰基, 羟基或硝基;

R₂是取代或未取代的低级烷基, 取代或未取代的低级亚烷基羟基或低级亚烷基胺, 或R₂与A形成未取代的饱和的含氧杂环;

R₃是氢;

R₄是氢, 低级烷酰基, 低级烷氧基羰基, 或在生理条件下可被除去的基团;

A是取代或未取代的亚甲基, 羰基, 或A与R₂以及它们所连接的原子一起形成

未取代的含氧杂环；且

B是一-或多-取代的或未取代的芳基或一取代的或未取代的杂芳基；或其立体异构体，互变异构体和其药用盐。

4. 根据权利要求1的化合物，其中

R₁是氢，卤素，取代或未取代的低级烷基；

R₂是取代或未取代的低级烷基，取代或未取代的低级亚烷基羟基，或R₂与A以及它们所连接的原子一起形成未取代的含氧杂环；

R₃和R₄是氢；

A是取代或未取代的亚甲基，或A与R₂以及它们连接的原子一起形成未取代的含氧杂环；且

B是一-取代的或未取代的芳基或一-取代的或未取代的杂芳基；或其立体异构体，互变异构体和其药用盐。

5. 选自如下一组的化合物

3-羟基-1-(2-羟基乙基)-2-(羟基苯基甲基)-1H-吡啶-4-酮；

3-羟基-1-(2-羟基乙基)-2-(4-甲基苄基)-1H-吡啶-4-酮；

3-羟基-1-(2-羟基乙基)-2-(羟基-4-氟苯基甲基)-1H-吡啶-4-酮；

3-羟基-1-(2-羟基乙基)-2-(4-氟苄基)-1H-吡啶-4-酮；

3-羟基-1-(2-羟基乙基)-2-(羟基-4-氟苯基甲基)-1H-吡啶-4-酮；

3-羟基-1-(2-羟基乙基)-2-(氟苄基)-1H-吡啶-4-酮；

或其立体异构体互变异构体和药用盐。

6. 含有根据权利要求1至5 任一项的化合物和至少一种药用载体的药物组合物。

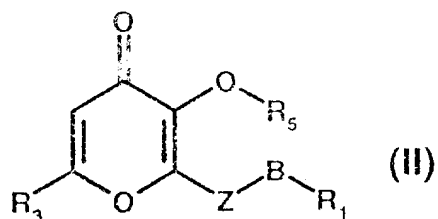
7. 根据权利要求1至5任一项的化合物用于治疗动物或人体的方法中。

8. 根据权利要求1至5 任一项的化合物用于治疗由在人体或动物体中铁过量引起的疾病。

9. 根据权利要求1至5任一项的化合物在制备药物组合物中的应用。

10. 根据权利要求1至5任一项的化合物在制备用于治疗由在人体或动物体中铁过量引起的疾病的药物组合物中的应用。

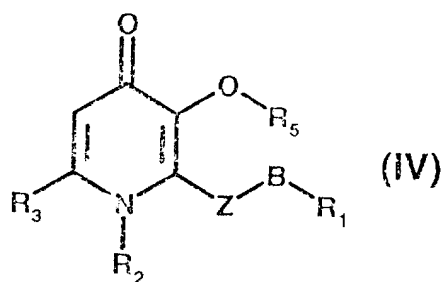
11. 制备权利要求1的化合物或其立体异构体，互变异构体和药用盐的方法，该方法包括式II化合物



其中 R_1 , R_3 和B如式I中定义, Z是未取代或取代的亚甲基(如果需要, 取代基为保护的形式)或羰基, 而 R_5 具有式I中对 R_4 定义的相同含义, 或者如果需要, 是一合适的保护基, 与式III化合物反应



其中 R_2 如式I中定义, 形成式IV化合物



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , B和Z如式I和II中定义, 并转化该化合物,

a) 如果需要, 通过同时除去保护基 R_5 和可以存在于Z中的保护基, 转化为式I化合物, 如果需要, 转化为不同的式I化合物, 和/或, 如果需要, 将产生的盐转

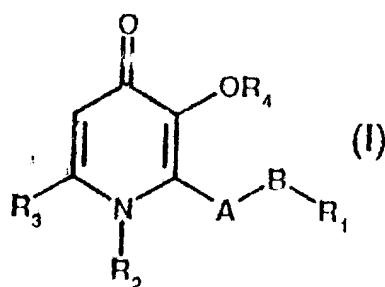
化为游离的化合物或转化为不同的盐，和/或，如果需要，将产生的具有成盐性质的游离式I化合物转化为盐，或

b) 如果需要，在除去保护基 R_5 和可以存在于Z中的保护基之后，首先转化为式I化合物的不同保护形式，如果需要，转化为不同的式I化合物的保护形式，然后，通过除去保留的保护基，转化为式I化合物，并且，如果需要，转化为不同的式I化合物，和/或，如果需要，将产生的盐转化为游离的化合物或转化为不同的盐，和/或，如果需要，将产生的具有成盐性质的游离式I化合物的转化为盐。

说明书

新羟基吡啶酮类

本发明涉及式I 化合物



其中:

R_1 是氢, 卤素, 取代或未取代的低级烷基或低级烷氧基, 低级烷氧羰基, 氨基, 取代或未取代的低级烷基氨基或二-低级烷基氨基, 氨基羰基, 取代或未取代的N-低级烷基氨基羰基或N, N-二-低级烷基氨基羰基, 羧基, 低级烷基磺酰基, 氨基磺酰基, 氰基, 羟基, 硝基, 四唑基, 或低级亚烷二氧基, 它与基团B 形成含氧杂环系;

R_2 是氢, 取代或未取代的低级烷基或低级亚烷基羟基, 取代或未取代的低级亚烷基-低级烷氧基, 低级亚烷基羧基, 低级亚烷基羰基-低级烷氧基, 取代或未取代的低级亚烷基氨基, 取代或未取代的N-低级烷酰基-低级亚烷基氨基, 低级烷酰氧基-低级亚烷基, 甲酰基低级亚烷基, 或 R_2 与A 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环, 或 R_2 与 R_3 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环;

R_3 是氢, 取代或未取代的低级烷基, 羧基, 取代或未取代的低级烷酰氧基-低级亚烷基, 氨基羰基, 取代或未取代的N-低级烷基氨基羰基, N, N-二-低级烷基氨基羰基, 或 R_3 与 R_2 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环;

R_4 是氢, 低级烷酰基, 低级烷氧基羰基, 或在生理条件下可被除去的基团;

A 是取代或未取代的亚甲基, 羰基, 或A 与R₂ 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环; 且

B 是一-或多-取代的或未取代的芳基或一-或多-取代的或未取代的杂芳基; 并涉及其立体异构体, 互变异构体和盐, 尤其是其药用盐; 涉及这些化合物的制备方法, 含有这些化合物的药用组合物, 和这些化合物在治疗人或动物体方面或在制备药用组合物方面的应用。

在本申请的范围内, 前面和后面所用的一般术语优选地具有如下定义:

卤素是, 例如, 氯, 溴或氟, 但也可以是碘。

前缀“低级”指具有最高并包括7, 尤其是最高并包括4 个碳原子。

烷基或亚烷基是直链或支链的。它们本身, 例如低级烷基, 或作为其它基团的组成部分, 例如低级烷氧基, 低级烷基氨基, 低级烷基氨基羰基, 低级亚烷基羟基, 它们可以是未取代或取代的, 例如, 被卤素, 羟基或被三氟甲基取代; 它们优选是未取代的或被羟基取代。

亚甲基可以是未取代或取代的, 例如, 被低级烷基, 卤素或被羟基取代; 优选是未取代的或被羟基取代。

低级烷基是, 例如正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基, 新戊基, 正己基或正庚基, 优选甲基, 乙基或正丙基。

低级烷氧基是, 例如, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 正戊氧基, 异戊氧基, 优选甲氧基, 和乙氧基。

低级烷氧羰基是, 例如, 低级烷基-O-C(O)-, 例如正丙氧基羰基, 异丙氧基羰基, 正丁氧基羰基, 仲丁氧基羰基, 叔丁氧基羰基, 优选甲氧基羰基和乙氧基羰基。

低级烷基氨基是, 例如, 正丙氨基, 正丁氨基, 异丙氨基, 异丁氨基, 优选甲氨基和乙氨基。

二低级烷基氨基是, 例如, 二甲基氨基, 二乙基氨基, 二-正丙基氨基, 二-正丁基氨基, 正丙基正丁基氨基, 优选二甲基氨基, 二乙基氨基和甲基乙基氨基。

氨基羰基指氨基甲酰基NH₂-C(O)-。

N-低级烷基氨基羰基是, 例如, N-甲基氨基甲酰基, N-乙基氨基甲酰基, N-正丙基氨基甲酰基, N-异丙基氨基甲酰基, 优选N-甲基氨基甲

酰基和N-乙基氨基甲酰基。

N, N-二-低级烷基氨基羰基是, 例如, N, N-二甲基氨基甲酰基, N, N-二乙基氨基甲酰基, N-甲基-N-乙基氨基甲酰基, N, N-二正丙基氨基甲酰基, N-甲基-N-异丙基氨基甲酰基, 优选N, N-二甲基氨基甲酰基, N, N-二乙基氨基甲酰基和N-甲基-N-乙基氨基甲酰基。

低级亚烷基本身或作为其它基团的组成部分, 如低级亚烷二氧基, 低级亚烷基羟基, 低级亚烷基胺, 低级亚烷基羧基, 低级烷酰氧基-低级亚烷基, 是 $-(CH_2)_n-$ 基团, 其中n是包括1至7的自然数, 优选包括1至4, 并且为, 例如, 亚甲基, 1, 2-亚乙基, 1, 3-亚丙基或1, 4-亚丁基。

低级亚烷二氧基是 $-O-(CH_2)_n-O-$ 的基团, 其中n是包括1至7的自然数, 例如, 亚甲二氧基, 1, 2-亚乙二氧基, 1, 3-亚正丙二氧基, 优选亚甲二氧基和1, 2-亚乙二氧基。

低级亚烷基羟基是基团 $-(CH_2)_n-OH$, 其中n是包括1至7的自然数, 优选包括1至4, 并且为, 例如, 亚甲基羟基, 亚乙基羟基, 亚丙基羟基, 尤其是亚乙基羟基和亚丙基羟基。

低级亚烷基-低级烷氧基是被低级烷基醚化的低级亚烷基羟基, 例如甲氧基亚甲基, 甲氧基亚乙基, 乙氧基亚甲基, 乙氧基亚乙基, 尤其是乙氧基亚乙基, 同时, 低级烷酰氧基-低级亚烷基是被低级烷酰氧基酯化的低级亚烷基羟基, 例如乙酸基亚乙基或乙酸基亚丙基, 优选乙酸基亚乙基。

低级亚烷基羧基是基团 $-(CH_2)_n-COOH$, 其中n是包括1至7的自然数, 优选包括1至4, 并且为, 例如, 亚甲基羧基, 亚乙基羧基, 亚丙基羧基, 亚丁基羧基, 尤其是亚甲基羧基, 亚乙基羧基和亚丙基羧基, 同时, 低级亚烷基羧基-低级烷氧基是被低级烷基酯化的低级亚烷基羧基, 例如亚乙基羧酸甲酯, 亚乙基羧酸乙酯, 亚丙基羧酸甲酯, 亚丙基羧酸乙酯, 亚丁基羧酸甲酯或亚丁基羧酸乙酯, 尤其亚乙基羧酸乙酯, 亚丙基羧酸乙酯或亚丁基羧酸乙酯。

低级亚烷基胺是基团 $-(CH_2)_n-NH_2$, 其中n是包括1至7的自然数, 优选包括1至4, 并且为, 例如, 亚甲基胺, 亚乙基胺, 亚丙基胺或亚丁基胺, 但也可以是其中氮原子上的一个或两个氢原子被低级烷基置换的基团, 优选地是N-甲基-低级亚烷基胺, N, N-二甲基-低级亚烷基胺, N-乙

基-低级亚烷基胺, N, N-二低级亚烷基胺或N-甲基-N-乙基-低级烷基胺。

在基团N-低级烷基-低级亚烷基胺中, 连接在氮原子上的低级亚烷基胺的一个氢原子已被低级烷基置换, 例如乙酰胺基亚乙基或乙酰胺基亚丙基, 尤其是乙酰胺基亚乙基。

低级烷基是, 例如, 乙酰基, 丙酰基或丁酰基, 但也可以是甲酰基。

甲酰基-低级亚烷基是基团- $(CH_2)_n-CHO$, 其中n是包括1至7的自然数, 优选包括1至4, 并且为, 例如, 亚乙基醛, 亚丙基醛或亚丁基醛, 尤其是亚乙基醛。

低级烷氧羰基是基团- $COO(CH_2)_m-CH_3$, 其中m是包括0至6的自然数, 优选地包括0至3, 尤其是甲氧羰基。

含氧杂环是饱和或不饱和的, 具有五至最高并包括七个环成员, 其中至少一个是氧, 并且其中一个或多个其它杂原子, 例如氮, 可以存在的环, 例如二氧戊环, 二噁烷, 噁唑, 噁嗪; 非强制性地, 一个或多个环碳原子也可以被氧化为羰基, 例如, 二噁烷酮, 噁唑酮, 噁嗪酮。它们可以是未取代或取代的, 尤其是未取代或被低级烷基, 低级烷氧基或羟基取代的。

芳基是, 例如, 取代或未取代的苯基或萘基。芳基优选地是未取代的或被一个或多个, 尤其是一或两个取代基, 例如低级烷基, 低级烷氧基, 羟基, 硝基, 氨基, 卤素, 三氟甲基, 羰基, 氨基或氰基取代的苯基。芳基尤其是未取代的苯基或萘基, 或被低级烷基, 低级烷氧基, 羟基, 卤素或三氟甲基取代的苯基。

杂芳基是具有3至最高并包括7, 尤其是5至最高并包括7个环原子, 其中至少一个环原子是杂原子的芳香基团, 例如吡咯基, 呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 吡喃基, 嘧啶基。优选的是氮杂芳基, 也就是说至少一个环原子是氮原子。氮杂芳基可以含有其它环杂原子, 例如氧或硫, 并且为, 例如, 吡咯基, 吡啶基, 嘧啶基或吡嗪基。杂芳基可以是取代的或未取代的。优选的是未取代的或被一个或多个, 尤其是一或两个取代基, 例如低级烷基, 卤素或三氟甲基取代的杂芳基。杂芳基尤其是未取代的吡啶基。

诸如吡咯基, 吡啶基, 嘧啶基和吡嗪基的基团可以通过环氮原子或环碳原子键连, 诸如吡啶基或嘧啶基的基团优选地通过碳原子键连。

式I 化合物的盐特别是药用盐，特别是与碱的盐，如相应的碱金属或碱土金属盐，例如钠，钾或镁盐，药用过渡金属盐，如锌或铜盐，或与氨或有机胺，如环状胺，一-，二-，或三-低级烷基胺，羟基-低级烷基胺，例如一-，二-或三-羟基-低级烷基胺，羟基-低级烷基-低级烷基胺或多羟基-低级烷基胺的盐。环状胺是，例如，吗啉，硫代吗啉，哌啶或吡咯烷。合适的单低级烷基胺有，例如，乙基-或叔丁基胺；合适的二-低级烷基胺有，例如，二乙基-和二异丙基胺，而合适的三-低级烷基胺有，例如，三甲基-和三乙基胺。合适的羟基-低级烷基胺有，例如一-，二-和三-乙醇胺；合适的羟基-低级烷基-低级烷基-胺有，例如，N，N-二甲基氨基-和N，N-二乙基氨基-乙醇，并且有合适的多羟基-低级烷基胺，例如，葡糖胺。在其它情况，也可以形成酸加成盐，例如与强无机酸，如矿物酸，例如硫酸，磷酸或氢卤酸，与强有机羧酸，如低级烷羧酸，例如乙酸，饱和或不饱和二羧酸，例如苹果酸，马来酸或富马酸，或羟基羧酸，例如酒石酸或柠檬酸，或与磺酸，如低级烷磺酸或未取代或取代的苯磺酸，例如甲磺酸或对甲苯磺酸的盐。具有酸基，例如羧基，和碱基，例如氨基的式I 化合物也可以内盐的形式，即以两性离子的形式存在，或分子的一部分以内盐的形式而另一部分以普通盐的形式存在。不适合药用的盐也被包括，因为它们可被用于，例如分离和/或纯化游离的化合物I 和其药用盐。

或I 化合物具有有价值的药理性质，尤其是显著的对三价金属离子的结合，特别是三价铁离子 (A.E. Martell和R.J. Motekaitis, "Determination and Use of Stability Constants", VCH Publishers, New York, 1992)。如可被证明的，例如，在用胆囊瘘接大鼠（不超载铁）(R. J. Bergeron et al., J. Med. Chem. 34, 2072-2078 (1991))；G. F. Smith, W. H. McCurdy和H. Diehl, Analyst 77, 418-422(1952))或猴子（超载铁）(R. J. Bergeron et al., Blood 81, 2166-2173(1993))在约50 $\mu\text{mol/kg}$ 剂量的动物模型中，它们可以，特别地，防止含铁色素沉淀，而且，当在生物体内有现存的铁沉淀时，可以影响铁的分泌。

温血动物，尤其是人的各种疾病导致在血液中铁(III)离子过量，并引起组织中含铁色素的沉淀，例如在血色素沉着，含铁血黄素沉着，肝硬变和铁化合物中毒的情况。其它与生物体铁(III)离子(Fe^{3+} 离子)过量

负载相关的人体 (和其它温血动物体) 的疾病和病症有, 例如, 地中海贫血, 镰状细胞贫血, Sideroadhrestic贫血, 再生障碍性贫血和贫血的其它形式, 其中包括含铁血黄素沉着病 (即在别样未损伤的身体组织中铁储备局部或总体增加)。典型包括在复合输血之后, 或当肾功能缺乏或降低时重复透析治疗后在患者中发展的病理学症状。铁 (I I I) 浓度的降低也是在治疗由铁 (I I I) - 依赖性微生物和寄生虫引起的疾病方面有兴趣的, 该治疗是特别重要的, 不仅在人类医药方面, 例如在症病的情况, 而且也在兽医方面。也其它三价金属形成配合物也可被用于影响其从生物体排泄, 例如, 影响铝在透析脑病和骨软化的情况下, 和在Alzheimer's病中的除去。

去铁胺B (H. Bickel, H. Keberle and E. Vischer, *Helv. Chim. Acta* 46, 1385-1389 [1963]) 是已知的并且很长时间未被用于治疗。然而, 该组合物的缺点是, 当口服给药时, 去铁胺和其盐只显示出低的, 不充足的活性, 并且在所有上述应用中都需要肠胃外的剂型。例如, 一个被推荐的特别有效的方法是通过缓慢的 (8 至12 小时) 皮下输液的活性成分给药, 然而, 该法需要使用一个轻便的机械装置, 如电动输液注射器。除了其不方便之外, 这类溶液具有需要高治疗浓度的缺点, 这极大地限制了其应用, 特别是使在地中海地区, 中东, 印度和东南亚的国家中地中海贫血, 在世界范围的症疾和非洲国家的镰状细胞贫血的综合治疗不可能。那些广泛传播的疾病对于那些国家的健康机构仍然是一个严重问题, 使得寻找更简单和更便宜的治疗, 优选地通过被有效地口服的组合物手段成为该领域最紧迫的任务。

从GB 2118176 已知1, 2 - 二甲基 - 3 - 羟基吡啶 - 4 - 酮和其烷基衍生物的口服剂型可以减少组织中过量的铁。然而, 已有清楚的迹象, 例如, 也由名称deferriprone已知的前一化合物显示出明显的毒性, 并因而导致严重的副作用。而且, 由于给药, 这些化合物可以穿过血液/脑障碍并在脑中引起不想有的副作用。与已知化合物相比, 本发明的新化合物已被证明不仅被更有效地口服而且也很耐受。

本发明因而使式I 化合物可以得到, 它们以其卓越的口服效果和其在高剂量可被耐受的能力而杰出。

本发明更具体地涉及式I 化合物, 其中
R₁ 是氢, 卤素, 取代或未取代的低级烷基或低级烷氧羰基, 氨基, 低级烷基

氨基, 二-低级烷基氨基, 氨基羧基, 取代或未取代的N-低级烷基氨基羧基或N, N-二-低级烷基氨基羧基, 羧基, 氰基, 羟基, 硝基或与基团B形成含氧杂环系的低级亚烷二氧基;

R₂ 是氢, 取代或未取代的低级烷基或低级亚烷基羟基, 取代或未取代的低级亚烷基-低级烷氧基, 低级亚烷基羧基, 低级亚烷基羧基-低级烷氧基, 取代或未取代的低级亚烷基胺, 取代或未取代的N-低级烷酰基-低级亚烷基胺, 或R₂ 与A以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环, 或R₂ 与R₃ 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环;

R₃ 是氢, 取代或未取代的低级烷基, 羧基, 取代或未取代的低级烷酰氧基-低级亚烷基, 取代或未取代的低级烷基氨基羧基, 或R₃ 与R₂ 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环;

R₄ 是氢, 低级烷酰基, 低级烷氧基羧基, 或在生理条件下可被除去的基团;

A是取代或未取代的亚甲基, 羧基, 或A与R₂ 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环; 且

B是一-或多-取代的或未取代的芳基或一-或多-取代的或未取代的杂芳基; 并涉及其立体异构体, 互变异构体和其药用盐。

本发明具体地涉及式I化合物, 其中

R₁ 是氢, 卤素, 取代或未取代的低级烷基, 取代或未取代的低级烷氧基, 氰基, 羟基或硝基;

R₂ 是取代或未取代的低级烷基, 取代或未取代的低级亚烷基羟基或低级亚烷基胺, 或R₂ 与A形成取代或未取代的含氧杂环;

R₃ 是氢;

R₄ 是氢, 低级烷酰基, 低级烷氧基羧基, 或在生理条件下可被除去的基团;

A是取代或未取代的亚甲基, 羧基, 或A与R₂ 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的含氧杂环; 且

B是一-取代的或未取代的芳基或一-取代的或未取代的杂芳基; 并涉及其立体异构体, 互变异构体和其药用盐。

本发明涉及上述所有的式I化合物, 其中

R₁ 是氢, 卤素, 或未取代的低级烷基;

R₂ 是取代或未取代的低级烷基, 取代或未取代的低级亚烷基羟基, 或R₂ 与

A 和其所链接的原子一起形成未取代的含氧杂环;

R_3 和 R_4 是氢;

A 是取代或未取代的亚甲基, 或 A 与 R_2 以及它们所连接的原子一起形成未取代的含氧杂环; 且

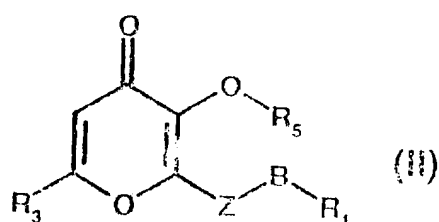
B 是一-取代的或未取代的芳基或一-取代的或未取代的杂芳基;

并涉及其立体异构体, 互变异构体和其药用盐。

本发明具体地涉及描述于实施例中的具体化合物和其盐。

本发明非常具体地涉及 3-羟基-1-(2-羟基乙基)-2-(羟基苯基甲基)-1H-吡啶-4-酮; 3-羟基-1-(2-羟基乙基)-2-(4-甲基苄基)-1H-吡啶-4-酮; 3-羟基-1-(2-羟基乙基)-2-(羟基-4-氟苯基甲基)-1H-吡啶-4-酮; 3-羟基-1-(2-羟基乙基)-2-(4-氟苄基)-1H-吡啶-4-酮; 3-羟基-1-(2-羟基乙基)-2-(羟基-4-氟苯基甲基)-1H-吡啶-4-酮; 3-羟基-1-(2-羟基乙基)-2-(4-氟苄基)-1H-吡啶-4-酮; 或其立体异构体, 互变异构体和药用盐。

化合物可以本身已知的方法制备, 例如, 式 I 化合物

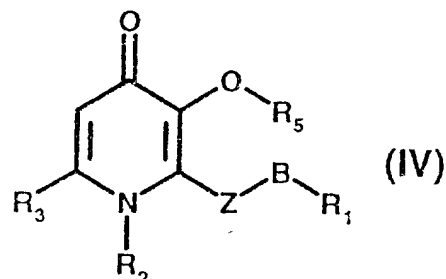


其中 R_1 , R_3 和 B 如式 I 中定义, Z 是未取代或取代的亚甲基 (如果需要, 取代基为保护的形式) 或羰基, 而 R_5 具有与式 I 中对 R_4 定义的相同含义, 或者如果需要, 是一合适的保护基, 与式 I 化合物反应



(I I I)

其中 R_2 如式I 中定义, 形成式I V 化合物



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , B 和 Z 如式I 和I I 中定义, 并转化该化合物,
a) 如果需要, 通过同时除去保护基 R_5 和可以存在于Z 中的保护基, 转化为式I 化合物, 如果需要, 转化为不同的式I 化合物, 和/或, 如果需要, 将产生的盐转化为游离的化合物或转化为不同的盐, 和/或, 如果需要, 将产生的具有成盐性质的游离式I 化合物转化为盐, 或

b) 如果需要, 在除去保护基 R_5 和可以存在于Z 中的保护基之后, 首先转化为式I 化合物的不同保护形式, 如果需要, 转化为不同的式I 化合物的保护形式, 然后, 通过除去保留的保护基, 转化为式I 化合物, 并且, 如果需要, 转化为不同的式I 化合物, 和/或, 如果需要, 将产生的盐转化为游离的化合物或转化为不同的盐, 和/或, 如果需要, 将产生的具有成盐性质的游离式I 化合物转化为盐。

在下面方法的详细描述中, 符号 $\text{R}_1 - \text{R}_5$, A, B 和 Z 各自如式I 和I I 中定义, 除非另有说明。

该方法对应于3 - 羟基吡喃 - 4 - 酮类与氨或伯胺类的本身已知的反应。

保护基及其引入或除去描述于, 例如,

J.F.W.

McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, and in "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 and in Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981.

保护基的特征在于它们很容易被除去，即没有不需要的第二反应发生，例如通过溶剂解，还原，光解或在生理条件下除去。

羟基可以存在，例如以容易裂解的酯或醚基，优选烷酰基或芳烷酰基酯基或环杂烷基，芳烷基或烷氧基烷基醚基的形式，也以甲硅烷基酯或甲硅烷基醚基的形式，尤其是以乙酰基或苯甲酰基酯或四氢吡喃基，苄基或甲氧基甲基醚的形式存在。

式I I 的吡喃酮和式I I I 的胺之间的反应没有溶剂或在合适的隋性极性溶剂，尤其是一一或多羟基醇，例如低级烷醇或低级烷多醇，如甲醇，丙醇，异丙醇，乙二醇，丙二醇，或特别是乙醇，乙二醇中进行。在一些情况下加入碱，例如叔胺，是有利的。

反应在室温或在稍高的温度，优选从室温至反应混合物的回流温度进行。在反应期间，温度也可以增加或降低。

式I I 的原料是新的而且本发明也涉及它们。它们可以根据本身已知的方法通过焦袂康酸[CAS 登记号：4 9 6 -6 3 -9]或适当的衍生物与相应的芳基或杂芳基醛反应制备，并且，如果需要，随后引入合适的保护基，但合适时，根据本身已知的方法进一步衍生。

例如，式I I 的化合物通过焦袂康酸在氢氧化的甲醇溶液中以本身已知的方法与式V 的醛反应



其中 R_1 和B如式I 中定义，然后，如果需要，引入合适的保护基，也就是说，例如，用芳烷基卤化物以本身已知的方法醚化3 -羟基官能团，并用环杂烷基醚保护外向环羟基官能团。

不是所需的式I 最终产物取代基的保护基的脱去以本身已知的方法实现，例如，通过溶剂解，尤其是水解，醇解或酸解，或通过还原，尤其是氢解或化学还原，如适当的分步或同时进行。

式I 化合物也被转化为不同的式I 化合物。

例如，其中A 为羟基亚甲基(hydroxymethylidene)的式I 化合物可被氧化为相应的羰基化合物，产生其中A 为羰基的式I 化合物。反应例如在惰性非极

性溶剂，如卤代低级烷中进行，并加入二烷基亚砷和吡啶· SO_3 复合物。

其中A为羟基亚甲基的式I化合物也可以，例如，被还原为相应的烷，产生其中A为亚甲基的式I化合物。为此，例如，化合物首先被酰化，然后，在催化剂，例如钨的存在下，与氢反应。

其中 R_2 是羟基亚烷基而A为羟基亚甲基的式I化合物可以以本身已知的方法，例如在酸存在下反应，形成一个内醚，结果是 R_2 和A，与它们所连接的原子一起，形成一含氧氮杂环。

其中 R_2 是羟基亚烷基而 R_3 是羧基的式I化合物可以以本身已知的方法，例如在酸存在下反应，形成一个内酯，结果是 R_2 和 R_3 ，与它们所连接的原子一起，形成一含氧氮杂环。

其中 R_2 是低级亚烷基羧基而A是羟基亚甲基的式I化合物可以以本身已知的方法，例如在酸存在下反应，形成一个内脂，结果是 R_2 和A，与它们所连接的原子一起，形成一个含氧氮杂环。

如果式I的起始化合物或任何中间体含有干扰的活泼基团，例如羧基，羟基或氨基，这些基团可被容易脱去的保护基临时保护。然而，有利的是，式I V的合适中间体可被用于反应。

常规方法被用于处理可得到的式I化合物或其盐，和，如果需要，中间体，例如过量试剂的溶剂解；重结晶；色谱，例如分配，离子或凝胶色谱；分配在无机和有机溶剂相之间；单或多萃取，尤其是在酸化或增加碱性或盐含量之后；用吸水性盐或在稍高的温度干燥，合适时将气流通过反应混合物；老化；过滤；洗涤；溶解，蒸发浓缩（如果需要，真空或高真空）；蒸馏；沉淀；离心；结晶，例如以油状形式得到的或从母液得到的化合物，用最终产物的晶体作晶种也是可能的；或上述处理步骤的两种或多种结合，也可以重复使用，等等。

原料和中间体可以纯的形式，例如如上述处理后的，以部分纯化的形式，也可以，例如，直接以粗产物的形式使用。

化合物，包括其盐，也可以以水合物或溶剂合物的形式得到，或其晶体可包括，例如，用于结晶的溶剂。

溶剂和稀释剂是，例如，水，醇，例如低级烷醇，如甲醇，乙醇，丙醇或丁醇，二醇，如乙二醇，三醇或多醇，如甘油或二乙二醇，或芳基醇，如苯酚或苄醇，酰胺，例如羧酰胺，如N，N-二甲基甲酰胺或N，N-二甲基乙酰胺，

无机酸的酰胺，如六甲基磷酸三酰胺，醚类，例如环醚，如四氢呋喃或二恶烷，或非环醚，如乙醚或乙二醇二甲醚，卤代烃如卤代低级烷，例如二氯甲烷或氯仿，酮类，如丙酮，腈，如乙腈，酯类，如乙酸乙酯，二烷基亚砷，如二甲亚砷，含氮杂环，如N-甲基吡咯烷酮或吡啶，烃类，例如低级烷，如己烷或庚烷，或芳香化合物，如苯，甲苯或二甲苯，或那些溶剂的混合物，合适的溶剂可被选用于上述各个反应和处理步骤。

在本发明的方法中，在各种情况下以游离形式或盐形式被使用的原料和中间体优选地是那些产生在开始所述的特别有价值的化合物I或其盐的。本发明也涉及用于制备化合物I或其盐的，在各情况下为游离形式或盐形式的新原料和中间体，涉及其应用和其制备方法。

本发明也涉及方法的这类形式，其中在方法的任何阶段可作为中间体得到的化合物被用作原料，且剩下的方法步骤被进行，或其中原料在反应条件下形成或以其衍生物，例如盐的形式应用。

化合物I的盐可用已知方法制备。例如，化合物I的酸加成盐通过用合适的酸或合适的离子交换试剂处理而得到，而与碱的盐通过用合适的碱或合适的离子交换试剂处理而得到。式I化合物的盐可用常规方法转化为游离化合物I；例如，酸加成盐可通过用合适的碱性剂或合适的离子交换试剂处理而转化，与碱的盐，例如，通过用合适的酸或合适的离子交换试剂处理而得到。

化合物I的盐可用已知方法转化为化合物I的不同盐；例如，酸加成盐可通过在合适溶剂中，其中形成的有机盐，例如氯化银，是不溶的，因而从反应混合物中分开，用合适的酸的金属盐，如钠，钡或银盐，例如乙酸银，处理无机酸的盐，如盐酸盐，而被转化为不同的酸加成盐。

依赖于工艺和/或反应条件，具有成盐性质的化合物I可以游离形式或盐的形式或被得到。

从化合物I的游离形式和其盐形式之间的密切关系来看，前文和下文任何所指的游离化合物I和其盐被适当地理解为分别包括相应的盐和游离化合物I。

化合物I，包括成盐化合物的盐，也可以其水合物和/或可包括其它溶剂，例如被用于固体形式的化合物结晶的溶剂，的形式被得到。

依赖于原料和所选的工艺，化合物I和其盐可以一种可能的异构体，例如立体异构或互变异构体的形式存在。可以纯的异构体得到，例如，纯对映体，

纯非对映体或纯互变异构体。可以存在为异构体混合物，例如，外消旋体或非对映体混合物。根据本方法或通过另一方法可得到的游离形式或盐形式的化合物I的异构体混合物可用常规方法分为各成分，例如基于成分之间的理化差异，以已知方法通过分级结晶，蒸馏和/或色谱分开。有利地，更活性的异构体被分离。

本发明也涉及化合物I 和其药用盐在治疗由铁在人体或动物体过量引起的疾病方面的应用，优选地以药用制剂的形式，尤其是在治疗人体的方法中，并涉及这类治疗方法。

本发明同样地涉及含有化合物I 或其药用盐作为活性成分的药物组合物，并涉及其制备方法。这些药物组合物是用于肠胃，尤其是口服给药的，也用于直肠给药，和用于非肠胃给药于温血动物，尤其是人的，药理活性成分单独存在或与常规药用赋形剂一起存在。该药物组合物包括（重量百分数），例如，约0.001%至100%，优选约0.1%至约100%的活性成分。

用于肠胃和非肠胃给药的药物组合物是，例如，以单位剂量形成的，如糖衣药丸，片剂，可分散片剂，泡腾片剂，胶囊，可悬浮的粉剂，悬浮液或栓剂，或安瓿。它们以已知方法制备，例如通过常规调制，混合，成粒或冻干法。用于口服给药的药物组合物可以，例如，将活性成分与固体载体混合，如果需要，将产生的混合物成粒，如果需要，在加入合适的赋形剂之后，加工混合物或颗粒，形成片剂或糖衣药丸芯。

合适的载体特别为填充剂，如糖类，例如，乳糖，蔗糖，甘露糖醇或山梨糖醇，纤维素制剂和/或磷酸钙，例如磷酸三钙或磷酸氢钙，以及粘合剂，如淀粉糊，用例如，玉米，小麦，大米或土豆淀粉，明胶，黄蓍胶，甲基纤维素和/或聚乙烯基吡咯烷酮，和/或，如果需要，崩解剂，如上述淀粉，以及羧甲基淀粉，交联的聚乙烯基吡咯烷酮，琼脂或藻酸或其盐，如藻酸钠。赋形剂特别为流动调节剂和润滑剂，例如硅酸，滑石，硬脂酸或其盐，如硬脂酸镁或钙，和/或聚乙二醇。糖衣药丸芯可被用合适的，非强制性地肠的，包衣装备，特别地用浓糖溶液，它可含阿拉伯胶，滑石，聚乙烯基吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化钛，或在合适的有机溶剂或溶剂混合物中的包衣溶液，或，用于制备肠衣，合适的纤维素制剂的溶液，如乙酰基纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。染料或颜料可被加到片剂或糖衣药丸的包衣上，例如用于区别

的目的或指示活性成分的不同剂量。

可分散的片剂是在相对小量的液体，例如水中迅速崩解的片剂，并可包含调味剂或用于遮盖活性成分固有味道的物质。它们可以有利地用于大单剂量的口服给药，其中被给药的活性成分的量是如此之大，以致于它不能被舒服地服下，尤其是孩子，当以片剂形式给药时，被整个咽下或不咀嚼。其它可口服给药的药物组合物有硬胶胶囊以及软的由明胶和塑化剂，如甘油或山梨糖醇组成的密封胶囊。硬胶囊可包含以颗粒形式的活性成分，例如与填充剂，如乳糖，粘合剂，如淀粉，和/或滑动剂，如滑石或硬脂酸镁，和如果需要，稳定化剂混合。在软胶囊中，活性成分优选地被溶于或悬浮于合适的液体，如脂肪油，石蜡油或液体聚乙二醇中，同样地可加入稳定化剂。

而且，也有适于口服剂量形式的可悬浮粉剂，例如已知为“瓶中粉剂”，缩写为“P I B”，或直接饮用的悬浮液。对于该剂量形式，活性成分与，例如，药用表面活性剂，如月桂基硫酸钠或多乙氧基醚，悬浮剂，例如羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素或从现有技术已知的其它药剂，并被描述过，例如，在“Handbook of Pharmaceutical Excipients”中，pH调节剂，如柠檬酸或酒石酸和其盐，或USP缓冲剂，如果合适，还有填充剂，则如乳糖，和其它赋形剂混合，并装入合适的容器中，有利地是单剂量小瓶或安瓿。在给药之前，特定量的水被加入，而悬浮液通过摇动制备。另外，水可在导入容器之前被加入。

合适的可有肠给药的药物组合物是，例如，由活性成分与栓剂基质联合组成的栓剂。合适的栓剂基质是，例如，天然或合成的甘油三酯，石蜡烃，聚乙二醇或高级烷醇。也可以用包含活性成分与基质结合的明胶直肠胶囊。合适的基质有，例如，液体甘油三酯，聚乙二醇或石蜡烃。

用于非肠胃给药的有合适的，尤其是，以水溶形式，例如以水溶盐形式的活性成分的水溶液，以及活性成分的悬浮液，如相应的油状注射悬浮液，采用合适的亲脂性溶剂或载体，如脂肪油类，例如芝麻油，或合成脂肪酸酯，例如油酸乙酯或甘油三酯，或含有粘度增加物质，例如羧甲基纤维素钠，山梨糖醇和/或葡聚糖，以及可有可无的稳定剂的水注射悬浮液。

活性成分的剂量依赖于各种因素，如有效性和活性成分的作用周期，被治疗的疾病的严重性和/或其症状，给药的模式和种类，性别，年龄，体重和/或

温血动物的自身状况。在口服给药的情况下，给药的日剂量对于具有大约40 kg 体重的温血动物，为约10 至约120 mg/kg，尤其是20 至约80 mg/kg，优选地约400 mg 至约4800 mg，尤其是约800 mg 至3200 mg，有利地分为2 至12 单剂量。

下列实施例只是举例说明前述的发明，但不限制本发明。（除非另外指明，前文和后文定义的缩写为：二甲基甲酰胺=N，N-二甲基甲酰胺；乙醚=二乙醚；HCl=盐酸（水溶液）；NaOH=氢氧化钠（水溶液）；m.p. 熔点）。

实施例1：3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮

将12.37 g 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮溶于200 ml 甲醇中并在室温下加入1.2 g 钯碳（5%）氢化直到每摩尔原料吸收了1 mol H₂。滤除催化剂并使用旋转蒸发器将滤液蒸发浓缩至干。用甲醇重结晶得到无色结晶状3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮。

M.P.: 198-200 °C。

原料可按，例如，下面的方法制备：

a) 3-苯甲氧基-2-(羟基-苯基-甲基)-吡喃-4-酮：将29.5 g 3-羟基-2-(羟基-苯基-甲基)-吡喃-4-酮（公开于：BE 651427 [CAS No.: 4940-15-2]）和40 g 粉末状碳酸钾在搅拌下导入210 ml 二甲基甲酰胺中。加入24.3 g 苄基溴并将该悬浮液在室温下搅拌18 小时。为了进行后处理，将反应混合物倒入1000 ml 水中并每次用300 ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机相每次用50 ml 水洗涤四次，合并并用硫酸镁干燥。滤除干燥剂并使用旋转蒸发器将滤液蒸发浓缩。将残留物在乙醚中搅拌并过滤。干燥，得到淡黄色结晶状3-苯甲氧基-2-(羟基-苯基-甲基)吡喃-4-酮。

M.P.: 121-122 °C。

b) 3 - 苯甲氧基 - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] 吡喃 - 4 - 酮: 将250 ml 二氯甲烷和10 ml 3, 4 - 二氢 - 2 H - 吡喃[CAS No. : 110 - 87 - 2]加入23.1 g 3 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) 吡喃 - 4 - 酮中。加入0.1 g P - 甲苯磺酸后, 在室温下搅拌5小时。将该溶液用稀碳酸氢钠溶液洗涤一次, 用水洗涤两次, 然后用硫酸镁干燥并过滤。蒸发浓缩。得到浅黄色晶状3 - 苯甲氧基 - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 吡喃 - 4 - 酮非对映异构体混合物。M.P. : 115 - 116.5 °C。

c) 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 将11.8 g 3 - 苯甲氧基 - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] 吡喃 - 4 - 酮与10 ml 乙醇胺一起在100 ml 乙醇中回流沸腾回流26小时。为进一步加工, 使用旋转蒸发器除去乙醇。将残留物导入200 ml 乙酸乙酯中并每次用50 ml 水洗涤三次。将有机相用硫酸镁干燥, 过滤并用旋转蒸发器蒸发浓缩至干。所剩残留物为棕色树脂状3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮非对映异构体混合物。Rf 值: 0.2 (硅胶60; 乙酸乙酯/乙醇9/1)。

d) 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 将3.39 g 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基 - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮在40 ml 乙醇和10 ml 2 N HCl 中回流沸腾3小时。为了进一步加工, 使用旋转蒸发器除去乙醇。将残留物用50 ml 水稀释并用10 ml 乙酸乙酯覆盖。然后在搅拌下, 加入25 ml 碳酸氢钠饱和水溶液。将所得产物滤出并用水和乙酸乙酯洗涤。干燥后, 得到无色结晶状3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。M.P. : 191.5 - 192.5 °C。

实施例2 : 2 - 苄基 - 3 - 羟基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 1 H - 吡啶 - 4

— 酮

常压及50 °C的温度下将2.14 g 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮 (实施例1 d) 在200 ml 甲醇中用0.5 g 钨碳 (5%) 氢化, 直到每摩尔原料吸收了2 mol H₂。滤除催化剂并使用旋转蒸发器蒸发浓缩滤液。将残留物用乙醇重结晶, 得到无色结晶状2-苄基-3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮。M.P.: 228-230 °C。

也可按下面的方法制备相同的产物:

室温下将0.915 g 2-苄基-3-羟基-1-(2-乙酰氧基-乙基)-1H-吡啶-4-酮 (实施例) 4.2 在2 ml 2 N NaOH和10 ml 乙醇的混合物中搅拌2.4 小时, 然后加入2 ml 2 N HCl 并将该反应混合物在室温下搅拌一小时, 过滤并用冷乙醇洗涤。干燥得到2-苄基-3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮。

实施例3: 2-[(4-氟苯基)-羟基-甲基]-3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮

按类似于实施例1 的方法氢化1.72 g 2-[(4-氟苯基)-羟基-甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮, 得到2-[(4-氟苯基)-羟基-甲基]-3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮。无色结晶, m.p.: 180-185 °C。结晶变换后m.p.: 200-203 °C。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 2-[(4-氟苯基)-羟基-甲基]-3-羟基-吡喃-4-酮: 在室温搅拌下, 将5.6 g 焦袂康酸 (3-羟基-吡喃-4-酮) [CAS No: 496-63-9]溶于10 ml 水和24.5 ml 2 N NaOH中。加入6.33 g 4-氟苯甲醛和25 ml 乙醇并将该反应混合物在室温下搅拌1.8 小时。为了进一步加工, 使用旋转蒸发器除去乙醇并将剩下余含水溶液用24.5 ml 2 N HCl 中和。滤出结晶出的产物, 用水洗涤并干燥, 得到无色结晶状2-[(4-氟苯基)-羟基-甲基]-3-羟基吡喃-4-酮。M.P.:

154-156 °C。

b) 2-[(4-氟苯基)-羟基-甲基]-3-苯甲氧基-吡喃-4-酮:

按类似于实施例1 a 的方法使9 g 2-[(4-氟苯基)-羟基-甲基]-3-羟基-吡喃-4-酮与二甲基甲酰胺中的苄基溴和碳酸钾反应得到: 2-[(4-氟苯基)-羟基-甲基]-3-苯甲氧基-吡喃-4-酮。无色结晶, M.P.: 117-117.5 °C。

c) 3-苯甲氧基-2-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮: 按类似于实施例1 b 的方法使10.8 g 2-[(4-氟苯基)-羟基-甲基]-3-苯甲氧基-吡喃-4-酮与3,4-二氢-2H-吡喃反应得到: 结晶状3-苯甲氧基-2-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]吡喃-4-酮非对映异构体混合物。M.P.: 104-107 °C。

d) 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮: 使4.1 g 3-苯甲氧基-2-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮在40 ml 乙醇和8 ml 乙醇胺中回流沸腾24 小时。按实施例1 c 处理得到的脆的树脂状3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮。R_f 值: 0.15 (硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇9/1)。

e) 2-[(4-氟苯基)-羟基-甲基]-3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮: 使13.7 g 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮在150 ml 乙醇和50 ml 2 N HCl 中回流沸腾3 小时。为了进一步加工, 使用旋转蒸发器除去乙醇。将残留物用50 ml 水稀释并用50 ml 乙酸乙酯覆盖。然后, 搅拌下, 加入50 ml 2 N NaOH。将所得产物滤出并用水和乙酸乙酯洗涤。干燥后, 得到无色结晶状2-[(4-氟苯基)-羟基-甲基]-3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶

-4 - 酮。M.P. : 187 - 187.5 °C。

实施例4 : 3 - 羟基-1 - 甲基-2 - (羟基-苯基-甲基) -1 H - 吡啶-4 - 酮:

常压及室温下, 将0.643 g 3 - 苯甲氧基-1 - 甲基-2 - (羟基-苯基-甲基) -1 H - 吡啶-4 - 酮在25 ml 甲醇中用0.1 g 钨碳 (5 %) 氢化直到每摩尔原料吸收了1 mol H₂。除去催化剂并用甲醇重结晶得到3 - 羟基-1 - 甲基-2 - (羟基-苯基-甲基) -1 H - 吡啶-4 - 酮。M.P. : 210 - 213 °C。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 3 - 苯甲氧基-2 - [苯基-四氢吡喃-2 - 基氧) - 甲基] -1 - 甲基-1 H - 吡啶-4 - 酮: 将50 ml 30 % 的甲胺在乙醇中的溶液加入4.6 g 3 - 苯甲氧基-2 - [苯基- (四氢吡喃-2 - 基氧) - 甲基] - 吡喃-4 - 酮 (实施例1 b) 中, 并将反应混合物加盖在室温放置96 小时。为进一步加工, 使用旋转蒸发器将反应混合物蒸发浓缩至干。得到3 - 苯甲氧基-2 - [苯基- (四氢吡喃-2 - 基氧) - 甲基] -1 - 甲基-1 H - 吡啶-4 - 酮的粗品非对映异构体的混合物。R_f 值: 0.2 (硅胶60, 乙酸乙酯/ 乙醇 9 /1) 。

b) 3 - 苯甲氧基-1 - 甲基-2 - (羟基-苯基-甲基) -1 H - 吡啶-4 - 酮: 按类似于实施例1 d 的方法由4.1 g 3 - 苯甲氧基-2 - [苯基- (四氢吡喃-2 - 基氧) - 甲基] -1 - 甲基-1 H - 吡啶-4 - 酮得到淡黄色结晶状3 - 苯甲氧基-1 - 甲基-2 - (羟基-苯基-甲基) -1 H - 吡啶-4 - 酮。M.P.: 181.5 - 183.5 °C。

实施例5 : 2 - 苯甲酰基-3 - 羟基-1 - (2 - 羟基-乙基) -1 H - 吡啶-4 - 酮

在室温及常压下, 将0.95 g 2 - 苯甲酰基-3 - 苯甲氧基-1 - (2 - 苯甲氧基-乙基) -1 H - 吡啶-4 - 酮在甲醇中氢化, 直到每摩尔原料吸收了2 mol H₂。除去催化剂。用旋转蒸发器蒸发浓缩反应混合物。将残

留物在20 g 硅胶上进行色谱法纯化。使用比率为9.5 : 5 的乙酸乙酯和乙醇的混合物作为洗脱剂。每份洗脱液取17 ml , 第6 - 20 份的产物被洗脱。用乙醇重结晶得到无色结晶状2 - 苯甲氧基 - 3 - 羟基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。M.P. : 195 - 200 °C。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 苯甲氧基 - 乙基) - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 将3.39 g 3 - 苯甲氧基 - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 吡喃 - 4 - 酮 (实施例1 b) , 与25 ml 二甘醇中的5 ml 2 - 苯甲氧基乙胺一起, 在120 °C搅拌26 小时。为了进一步加工, 将反应混合物用300 ml 水稀释, 并且每次用100 ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机相每次用50 ml 水洗涤三次。将有机相合并, 用硫酸镁干燥并过滤, 并将滤液用旋转蒸发器蒸发浓缩至干。将残留物在260 g 硅胶上进行色谱法纯化。洗脱剂为比率为9.8 / 2 的乙酸乙酯和乙醇的混合物。每份洗脱剂取140 ml , 第11 - 24 份含产物。得到净黄色树脂状3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 苯甲氧基 - 乙基) - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。非对映异构混合物, R_f 值: 0.31 (硅胶60 , 乙酸乙酯/乙醇9.5 / 5)。

b) 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 苯甲氧基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 将2.65 g 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 苯甲氧基 - 乙基) - 2 - [苯基 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮在25 ml 乙醇和10 ml 2 N HCl 中回流沸腾3 小时。使用旋转蒸发器除去乙醇, 并将剩余的含水溶液用过量碳酸氢钠水溶液中和。将所得产物每次用50 ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机相每次用20 ml 水洗涤两次。将有机相合并, 用硫酸镁干燥并过滤, 将滤液用旋转蒸发器蒸发浓缩至干。残留物用乙酸乙酯重结晶, 得到3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 苯甲氧基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。黄色结晶, M.P. : 154 - 155 °C。

c) 2 - 苯甲酰 - 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 苯甲氧基 - 乙基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 将 1.79 g 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 苯甲氧基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮导入 20 ml 二氯乙烷和 5 ml 二甲亚砜中。加入 3.5 ml 三乙胺并用冰浴将反应混合物冷却至内部温度 3 - 5 °C。然后加入 2.58 g 吡啶, SO₃ 配合物 [CAS No.: 26412 - 87 - 3] 并使该混合物在室温融化。在室温搅拌 18 小时后, 通过振摇用水萃取两次, 并将有机相用硫酸镁干燥, 过滤并用旋转蒸发器蒸发浓缩至干。将残留物通过硅胶色谱纯化。洗脱剂为比率为 9.5 / 5 的乙酸乙酯和乙醇的混合物。得到浓黄色油状 2 - 苯甲酰基 - 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 苯甲氧基 - 乙基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。R_f 值: 0.18 (硅胶 60, 乙酸乙酯/乙醇 9.5 / 5)。

实施例 6: 3 - 羟基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮

在室温及常压下, 将 0.6 g 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮在 20 ml 甲醇中氢化, 直到每摩尔原料吸收了 1 mol H₂。滤除催化剂并将滤液蒸发浓缩至干。将残留物用甲醇重结晶, 得到无色结晶状 3 - 羟基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮, m.p.: 189 - 190.5 °C。

原料可按, 例如, 如下的方法制备:

a) 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 3 - 羟基 - 吡喃 - 4 - 酮: 室温搅拌下, 将 5.6 g 焦秧康酸溶于 11 ml 水和 23.7 ml 2 N NaOH 中。加入 5.52 g 吡啶 - 3 - 醛 [CAS No.: 500 - 22 - 1] 并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后用 23.7 ml 2 N HCl 中和。将所得结晶悬浮液在冰浴中冷却 2 小时后过滤, 并用少量冷水洗涤。干燥, 得到 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 3 - 羟基 - 吡喃 - 4 - 酮。淡黄色结晶, m.p.: 176 - 180 °C 分解。

b) 2 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 吡喃 - 4 - 酮:

将60 ml 二甲基甲酰胺倒入10.6 g 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 3 - 羟基 - 吡喃 - 4 - 酮和14 g 碳酸钾。将该混合物在冰浴中搅拌并加入8.27 g 苄基溴。在冰浴中搅拌6 小时后, 使反应混合物在室温下熔化并在此温度下进一步搅拌16 小时。然后将反应混合物倒入500 ml 水中, 每次用100 ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机相每次用50 ml 水洗涤四次。将有机相合并, 用硫酸镁干燥并过滤, 将滤液用旋转蒸发器蒸发浓缩至干。残留物通过300 g 硅胶进行色谱纯化。洗脱剂为比率为95/5 的乙酸乙酯和乙醇的混合物。得到脆的黄色泡沫状3 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 吡喃 - 4 - 酮。R_f 值: 0.4 (硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇9/1)。

c) 3 - 苯甲氧基 - 2 - [吡啶 - 3 - 基 (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 吡喃 - 4 - 酮: 将7.39 g 3 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 吡喃 - 4 - 酮溶于75 ml 二氯甲烷和4.3 ml 3, 4 - 二氢 - 2 H - 吡喃中。加入5 ml HCl 在乙醚中的溶液 (5 N), 并将反应混合物在室温放置48 小时。用50 ml 饱和碳酸氢钠振摇萃取一次, 每次用20 ml 水振摇萃取两次。将有机相用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发浓缩至干。残留物为黄色树脂状3 - 苯甲氧基 - 2 - [吡啶 - 3 - 基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 吡喃 - 4 - 酮。非对映异构混合物, R_f 组: 0.42 (硅胶60, 乙酸乙酯 / 乙醇9/1)。

d) 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - (吡啶 - 3 - 基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 将4.3 g 3 - 苯甲氧基 - 2 - [吡啶 - 3 - 基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 吡喃 - 4 - 酮与5 ml 乙醇胺在50 ml 乙醇中回流沸腾18 小时。然后使用旋转蒸发器除去乙醇。按与实施例1 c 类似的方法处理, 得到粘性黄色树脂3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - [吡啶 - 3 - 基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。非对映异构体混合物, R_f 值: 0.41 (硅胶60, 二氯甲烷/乙醇4/1)

e) 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 将 2.7 g 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - [吡啶 - 3 - 基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮在 12 ml 乙醇和 12 ml 2 N HCl 的混合物中回流沸腾 3 小时。使用旋转蒸发器除去乙醇并使用过量碳酸氢钠水溶液中和剩余水溶液。将所得产物每次用 50 ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机相每次 20 ml 水洗涤两次。将有机相合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 将滤液用旋转蒸发器蒸发至干。用二氯甲烷重结晶, 得到无结晶状 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。M.P.: 182 - 183 °C。

实施例 7: 3 - 羟基 - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 1 - 甲基 - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮

常温常压下, 将 1.34 g 3 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 1 - 甲基 - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮在 30 ml 乙醇中用 0.13 g 钨碳 (5%) 氢化, 直到每摩尔原料吸收了 1 mol H₂。除去催化剂, 用甲醇/水重结晶得到 3 - 羟基 - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 乙基) - 1 - 甲基 - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮单水合物。M.P.: 215 - 220 °C。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 3 - 苯甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - [吡啶 - 3 - 基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 将 13 ml 乙醇和 13 ml 30% 的甲基胺在乙醇中的溶液加入 2 g 3 - 苯甲氧基 - 2 - [吡啶 - 3 - 基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 吡喃 - 4 - 酮 (实施例 6 c) 中。将反应混合物在 40 °C 加热一小时, 然后回流 24 小时。为进一步加工, 使用旋转蒸发器将反应混合物蒸发浓缩至干。将残留物在 75 g 硅胶上进行色谱纯化。洗脱剂为比率为 6 / 1 的乙酸乙酯和乙醇的混合物。得到黄色泡沫状 3 - 苯甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - [吡啶 - 3 - 基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。非对映异构体混合物, R_f 值: 0.09 (硅胶 60, 乙酸乙酯/乙醇 6 / 1)。

b) 3 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 1 - 甲基 - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 室温下将 2.45 g 3 - 苯甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - [吡啶 - 3 - 基 (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮在 10 ml 乙醇和 10 ml 2 N HCl 中的混合物放置 20 小时。用旋转蒸发器除去乙醇并用过量碳酸氢钠水溶液中和所剩余的水溶液。将所得产物每次用 50 ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机相每次用 20 ml 水洗涤两次。将有机相合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并用旋转蒸发器将滤液蒸发至干。用乙酸乙酯重结晶, 得到 3 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 吡啶 - 3 - 基 - 甲基) - 1 - 甲基 - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。淡米色结晶, m.p.: 169 - 174 °C。

实施8 例: 4 - [3 - 羟基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] 丁酸

按与实施例1 相似的方法将 0.733 g 4 - [3 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 丁酸催化氢化, 并用甲醇重结晶, 得到: 4 - [3 - 羟基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 丁酸。带红色的结晶。M.P.: 192 - 195 °C。原料可按, 例如, 下面方法制备:

a) 4 - {3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 2 - [苯基 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 4 H - 吡啶 - 1 - 基} - 丁酸: 120 °C 将 2.5 g 3 - 苯甲氧基 - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 吡喃 - 4 - 酮 (实施例1 b) 和 2.57 g 4 - 氨基丁酸 [CAS No.: 56 - 12 - 2] 在 10 ml 三丁胺和 5 ml 1, 2 - 亚乙基二醇的混合物中搅拌 12 小时。然后将反应混合物倒入 100 ml 水中并用稀盐酸调节至 pH 5。将所得产物每次用 50 ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机相每次用 20 ml 水洗涤两次。将有机相合并, 用硫酸镁干燥并过滤, 使用旋转蒸发器将滤液蒸发浓缩至干。用乙酸乙酯重结晶得到 4 - {3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 2 - [苯基 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 4 H - 吡啶 - 1 - 基} - 丁酸。非对映异构体混合物, 无色结晶。M.P.: 205 - 210 °C。

b) 4 - [3 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 丁酸: 将 0.95 g 4 - { 3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 2 - [苯基 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 4 H - 吡啶 - 1 - 基 } - 丁酸在 10 ml 乙醇和 10 ml 2 N HCl 混合物中回流沸腾 3 小时。

加入 15 ml 2 N NaOH 并用旋转蒸发器除去乙醇。将所含溶液用 50 ml 水稀释并每次用 50 ml 乙酸乙酯萃取两次。弃去乙酸乙酯相。将含水碱相用 6 ml 2 N HCl 酸化并将所得产物每次用 50 ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机相每次用 20 ml 水洗涤两次。将有机相合并，用硫酸镁干燥并过滤，使用旋转蒸发器将滤液蒸发至干。用甲醇重结晶得到 4 - [3 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 丁酸。无色结晶，m.p.: 205 - 210 °C。

实施例 9 : 4 - (2 - 苄基 - 3 - 羟基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基) - 丁酸

按与实施例 2 相似的方法氢化 1.2 g 4 - [2 - (乙酰氧基 - 苯基 - 甲基) - 3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 丁酸并用乙醇重结晶得到 4 - (2 - 苄基 - 3 - 羟基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基) - 丁酸。米色结晶，m.p.: 170 - 172 °C。

原料可按，例如，下面的方法制备：

a) 4 - [2 - (乙酰氧基 - 苯基 - 甲基) - 3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 丁酸：室温下，将 1.28 g 4 - [3 - 苯甲氧基 - 2 -

(羟基 - 苯基 - 甲基) - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 丁酸 (实施例 8

b) 悬浮在 60 ml 二氯甲烷中。加入 1.1 ml 吡啶和 0.48 ml 乙酸酐。

加入 0.05 g 4 - 二甲氧基吡啶 (CAS No.: 1122 - 58 - 3)

后将反应混合物在室温搅拌 18 小时。为进一步加工，将反应混合物用 10

ml 2 N HCl 洗涤一次，用 10 ml 水洗涤三次。将有机相用硫酸镁干燥过滤。使用旋转蒸发器浓缩滤液，得到 4 - [2 - (乙酰氧基 - 基 - 甲基)

- 3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 丁酸。米色，无定形泡

沫。R_f 值0.22 (硅胶60, 二氯甲烷/乙醇4/1)。

实施例10: 3-羟基-1-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基]-2-(羟基-苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮

按与实施例1相似的方法由2.04g 3-苯甲氧基-1-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基]-2-(羟基-苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮得到3-羟基-1-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基]-2-(羟基-苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮。无色结晶, m.p.: 157-159 °C。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 3-苯甲氧基-1-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基]-2-[苯基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例1c相似的方法由3-苯甲氧基-2-[苯基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮(实施例1b)得到3-苯甲氧基-1-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基]-2-[苯基-四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮。非对映异构混合物, R_f 值0.08 (硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇6/1)。

b) 3-苯甲氧基-1-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基]-2-(羟基-苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例1d相似的方法由2.8g 3-苯甲氧基-1-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基]-2-[苯基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮得到3-苯甲氧基-1-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基]-2-(羟基-苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮。无色结晶, m.p.: 151-152 °C。

实施例11: 3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-2-[羟基-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-甲基]-1H-吡啶-4-酮

常温常压下, 将1.1g 3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮在50 ml 甲醇中用0.2 g 钨碳(5%)氢化, 直到每摩尔原料吸收了2

mol Hz。除去催化剂并用乙醇重结晶，得到3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-2-[羟基-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-甲基]-1H-吡啶-4-酮。M.P.: 179-190 °C。

原料可按，例如，下面的方法制备：

a) 2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-3-羟基-吡喃-4-酮：按与实施例3 a 相似的方法由3.36 g 焦袂康酸和7.27 g 3-甲氧基-4-苯甲氧基-苯甲醛得到2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-3-羟基-吡喃-4-酮。M.P.: 142 °C 结晶变换，190 °C 分解。

b) 3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-吡喃-4-酮：按与实施例1 a 相似的方法由3.74 g 2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-3-羟基-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-吡喃-4-酮。M.P.: 116-117 °C。

c) 3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮：按与实施例6 c 相似的方法由3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮。非对映异构体混合物， R_f 值0.8 (硅胶60，乙酸乙酯/二氯甲烷1/1)。

d) 3-苯甲氧基-2-[4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮：按与实施例1 c 相似的方法由3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮。非对映异构体混

合物, R_f 值0.18 (硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇9/1)。

e) 3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例6b相似的方法由1.58g 3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮得到3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮。从乙酸乙酯中重结晶后得无色结晶m.p.: 172-173 °C。

实施例12: 3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-6-羟甲基-2-(羟基-苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮

按与实施例1相似的方法, 氢化0.834g 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-6-羟甲基-2-(羟基-苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮, 得到无定形泡沫状3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-6-羟甲基-2-(羟基-苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮。 R_f 值0.15 (硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇6/1)。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 3-羟基-6-羟甲基-2-(羟基-苯基-甲基)-吡喃-4-酮:

按与实施例3a相似的方法, 由2.82g Kojic acid[CAS No.: 501-30-4]和2.33g 苯甲醛得到3-羟基-6-羟甲基-2-(羟基-苯基-甲基)-吡喃-4-酮。M.P.: 148-149 °C。

b) 3-苯甲氧基-6-羟甲基-2-(羟基-苯基-甲基)-吡喃-4-酮:

按与实施例6b相似的方法由3-羟基-6-羟甲基-2-(羟基-苯基-甲基)-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-6-羟甲基-2-(羟基-苯基-甲基)-吡喃-4-酮。黄色树脂状物, R_f 值0.57 (硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇9/1)。

c) 3 - 苯甲氧基 - 6 - 甲氧基甲氧基甲基 - 2 - (甲氧基甲氧基 - 苯基 - 甲基) - 吡喃 - 4 - 酮: 将 7.0 g 3 - 苯甲氧基 - 6 - 羟甲基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 吡喃 - 4 - 酮溶于 15 ml 二甲氧基甲烷和 150 ml 二氯甲烷中。加入 0.2 g 对甲苯磺酸并将该溶液在装有分子筛 (5 Å) 的萃取套管中回流沸腾 48 小时。冷却后, 用 20 ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次, 用每次 20 ml 的水洗涤两次。将反应混合物用硫酸钠干并过滤, 然后蒸干。残留物含大约 80% 3 - 苯甲氧基 - 6 - 甲氧基甲氧基甲基 - 2 - (甲氧基甲氧基 - 苯基 - 甲基) - 吡喃 - 4 - 酮。R_f 值 0.55 (硅胶 60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

d) 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 6 - 甲氧基甲氧基甲基 - 2 - (甲氧基甲氧基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 按与实施例 1 c 相似的方法由 3 - 苯甲氧基 - 6 - 甲氧基甲氧基甲基 - 2 - (甲氧基甲氧基 - 苯基 - 甲基) - 吡喃 - 4 - 酮得到 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 6 - 甲氧基甲氧基甲基 - 2 - (甲氧基甲氧基 - 苯基 - 甲基) - 1 N - 吡啶 - 4 - 酮。棕色树脂状物, R_f 值 0.36 (硅胶 60, 乙酸乙酯/乙醇 6/1)。

e) 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 6 - 羟甲基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 按与实施例 6 e 相似的方法, 在用二氯甲烷重结晶后, 由 2.1 g 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 6 - 甲氧基甲氧基甲基 - 2 - (甲氧基甲氧基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮得到 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 6 - 羟甲基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。M.P.: 166 °C 晶形变换, 然后为 189 - 191 °C。

实施例 13: 1 - (2, 3 - 二羟基 - 丙基) - 3 - 羟基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮

按与实施例 1 相似的方法氢化 1.63 g 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2, 3 - 二羟基 - 丙基) - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮得到无色无定形泡沫状 1 - (2, 3 - 二羟基 - 丙基) - 3 - 羟基 - 2 - (羟基 - 苯

基-甲基)-1 H吡啶-4-酮。非对映异构体混合物, R_f 值0.15 (硅胶60, 二氯甲烷/乙醇4/1)。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 3-苯甲氧基-1-(2,3-二羟基-丙基)-2-[苯基-(四氢吡喃-2-基氧)甲基]-1 H-吡啶-4-酮: 将3.93 g 3-苯甲氧基-2-[苯基-(四氢吡喃-2-基氧)甲基]-吡喃-4-酮 (实施例1 b) 和3 g 3-氨基-1,2-丙二醇[CAS No.: 616-30-8] 一起在110 °C搅拌1.7小时。在已熔化的上述混合物中加入50 ml 水和20 ml 乙酸乙酯。室温下淡黄色产物结晶的细针晶结晶出来。将结晶滤出并用水和乙酸乙酯洗涤。干燥得到3-苯甲氧基-1-(2,3-二羟基-丙基)-2-[苯基-(四氢吡喃-2-基氧)甲基]-1 H-吡啶-4-酮的非对映异构体混合物。M.P.: 198-215 °C。将上述的滤液用分液漏斗分离。将有机相用水洗涤两次并使用旋转蒸发器蒸干。将残留物在20 ml 乙酸乙酯中重结晶, 干燥后, 得到另一部分3-苯甲氧基-1-(2,3-二羟基-丙基)-2-[苯基-(四氢吡喃-2-基氧)甲基]-1 H-吡啶-4-酮。黄色长方体形结晶。非对映异构体混合物。M.P.: 190-206 °C。

b) 3-苯甲氧基-1-(2,3-二羟基-丙基)-2-(羟基-苯基-甲基)-1 H-吡啶-4-酮: 按与实施例6 e 相似的方法, 并经色谱纯化后由2.1 g 苯甲氧基-1-(2,3-二羟基-丙基)-2-[苯基-(四氢吡喃-2-基氧)甲基]-1 H-吡啶-4-酮得到3-苯甲氧基-1-(2,3-二羟基-丙基)-2-(羟基-苯基-甲基)-1 H-吡啶-4-酮。无色泡沫, 非对映异构体混合物。 R_f 值0.22 (硅胶60, 二氯甲烷/乙醇4/1)。

实施例14: 2-苄基-1-(2,3-二羟基-丙基)-3-羟基-1 H-吡啶-4-酮:

按与实施例2 相似的方法, 由0.6 g 3-苯甲氧基-1-(2,3-二羟基-丙基)-2-(羟基-苯基-甲基)-1 H-吡啶-4-酮 (实施例

1 3 b) 得到 2 - 苄基 - 1 - (2 , 3 - 二羟基 - 丙基) - 3 - 羟基 - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。用甲醇结晶, m.p. : 1 8 5 - 1 8 6 °C。

实施例1 5 : N - (2 - 羟基 - 乙基) - 4 - { 羟基 - [3 - 羟基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 4 - 氧代 - 1 , 4 - 二氢吡啶 - 2 - 基] - 甲基 } - 苯甲酰胺按与实施例1 相似的方法, 由 1 . 1 8 g 4 - { [3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 4 - 氧代 - 1 , 4 - 二氢吡啶 - 2 - 基] - 羟基 - 甲基 } - N - (2 - 羟基 - 乙基) - 苯甲酰胺单水合物, 得到 N - (2 - 羟基 - 乙基) - 4 - { 羟基 - [3 - 羟基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 4 - 氧代 - 1 , 4 - 二氢吡啶 - 2 - 基] - 甲基 } - 苯甲酰胺, 粉色, 无定形泡沫。R_f 值 0 . 0 5 (硅胶 6 0 , 二氯甲烷/乙醇 4 / 1) 。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 4 - [羟基 - (3 - 羟基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡喃 - 2 - 基) - 甲基] - 苯甲酸: 将 4 . 4 8 g 焦袂康酸和 7 . 5 1 g 4 - 羧基苯甲醛 [C A S No : 6 1 9 - 6 6 - 9] 溶于 8 ml 水, 4 3 ml 2 N N a O H 和 1 5 ml 甲醇中。该棕色溶液 p H 值为 1 0 。室温下将该溶液放置 1 8 小时。使用旋转蒸发器除去甲醇, 用 4 3 ml 2 N H C l 中和所剩水溶液。将沉淀出的产物滤出并干燥, 得到 4 - [羟基 - (3 - 羟基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡喃 - 2 - 基) - 甲基] - 苯甲酸。M.P. : 1 8 4 °C 分解。

b) 4 - [(3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡喃 - 2 - 基) - 羟基 - 甲基] 苯甲酸苄基酯室温下将 1 0 . 5 g 4 - [羟基 - (3 - 羟基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡喃 - 2 - 基) - 甲基] - 苯甲酸和 2 2 g 碳酸钾粉末在 1 2 0 ml 二甲基甲酰胺中搅拌。加入 1 4 g 苄基溴并将该悬浮液在室温下搅拌 1 8 小时。为进一步加工, 将悬浮液倒入 5 0 0 ml 水中并每次用 2 0 0 ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机相每次用 5 0 ml 水洗涤四次, 合并, 用硫酸镁干燥。滤除干燥剂, 用旋转蒸发器浓缩滤液。色谱纯化得到 4 - [(3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧 - 4 H - 吡喃 - 2 - 基) - 羟基 - 甲基] 苯甲酸苄酯。黄色油, R_f 值 0 . 1 9 (硅胶 6 0 , 己烷/二氯甲烷/乙酸乙酯 1 / 1 / 1) 。

c) 4 - [(3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡喃 - 2 - 基) - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 苯甲酸苄酯: 按与实施例6 c 相似的方法由4 - [(3-苯甲氧基-4-氧代-4 H-吡喃-2-基)-羟基-甲基]-苯甲酸苄酯得到4 - [(3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡喃 - 2 - 基) - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 苯甲酸苄酯。黄色树脂状物, R_f 值0.57 (硅胶60, 己烷/二氯甲烷/乙酸乙酯1/1/1)。

d) 4 - { [3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 4 - 氧代 - 1, 4 - 二氢吡啶 - 2 - 基] - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基} - N - (2 - 羟基 - 乙基) - 苯甲酰胺: 按与实施例1 c 相似的方法, 使4 - { (3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡喃 - 2 - 基) - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基} - 苯甲酸苄酯反应, 得到4 - { [3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 4 - 氧代 - 1, 4 - 二氢 - 吡啶 - 2 - 基] - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基} - N - (2 - 羟基 - 乙基) - 苯甲酰胺非对映异构体混合物。黄色树脂状物, R_f 值0.19 (硅胶60, 二氯甲烷/乙醇4/1)。

e) 4 - { [3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 4 - 氧代 - 1, 4 - 二氢吡啶 - 2 - 基] 羟基 - 甲基} - N - (2 - 羟基 - 乙基) - 苯甲酰胺: 将2.25 g 4 - { [3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 4 - 氧代 - 1, 4 - 二氢 - 吡啶 - 2 - 基] - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基} - N - (2 - 羟基 - 乙基) - 苯甲酰胺在15 ml 甲醇和5.5 ml 2 N HCl 中回流沸腾90分钟。用旋转蒸发器除去甲醇, 用过量碳酸氢钠水溶液中和残留物。将所得产物每次用50 ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机相每次用20 ml 水洗涤两次。将有机相合并, 用硫酸镁干燥并过滤, 使用旋转蒸发器将滤液蒸发浓缩至干。用水重结晶得到4 - { [3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 4 - 氧代 - 1, 4 - 二氢吡啶 - 2 - 基] - 羟基 - 甲基} - N - (2 - 羟基 - 乙基) - 苯甲酰胺单水合物。M.P.: 从108 °C到227 °C分解。

实施例16: [3 - 羟基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 乙酸

按与实施例1 相似的方法将1 .0 2 g [3 - 苯甲氧基-2 - (羟基-苯基-甲基) -4 - 氧代-4 H -吡啶-1 -基]-乙酸钠盐四水合物催化氢化,并用甲醇重结晶,得: [3 - 羟基-2 - (羟基-苯基-甲基) -4 - 氧代-4 H -吡啶-1 -基]-乙酸钠盐二水合物。淡米色结晶。M.P. : 1 2 0 °C 结晶失水, 3 0 0 °C化合物分解。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) [3 - 苯甲氧基-4 - 氧代-2 - [苯基- (四氢吡喃-2 -基氧) -甲基]-4 H -吡啶-1 -基]-乙酸乙酯: 1 1 0 °C将2 .5 g 3 - 苯甲氧基-2 - [苯基- (四氢吡喃-2 -基氧) -甲基]-吡喃-4 -酮 (实施例1 b) 和3 .5 g 甘氨酸乙酯盐酸盐[CAS No. : 6 2 3 -3 3 -6]在2 5 ml 三丁胺和5 ml 1 , 2 -亚乙基二醇的混合物中搅拌4 0 小时。加入2 0 0 ml 水并用稀盐酸将p H调至4 。每次用1 0 0 ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机相每次用5 0 ml 水洗涤三次。用硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发浓缩。色谱纯化得到[3 - 苯甲氧基-4 - 氧代-2 - [苯基- (四氢吡喃-2 -基氧) -甲基]-4 H -吡啶-1 -基]-乙酸乙酯。黄色树脂状物, R_f 值0 .2 5 (硅胶6 0 , 二氯甲烷/乙醇9 /1) 。

b) [3 - 苯甲氧基-2 - (羟基-苯基-甲基) -4 - 氧代-4 H -吡啶-1 -基]-乙酸乙酯: 按与实施例6 e 相似的方法用2 N HCl 和乙醇处理1 .3 g {3 - 苯甲氧基-4 - 氧代-2 - [苯基- (四氢吡喃-2 -基氧) -甲基]-4 H -吡啶-1 -基}-乙酸乙酯, 并进行色谱纯化, 得到黄色树脂状[3 - 苯甲氧基-2 - (羟基-苯基-甲基) -4 - 氧代-4 H -吡啶-1 -基]-乙酸乙酯。R_f 值0 .4 (硅胶6 0 , 二氯甲烷/乙醇9 /1) 。

c) [3 - 苯甲氧基-2 - (羟基-苯基-甲基) -4 - 氧代-4 H吡啶-1 -基]-乙酸: 室温下, 将1 .2 g [3 - 苯甲氧基-2 - (羟基-苯基-甲基)-4 - 氧代-4 H -吡啶-1 -基]-乙酸乙酯溶于5 ml 2 N NaOH 和1 ml 乙醇中。将反应混合物在室温放置2 0 小时, 然后在冰浴中冷却一小时。将反应混合物过滤并用少量冰水洗涤。室温干燥得到[3 - 苯甲氧基-2

- (羟基-苯基-甲基) -4 -氧代-4 H -吡啶-1 -基]-L酸钠盐四水合物, 无色薄片状物。M.P.: 85 -95 °C晶形变换后, 190 -195 °C。

实施例17: 4 - {2 - [(4 -氟-苯基) -羟基-甲基] -3 -羟基-4 -氧代-4 H -吡啶-1 -基} -丁酸

按与实施例1 相似的方法氢化1.9 g 4 - {3 -苯甲氧基-2 - [(4 -氟-苯基) -羟基-甲基] -4 氧代-4 H -吡啶-1 -基}丁酸并用甲醇重结晶, 得到: 4 - {2 - [4 -氟-苯基) -羟基-甲基] -3 -羟基-4 -氧代-4 H -吡啶-1-基} -丁酸。淡粉色结晶, m.p.: 177.5 -178 °C。原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 4 - {3 -苯甲氧基-2 - [(4 -氟-苯基) - (四氢吡喃-2 -基氧) -甲基] -4 -氧代-4 H -吡啶-1 -基} -丁酸: 按与实施例8 a 相似的方法使4.1 g 3 -苯甲氧基-2 - [(4 -氟苯基) - (四氢吡喃-2 -基氧) -甲基] -吡喃-4 -酮 (实施例3 c) 与4 -氨基丁酸反应, 得到: 4 - {3 -苯甲氧基-2 - [(4 -氟-苯基) - (四氢吡喃-2 -基氧) -甲基] -4 -氧代-4 H -吡啶-1 -基} -丁酸的非对映异构体混合物。米色结晶, m.p.: 187 -190 °C。

b) 4 - {3 -苯甲氧基-2 - [(4 -氟-苯基) -羟基-甲基] -4 -氧代-4 H -吡啶-1 -基} -丁酸: 按与实施例8 b 相似的方法由1.0 g 4 - {3 -苯甲氧基-2 - [(4 -氟-苯基) - (四氢吡喃-2 -基氧) -甲基] -4 -氧代-4 H -吡啶-1 -基} -丁酸得到4 - {3 -苯甲氧基-2 - [(4-氟-苯基)-羟基-甲基] -4 -氧代-4 H -吡啶-1 -基} -丁酸。无色结晶。M.P.: 215 -220 °C。

实施例18: {2 - [(4 -氟-苯基) -羟基-甲基] -3 -羟基-4 -氧代-4 H -吡啶-1 -基} -乙酸

按与实施例1 相似的方法氢化1.47 g {3 -苯甲氧基-2 - [(4 -氟-苯基) -羟基-甲基] -4 -氧代-4 H -吡啶-1 -基} -乙酸并用乙酸乙

酯重结晶, 得到: 2 - [(4 - 氟 - 苯基) - 羟基 - 甲基] - 3 - 羟基 - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基} - 乙酸。无色结晶, m.p. : 123 - 127 °C。
原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) {3 - 苯甲氧基 - 2 - [(4 - 氟 - 苯基) - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基} - 乙酸: 110 °C 将 5.54 g 3 - 苯甲氧基 - 2 - [(4 - 氟 - 苯基) - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 吡喃 - 4 - 酮 (实施例 3 c) 和 4.5 g 甘氨酸在 55 ml 二甘醇和 30 ml 三 - n - 丁基胺的混合物中搅拌 48 小时。将反应混合物用 100 ml 水和 75 ml 2 N HCl 稀释, 并且每次用 100 ml 乙酸乙酯萃取三次。将有机相每次用 50 ml 水洗涤三次。将有机相合并, 用硫酸镁干燥并过滤。使用旋转蒸发器将滤液蒸发至干。所剩残留物为粗品 {3 - 苯甲氧基 - 2 - [(4 - 氟 - 苯基) - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基} - 乙酸的非对映异构体混合物。R_f 值 0.12 (硅胶 60, 二氯甲烷/乙醇 4/1)。

b) {3 - 苯甲氧基 - 2 - [(4 - 氟 - 苯基) - 羟基 - 甲基] - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基} - 乙酸: 按与实施例 8 b 相似的方法用稀盐酸处理 6.0 g 粗品 {3 - 苯甲氧基 - 2 - [(4 - 氟 - 苯基) - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基} - 乙酸得到: {3 - 苯甲氧基 - 2 - [(4 - 氟 - 苯基) - 羟基 - 甲基] - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基} - 乙酸。无色结晶。M.P. : 147 - 150 °C。

实施例 19 : N - {2 - [3 - 羟基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 乙基} - 乙酰胺

按与实施例 1 相似的方法氢化 0.389 g N - {2 - [3 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 乙基} - 乙酰胺并用乙醚重结晶, 得到 N - {2 - [3 - 羟基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 乙基} - 乙酰胺。米色结晶, m.p. : 187.5 - 190 °C。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

- a) 1 - (2 - 氨基 - 乙基) - 3 - 苯甲氧基 - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 将6.5 g 3 - 苯甲氧基 - 2 - (苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基) - 吡喃 - 4 - 酮 (实施例1 b) 与13 ml 1, 2 - 亚乙基二胺在65 ml 乙醇中回流沸腾8 小时。按实施例1 c处理得到1 - (2 - 氨基 - 乙基) - 3 - 苯甲氧基 - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮非对映异构体混合物。R_f 值0.2 (硅胶60, 二氯甲烷/乙醇4/1)。
- b) N - (2 - {3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基} - 乙基) - 乙酰胺: 将2.6 g 粗品1 - (2 - 氨基 - 乙基) - 3 - 苯甲氧基 - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮溶于50 ml 二氯甲烷中。室温下, 加入3.5 ml Hü nig碱[CAS No.: 7087 - 68 - 5], 然后再加入0.85 ml 乙酸酐。将该溶液在室温放置18 小时, 然后用10 ml 1 N HCl 洗涤一次, 每次用10 ml 水洗涤两次。将有机相用硫酸镁干燥并过滤。使用旋转蒸发器将滤液蒸发浓缩至干。残留物经硅胶色谱纯化。洗脱剂为比率为6/1 的乙酸乙酯和乙醇的混合物。得到棕色树脂状。N - (2 - {3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 2 - {苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 4 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基} - 乙基) - 乙酰胺。R_f 值: 0.5 (硅胶60, 二氯甲烷/乙醇/4/1)。
- c) N - (2 - {3 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基} - 乙基) - 乙酰胺: 将0.33 g N - (2 - {3 - 苯甲氧基 - 4 - 氧代 - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 4 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基} - 乙基) - 乙酰胺溶于3.5 ml 甲醇中, 并加入0.69 ml 2 N HCl。将该溶液在40 °C加热18 小时。加入过量的碳酸氢钠水溶液, 每次用50 ml 乙酸乙酯萃取三次。将萃取液每次用10 ml 水洗涤三次并将有机相合并并用硫酸镁干燥。过滤并用旋转蒸发器将滤液蒸发浓缩至干。用乙

酸乙酯将残留物结晶, 得到N - {2 - [3 - 苯甲氧基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 4 - 氧代 - 4 H - 吡啶 - 1 - 基] - 乙基} - 乙酰胺。米色结晶, m.p. $\therefore$ 180 - 182 °C。

实施例20: 1 - (2 - 二甲氨基 - 乙基) - 3 - 羟基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮

按与实施例1 相似的方法将1.97 g 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 二甲氨基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮氢化并用甲醇重结晶, 得到: 1 - (2 - 二甲氨基 - 乙基) - 3 - 羟基 - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。无色结晶, m.p. $\therefore$ 186 - 188 °C。原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 二甲氨基 - 乙基) - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 按与实施例18 a 相似的方法使3 - 苯甲氧基 - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧) - 甲基] - 吡 - 4 - 酮 (实施例1 b) 与2 - 二甲氨基 - 乙胺 [CAS No. 108 - 00 - 9] 反应, 得到3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 二甲氨基 - 乙基) - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基 - 氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮非对映异构体混合物。棕色树脂状物。R_f 值: 0.44 (硅胶60, 二氯甲烷/乙醇4/1)。

b) 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 二甲氨基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮: 按与实施例6 e 相似的方法, 并经色谱纯化后, 由5.2 g 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 二甲氨基 - 乙基) - 2 - [苯基 - (四氢吡喃 - 2 - 基 - 氧) - 甲基] - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮得到: 3 - 苯甲氧基 - 1 - (2 - 二甲氨基 - 乙基) - 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。米色, 无定形泡沫。R_f 值: 0.16 (硅胶60, 二氯甲烷/乙醇4/1)。

实施例21: 2 - (羟基 - 苯基 - 甲基) - 吡啶 - 3, 4 - 二醇

按与实施例1 相似的方法氢化0 . 4 6 5 g 3 - 苯甲氧基-2 - (羟基-苯基-甲基) - 吡啶-4 - 醇得到: 2 - (羟基-苯基-甲基) - 吡啶-3 , 4 - 二醇。无色结晶。M.P .: 2 0 0 ° 分解。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 3 - 苯甲氧基-2 - [苯基- (四氢吡喃-2 - 基氧) - 甲基] - 吡啶-4 - 醇: 室温下, 将1 0 0 ml 氨的甲醇溶液 (6 M) 倒入5 g 3 - 苯甲氧基-2 - [苯基- (四氢吡喃-2 - 基氧) - 甲基] - 吡喃-4 - 酮 (实施例1 b) , 并将反应混合物置于封闭的烧瓶中室温下放置6 天。真空蒸发浓缩反应混合物至干, 在残留物中加入1 0 0 ml 乙醚。将得到的结晶悬浮液过滤并将产物用乙醚洗涤并干燥, 得到3 - 苯甲氧基-2 - [苯基- (四氢吡喃-2 - 基氧) - 甲基] - 吡啶-4 - 醇的非对映异构体混合物。浅黄色结晶, m . p . : 1 9 2 - 1 9 2 . 5 °C。

b) 3 - 苯甲氧基-2 - (羟基-苯基-甲基) - 吡啶-4 - 醇: 按与实施例1 d 相似的方法处理0 . 7 8 3 g 3 - 苯甲氧基-2 - [苯基- (四氢吡喃-2 - 基氧) - 甲基] - 吡啶-4 - 醇, 得到: 3 - 苯甲氧基2 - (羟基-苯基-甲基) - 吡啶 - 4 - 醇。无色结晶, m . p .: 2 1 5 - 2 1 8 °C分解, 2 0 5 °C晶形变换。

实施例2 2 : 2 - [羟基- (4 - 羟基-3 - 甲氧基-苯基) - 甲基] - 吡啶-3 , 4 - 二醇

将0 . 9 g 3 - 苯甲氧基-2 - [(4 - 苯甲氧基-3 - 甲氧基-苯基) - 羟基-甲基] - 吡啶-4 - 醇溶于1 0 0 ml 甲醇并于室温在0 . 1 8 g 钨碳 (5 %) 的存在下氢化, 直到每摩尔原料吸收了2 m o l H₂ 。滤除结晶将滤液蒸发浓缩。用甲醇重结晶得到2 - [羟基- (4 - 羟基-3 - 甲氧基-苯基) - 甲基] - 吡啶-3 , 4 - 二醇。无色结晶, m . p .: 2 1 0 °C分解。

原料可按, 例如, 下面方法制备。

a) 3 - 苯甲氧基-2 - [(4 - 苯甲氧基-3 - 甲氧基-苯基) - (四氢吡

喃-2-基氧)-甲基]-吡啶-4-醇: 按与实施例2 1 a 相似的方法使3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮(实施例1 1 c)反应, 得到3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡啶-4-醇黄色树脂状物。非对映异构体混合物。R_f 值: 0.35 (硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇9/1)。

b) 3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-吡啶-4-醇: 按与实施例1 d 相似的方法处理3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡啶-4-醇, 得到3-苯甲氧基-2-[(4-苯甲氧基-3-甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-吡啶-4-醇。无色结晶。M.P.: 248-252 °C。

实施例2 3: 3-羟基-1-甲基-2-(吡啶-3-羰基)-1 H-吡啶-4-酮

按与实施例1 相似的方法氢化1.35 g 3-苯甲氧基-1-甲基-2-(吡啶-3-羰基)-1 H-吡啶-4-酮并用乙酸乙酯结晶, 得到: 3-羟基-1-甲基-2-(吡啶-3-羰基)-1 H-吡啶-4-酮。黄色结晶, m.p.: 210-216 °C。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 3-苯甲氧基-1-甲基-2-(吡啶-3-羰基)-1 H-吡啶-4-酮: 将2.2 g 3-苯甲氧基-2-(羟基-吡啶-3-基-甲基)-1-甲基-1 H-吡啶-4-酮(实施例7 b)溶于35 ml 二氯甲烷和7 ml 二甲亚砜。室温下, 加入4.9 ml 三乙胺, 最后, 加入4.33 g 吡啶/三氧化硫配合物([CAS No.: 26412-87-3])。将该溶液在室温下放置8天并用50 ml 二氯甲烷稀释, 每次用20 ml 水振荡萃取三次。将有机相用硫酸镁干燥并过滤, 用旋转蒸发器将滤液蒸发浓缩至干。将残留物进行硅胶色谱纯化。洗脱剂为6/1的二氯甲烷和乙醇。得到黄色树脂状3-苯甲氧基-1-甲基-2-(吡啶-3-羰基)-1 H-吡啶-4-酮。R_f 值:

0.32 (硅胶60, 二氯甲烷/乙醇6/1)。

实施例24: 3-羟基-2-[吡啶-3-基-(乙酰氧基)-甲基]-1-甲基-1H-吡啶-4-酮

将2.7g 3-苯甲氧基-1-甲基-2-[吡啶-3-基-(乙酰氧基)-甲基]-1H-吡啶-4-酮溶于50ml 甲醇中并在室温下用0.6g 钯碳(5%) 氢化, 直到每摩尔原料吸收了1mol H_2 。滤除催化剂, 用旋转蒸发器将滤液蒸发浓缩至干。用乙酸乙酯重结晶, 得到3-羟基-2-[吡啶-3-基-(乙酰氧基)-甲基]-1-甲基-1H-吡啶-4-酮。淡粉色结晶, m.p.: 153-154 °C。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 3-苯甲氧基-1-甲基-2-[吡啶-3-基-(乙酰氧基)-甲基]-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例9a相似的方法将3-苯甲氧基-2-[羟基-吡啶-3-基-甲基]-1-甲基-1H-吡啶-4-酮(实施例7b) 乙酰化, 得到3-苯甲氧基-1-甲基-2-[吡啶-3-基-(乙酰氧基)-甲基]-1H-吡啶-4-酮暗黄色树脂状物。R_f 值: 0.37 (硅胶60, 二氯甲烷/乙醇4/1)。

实施例25: 3-羟基-1-甲基-2-吡啶-3-基甲基-1H-吡啶-4-酮

将2.83g 3-苯甲氧基-1-甲基-2-[吡啶-3-基-(乙酰氧基)-甲基]-1H-吡啶-4-酮(实施例24a) 溶于50ml 甲醇, 并且, 开始在室温下, 用0.6g 钯碳(5%) 氢化, 直到每摩尔原料吸收了1mol H_2 。然后将温度升至50 °C, 进一步氢化, 直到每摩尔原料吸收了另1mol H_2 。滤除催化剂, 用旋转蒸发器将滤液蒸发浓缩至干。用乙醇/乙醚重结晶, 得到3-羟基-1-甲基-2-吡啶-3-基甲基-1H-吡啶-4-酮。无色结晶, m.p.: 209-212 °C, 188 °C时晶形变换。

实施例26: 3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-2-[羟基-(2-羟基

- 苯基) - 甲基 - 1 H 吡啶 - 4 - 酮

按与实施例1 1 相似的方法由1 .8 4 g 3 - 苯甲氧基 - 2 - [(2 - 苯甲氧基 - 苯基) - 羟基 - 甲基] - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮得到3 - 羟基 - 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 2 - [羟基 - (2 - 羟基 - 苯基) - 甲基 - 1 H - 吡啶 - 4 - 酮。无色结晶, m.p. : 1 9 6 - 1 9 7 °C。原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 3 - 羟基 - 2 - [羟基 - (2 - 羟基 - 苯基) - 甲基] - 吡喃 - 4 - 酮: 按与实施例3 a 相似的方法由2 .2 4 g 焦袂康酸和3 .0 5 g 水杨醛得到3 - 羟基 - 2 - [羟基 - (2 - 羟基 - 苯基) - 甲基] - 吡喃 - 4 - 酮。Rf值: 0.45(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇95/5)。

b) 3-苯甲氧基-2-[(2-苯甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-吡喃-4-酮: 按与实施例1a 相似的方法由4.22g 3-羟基-2-[羟基-(2-羟基-苯基)-甲基]-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-2-[(2-苯甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-吡喃-4-酮。黄色结晶, m.p. : 144-145.6°C。

c) 3-苯甲氧基-2-[(2-苯甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮: 按与实施例1b相似的方法由3-苯甲氧基-2-[(2-苯甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-2-[(2-苯甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]吡喃-4-酮。浓黄色油。非对映异构体混合物, Rf值: 0.48和0.56(硅胶60, 己烷/二氯甲烷/乙酸乙酯 1/1/1)。

d) 3-苯甲氧基-3-[(2-苯甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例1C的方法, 经过色谱纯化, 由5.31 g 3-苯甲氧基-2-[(2-苯甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-2-[(2-苯甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1-(2-羟基-乙基)-1N-吡啶-4-酮。米色泡沫, 非对映异构体混合物。Rf值: 0.15和0.2(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

e) 3-苯甲氧基-2-[(2-苯甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例6e相似的方法, 经色谱纯化后, 由2.42g 3-苯甲氧基-2-[(2-苯甲氧基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮得到3-苯甲氧基-2-[(2-苯甲氧基-苯基)-羟基-甲基]-1-(2-羟基-乙基)

-1H-吡啶-4-酮。米色泡沫状物。Rf值: 0.17(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

实施例27: 3-羟基-2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮

按与实施例7相似的方法,由1.88g 3-苯甲氧基-2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮得到3-羟基-2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮。无色结晶, m.p.: 202-204°C。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-3-羟基-吡喃-4-酮: 按与实施例6a相似的方法, 由5.05g 焦袂康酸和4.82g 吡啶-2-醛 [CAS No: 1121-60-4]得到2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-3-羟基-吡喃-4-酮。黄色结晶, m.p.: 161.2-164°C。

b) 3-苯甲氧基-2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-吡喃-4-酮:

按与实施例6b相似的方法由2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-3-羟基-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-2-羟基-吡啶-2-基-甲基)吡喃-4-酮。橙色油。Rf值: 0.56(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

c) 3-苯甲氧基-2-[吡啶-2-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮: 按与实施例6c的相似的方法, 由12g 3-苯甲氧基-2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-2-[吡啶-2-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]吡喃-4-酮的非对映异构体混合物。米色结晶, m.p.: 107-121°C。

d) 3-苯甲氧基-1-甲基-2-[吡啶-2-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例7a相似的方法,由4.5g 3-苯甲氧基-2-[吡啶-2-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-1-甲基-2-(吡啶-2-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基)-1H-吡啶-4-酮。红色树脂状物, 非对映异构体混合物。Rf值: 0.05(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

e) 3-苯甲氧基-2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例7b相似的方法, 由2.5g 3-苯甲氧基-1-甲基-2-[吡啶-2-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮得到3-苯甲氧基-2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮。黄色树脂状物。Rf值: 0.52(硅胶60, 二氯甲烷/乙醇 4/1)。

实施例28: 3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-1H-吡啶-4-酮

按与实施例6相似的方法，由0.877g 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-1H-吡啶-4-酮得到3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基吡啶-2-基-甲基)-1H-吡啶-4-酮。无色结晶，m.p.: 185°C分解。

原料可按，例如，下面的方法制备：

- a) 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-(吡啶-2-基(四氢吡喃-2-基氧)-甲基)-1H-吡啶-4-酮：按与实施例6d相似的方法，由4.4g 3-苯甲氧基-2-[吡啶-2-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮(实施例27c)得到3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-[吡啶-2-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮。黄色泡沫状物。非对映异构体混合物。Rf值：0.43(硅胶60，二氯甲烷/乙醇 6/1)。
- b) 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-1H-吡啶-4-酮：按与实施例6e相似的方法，由1.4g 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-[吡啶-2-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮得到3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-吡啶-2-基-甲基)-1H-吡啶-4-酮。米色结晶。m.p. 173-176°C。

实施例29：2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-羟基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮

按与实施例1相似的方法，氢化1.19 g 2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-苯甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮，得到2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-羟基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮。淡米色结晶，m. p. 230-232°C。

原料可按，例如，下面的方法制备：

- a) 2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-羟基-吡喃-4-酮：按与实施例3a相似的方法，由5.04g 焦秧康酸和7.11g 胡椒醛[CAS-No.: 120-57-0]得到2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-羟基-吡喃-4-酮。米色结晶。m.p.: 158-160°C。
- b) 2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-苯甲氧基-吡喃-4-酮：按与实施例1a相似的方法，经过色谱纯化，由6.74g 2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-羟基-吡喃-4-酮得到2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-苯甲氧基-吡喃-4-酮。黄色树脂状物。Rf值：0.19(硅胶60，己烷/乙酸乙酯 1/1)。

c) 2-[苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-3-苯甲氧基-吡喃-4-酮: 按与实施例1b相似的方法, 经过色谱纯化, 由 7.1g 2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-苯甲氧基-吡喃-4-酮得到2-[苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-3-苯甲氧基-吡喃-4-酮。淡黄色油。Rf值: 0.47(硅胶60, 己烷/乙酸乙酯 1/1)。

d) 2-[苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-3-苯甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例7a相似的方法, 由2.4g 2-[苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-3-苯甲氧基-吡喃-4-酮得到2-[苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-3-苯甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮。黄色结晶。非对映异构体混合物。m.p.: 148.6-153°C。

e) 2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-苯甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例7b相似的方法, 由1.6 g 2-[苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-3-苯甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮得到2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-苯甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮。淡米色结晶, m.p.: 207.5-209.3°C。

实施例30 : 2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮

按与实施例1相似的方法, 氢化1.5g 2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-苯甲氧基)-3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮, 得到2-(苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮。米色结晶, m.p.: 195-196°C。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 2-[苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮:

按与实施例1d相似的方法, 由2.4g 2-[苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基)-甲基]-3-苯甲氧基-吡喃-4-酮(实施例29d)得到2-[苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮非对映异构体混合物。黄色树脂状物。Rf值: 0.17(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

b) 2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例1d相似的方法, 由2.28g 2-[苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮得2-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-羟基-甲基)-3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-1H-吡啶-4-酮。黄色结晶, m.p.: 85-87°C。

实施例31: 3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-2-[羟基-(4-硝基-苯基)-甲基]-1H-吡啶-4-酮盐酸盐

将1.9ml 37% 浓HCl倒入0.19g 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-[羟基-(4-硝基-苯基)-甲基]-1H-吡啶-4-酮。将该混合物在100°C加热搅拌45分钟。加入20ml甲苯, 使用旋转蒸发器在60mbar的压力及50°C的浴温下进行蒸馏。加入甲苯和蒸馏的操作重复四次。将结晶残留物用乙醇重结晶, 得到3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-2-[羟基-(4-硝基-苯基)-甲基]-1H-吡啶-4-酮盐酸盐。棕色结晶, m.p.: 204°C分解。

原料可按, 例如, 下面的方法制备:

a) 3-羟基-2-[羟基-(4-硝基-苯基)-甲基]-吡喃-4-酮: 按与实施例3a相似的方法, 由16.8g 焦袂康酸和22.7g 4-硝基苯甲醛得到3-羟基-2-[羟基-(4-硝基-苯基)-甲基]-吡喃-4-酮。黄色结晶, m.p.: 176°C分解。

b) 3-苯甲氧基-2-[羟基-(4-硝基-苯基)-甲基]-吡喃-4-酮: 按与实施例1a相似的方法, 用乙酸乙酯重结晶后, 由3-羟基-2-[羟基-(4-硝基-苯基)-甲基]-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-2-[羟基-(4-硝基-苯基)-甲基]-吡喃-4-酮。黄色结晶, m.p.: 167-168.5°C。

c) 3-苯甲氧基-2-[(4-硝基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮: 按与实施例1b相似的方法, 由3-苯甲氧基-2-[羟基-(4-硝基-苯基)-甲基]-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-2-[(4-硝基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮非对映异构体混合物, 黄色树脂状物。Rf值: 0.48和0.55(硅胶60, 己烷/二氯甲烷/乙酸乙酯 1/1/1)。

d) 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-[(4-硝基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例1c相似的方法, 由3-苯甲氧基-2-[(4-硝基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-

2-[(4-硝基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮非对映异构体混合物。黄色树脂状物。Rf值: 0.16(硅胶60, 乙酸己酯/乙醇 9/1)。

e) 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-(4-硝基-苯基)-甲基)-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例1d相似的方法, 由0.51g 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-[(4-硝基-苯基)-(四氢吡喃-2-基氧)-甲基]-1H-吡啶-4-酮得到3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-[羟基-(4-硝基-苯基)-甲基]-1H-吡啶-4-酮。黄色树脂状物。Rf值: 0.2(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

实施例32: 3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-9-甲苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮
:

按与实施例1相似的方法, 氢化1.9g 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-对-甲苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮, 得到3-羟基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-对-甲苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮。淡黄色结晶, m.p.: 205.5-207°C。

原料可由, 例如, 下面的方法制备:

a) 3-羟基-2-(羟基-对-甲苯基-甲基)-吡喃-4-酮: 按与实施例3a相似的方法, 由11.2g 焦袂康酸和12g 对-甲基苯甲醛[CAS No.: 104-87-0]得到3-羟基-2-(羟基-对-甲苯基-甲基)-吡喃-4-酮。无色结晶: m.p.: 161.3-165.3°C。

b) 3-苯甲氧基-2-(羟基-对-甲苯基-甲基)吡喃-4-酮:

按与实施例1a相似的方式, 由16.1g 3-羟基-2-(羟基-对-甲苯基-甲基)-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-2-(羟基-对-甲苯基-甲基)-吡喃-4-酮无色结晶, m.p.: 134.4-135.7°C。

c) 3-苯甲氧基-2-[(四氢吡喃-2-基氧)-对-甲苯基-甲基]-吡喃-4-酮: 按与实施例1b相似的方法, 由3-苯甲氧基-2-(羟基-对-甲苯基-甲基)-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-2-[(四氢吡喃-2-基氧)-对-甲苯基-甲基]-吡喃-4-酮的非对映异构体混合物。黄色油。Rf值: 0.74(硅胶60, 二氯甲烷/乙酸乙酯 1/1)。

d) 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2[(四氢吡喃-2-基氧)-对-甲苯基-甲基]-1H-吡啶-4-酮: 按与实施例1c相似的方法, 由4.4g 3-苯甲氧基-2-[(四氢吡喃-2-基氧)-对-甲苯基-甲基]-吡喃-4-酮得到3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-[(四氢吡喃-2-基氧)-对-甲苯基-甲基]-1H-吡啶-4-酮的非对映异构体混合物。黄色油。Rf值: 0.22(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

e) 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-对-甲苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮:

按与实施1d相似的方法, 由4.5 g 3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-[(四氢吡喃-2-基氧)-对-甲苯基-甲基]-1H-吡啶-4-酮得到3-苯甲氧基-1-(2-羟基-乙基)-2-(羟基-对-甲苯基-甲基)-1H-吡啶-4-酮。无色结晶, m.p.: 95-97°C。

实施例33: 2-[(4-溴苯基)羟基甲基]-3-羟基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮

将1.2g 3-苯氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基-(4-溴苯基)甲基]-1H-吡啶-4-酮溶于100ml 甲醇中。加入0.2ml 1,2-二氯苯, 于室温及常压下, 将反应混合物于0.24g 钨/炭上进行氢化直至每摩尔原料吸收了1摩尔H₂。过滤除去催化剂, 蒸发浓缩滤液至干。从乙醇中重结晶残留物, 产出2-[(4-溴苯基)羟基甲基]-3-羟基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮。无色结晶 m.p. 189-193°C。

按下述方法可得到相同产物:

将12ml 37% 浓HCl倾到1.2g 3-苯氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基(4-溴苯基)甲基]-1H-吡啶-4-酮上, 搅拌下于110°C将反应混合物加热10分钟。冷却后, 加入15g冰。于搅拌和冰浴冷却下用氢氧化钠溶液将反应混合物中和至pH为6.5。加入15ml 乙酸乙酯, 于室温将搅拌18小时。滤出生成的产物并用水和乙酸乙酯洗涤。从乙醇中重结晶, 产出2-[(4-溴苯基)羟基甲基]-3-羟基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮。

原料可例如按下述方法制备:

a) 3-羟基-2-[羟基-(4-溴苯基)甲基]吡喃-4-酮: 由5.6g 焦秧康酸和9.53g 4-溴苯甲醛[CAS No.: 1122-91-4]按类似实施例3a的方法, 得到3-羟基-2-[羟基-(4-溴苯基)甲基]吡喃-4-酮。米色晶体, m.p.: 143-145°C。

b) 3-苯氧基-2-[羟基-(4-溴苯基)甲基]吡喃-4-酮: 由14.0g 3-羟基-2-[羟基-(4-溴苯基)甲基]吡喃-4-酮, 按类似实施例1a的方法, 从乙酸乙酯重结晶后, 得到3-苯氧基-2-[羟基-(4-溴苯基)甲基]吡喃-4-酮。无色结晶, m.p.: 148-149°C。

c) 3-苯氧基-2-[(4-溴苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮: 由3-苯氧基-2-[羟基(4-溴苯基)甲基]吡喃-4-酮, 按类似实施例1b的方法, 得到3-苯氧基-2-[(4-溴苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮非对映异构体混合物。黄色树脂。R_f值: 0.47(硅胶60, 己烷/二氯甲烷/ 乙酸乙酯 1/1/1)。

d) 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(4-溴苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮: 由5.25g 3-苄氧基-2-[(4-溴苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮, 按类似实施例1c的方法, 得到3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(4-溴苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮非对映异构体混合物。黄色泡沫。Rf值: 0.19(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

e) 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基(4-溴苯基)甲基]-1H-吡啶-4-酮: 由5.2g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(4-溴苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮按类似实施例1d的方法, 得到3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基(4-溴苯基)甲基]-1H-吡啶-4-酮。浅米色结晶, m.p.: 97-102°C。

实施例34: 2-[(4-氯苯基)羟甲基]-3-羟基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮
将26ml 37%的浓HCl倾到2.65g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基(4-氯苯基)甲基]-1H-吡啶-4-酮上, 搅拌下将反应混合物于110°C加热10分钟。冷却后, 加入100g冰。搅拌并于冰浴冷却下, 用大约22ml浓氢氧化钠溶液中和反应混合物至pH6.5。加入50ml 乙酸乙酯, 于室温进行搅拌4小时。滤出所得产物并用水和乙酸乙酯洗涤, 产出2-[(4-氯苯基)羟甲基]-3-羟基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮。M.P.: 184-186°C。

原料可例如按下述方法制备:

a) 3-羟基-2-[羟基(4-氯苯基)甲基]吡喃-4-酮: 由5.6g 焦秧康酸和7.1g 4-氯苯甲醛[CAS No.: 104-88-1], 按类似实施例3a的方法, 得到3-羟基-2-[羟基(4-氯苯基)甲基]吡喃-4-酮。米色结晶, m.p.: 144-146°C

b) 3-苄氧基-2-[羟基(4-氯苯基)甲基]吡喃-4-酮: 由11.4g 3-羟基-2-[羟基(4-氯苯基)甲基]吡喃-4-酮, 按类似实施例1a的方法, 从乙酸乙酯重结晶后得到 3-苄氧基-2-[羟基(4-氯苯基)甲基]吡喃-4-酮。无色结晶, m.p.: 142-143°C。

c) 3-苄氧基-2-[(4-氯苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮: 由12.0g 2-苄氧基-2-[羟基(4-氯苯基)甲基]吡喃-4-酮, 按类似实施例1b的方法, 得到3-苄氧基-2-[(4-氯苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮的非对映异构体混合物。黄色树脂。Rf值: 0.2(硅胶60, 己烷/二氯甲烷/ 乙酸乙酯1/1/1)。

d) 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(4-氯苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]

-1H-吡啶-4-酮：由5.0g 3-苄氧基-2-[(4-氯苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-吡喃-4-酮，按类似实施例1c的方法，得到5.1g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(4-氯苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮的非对映异构体混合物。黄色结晶，m.p.：157-167°C。Rf值：0.25(硅胶60，乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

e) 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基(4-氯苯基)甲基]-1H-吡啶-4-酮：由5.1g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(4-氯苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮，按类似实施例1d的方法，得到3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基(4-氯苯基)甲基]-1H-吡啶-4-酮。米色结晶。M.P.：87-92°C。

实施例35：1-(4-(氯苯基)-9-羟基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4] 噁嗪-8-酮

将2.5ml 37%的浓盐酸加入0.245g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基(4-氯苄基)甲基]-1H-吡啶-4-酮(实施例34e)中，搅拌下将该溶液于110°C加热45分钟。冷却后，加入5g冰。用氢氧化钠溶液中和该反应混合物至pH至6.5，然后加入5ml 乙酸乙酯并在冰浴中搅拌4小时。滤出反应混合物并用水和乙酸乙酯洗涤。干燥，产出1-(4-氯苯基)-9-羟基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4] 噁嗪-8-酮。桃红色结晶，m.p.：211-214°C。

实施例36：1-(4-氯苯基)-9-羟基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4] 噁嗪-8-酮

由1.1g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基(4-氯苯基)甲基]-1H-吡啶-4-酮(实施例3e)，按类似实施例35的方法，得到1-(4-氯苯基)-9-羟基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4] 噁嗪-8-酮。橙色结晶，m.p.：221-223°C。

实施例37：1-(4-溴苯基)-9-羟基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4] 噁嗪-8-酮

由1.0g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基-(4-溴苯基)甲基]-1H-吡啶-4-酮(实施例33e)，按类似实施例35的方法，得到1-(4-溴苯基)-9-羟基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4] 噁嗪-8-酮。橙色结晶，m.p.：200-212°C。

实施例38：6-[(4-氯苯基)羟甲基]-7-羟基-3,4-二氢-吡啶并[2,1-C][1,4] 噁嗪-1,8-二酮

将0.266g 5-苄氧基-6-[(4-氯苯基)-羟甲基]-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢-吡啶-2-羧酸溶于20ml 甲醇中并于室温在0.05g 钨/炭(5%)上氧化，直至每

摩尔原料吸收1摩尔H₂。滤去催化剂，用旋转蒸发器将滤液蒸发浓缩至干。从甲醇中重结晶，产生6-[(4-氟苯基)羟甲基]-7-羟基-3,4-二氢-吡啶并[2,1-c][1,4]恶嗪-1,8-二酮无色结晶。m.p.: 221-225°C。

原料可例如按下述方法制备：

a) 6-[(4-氟苯基)羟甲基]-5-羟基-4-氧代-4H-吡喃-2-羧酸；将7.8g 5-羟基-4-氧代-4H-吡喃-2-羧酸[CAS No.: 499-78-5]溶于15ml水和47.5ml 2N NaOH中。加入6.2g 4-氟苯甲醛，然后加入20ml甲醇。室温下搅拌48小时。使用旋转蒸发器除去甲醇，用47.5ml 2N HCl中和余留的水溶液。将所得结晶悬浮液于冰浴中搅拌1小时，然后将该产物滤出并用水洗涤。经干燥，产生10.9g 6-[(4-氟苯基)羟甲基]-5-羟基-4-氧代-4H-吡喃-2-羧酸。Rf值：0.27 (硅胶60，二氯甲烷/甲醇/水/冰醋酸 75/27/5/0.5)。

b) 5-苄氧基-6-[(4-氟苯基)羟甲基]-4-氧代-4H-吡喃-2-羧酸苄酯：由6-[(4-氟苯基)羟甲基]-5-羟基-4-氧代-4H-吡喃-2-羧酸，按类似实施例15b的方法，色谱后得到5-苄氧基-6-[(4-氟苯基)羟甲基]-4-氧代-4H-吡喃-2-羧酸苄酯。Rf值：0.2 (硅胶60，己烷/乙酸乙酯 2/1)。

c) 5-苄氧基-6-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-4-氧代-4H-吡喃-2-羧酸苄酯：由5-苄氧基-6-[(4-氟苯基)羟甲基]-4-氧代-4H-吡喃-2-羧酸苄酯，按类似实施例60的方法，得到5-苄氧基-6-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-4-氧代-4H-吡喃-2-羧酸苄酯。黄色油。Rf值：0.33 (硅胶60，己烷/乙酸乙酯 4/1)。

d) 5-苄氧基-6-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1-(2-羟乙基-4-氧代-1,4-二氢-吡啶-2-羧酸(2-羟乙基)酰胺)：将7.2g 5-苄氧基-6-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-4-氧代-4H-吡喃-2-羧酸苄酯于70ml乙醇和7ml乙醇胺中沸腾回流48小时。用旋转蒸发器除去溶剂。将残留物溶于100ml乙酸乙酯中，每次用30ml水洗涤3次。用硫酸镁干燥有机相并过滤，用旋转蒸发器蒸发浓缩至干。在硅胶上进行色谱分离，产出5-苄氧基-6-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1-(2-羟乙基-4-氧代-1,4-二氢-吡啶-2-羧酸(2-羟乙基)酰胺)。Rf值：0.1 (硅胶60，二氯甲烷/乙醇 4/1)。

e) 5-苄氧基-6-[(4-氟苯基)羟甲基]-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢-吡啶-2-羧酸：

将1g 5-苄氧基-6-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢-吡啶-2-羧酸(2-羟乙基)酰胺溶于5ml 2N HCl和5ml 乙醇的混合物中并沸腾回流3小时。冷至室温后,加入7.5ml 2N NaOH。用旋转蒸发器除去乙醇,用2N HCl 将所余留水溶液调至pH4。滤出沉淀出的结晶并干燥,产生5-苄氧基-6-[(4-氟苯基)羟甲基]-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢-吡啶-2-羧酸。米色结晶。Rf值: 0.26(硅胶60, 二氯甲烷/ 甲醇/水 /冰醋酸 75/27/5/0.5)。

实施例39: 9-羟基-1-苯基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4] 噁嗪-8-酮

由1.49g 约等摩尔的3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮(实施例1d)和3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮(实施例1)的混合物,按类似实施例35的方法,得到9-羟基-1-苯基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C] 噁嗪-8-酮。米色结晶, m.p. 229-234°C。

实施例40: 9-羟基-1-对甲苯基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4] 噁嗪-8-酮

由0.46g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基-对甲苯基甲基)-1H-吡啶-4-酮(实施例32e),用类似实施例35的方法,得到9-羟基-1-对甲苯基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4] 噁嗪-8-酮。浅红色结晶, m.p.: 210-218°C(分解)。从200°C时结晶由棒状转化为针状。

实施例41: 4-[2-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶-1-基]丁酸乙酯

将2.1g 4-[2-[乙酰氧基(4-氟苯基)甲基]-3-苄氧基-4-氧代-4H-吡啶-1-基]丁酸乙酯于50ml四氢呋喃中,于常压, 50°C在0.5g 钨/炭(5%)上进行氢化直至每摩尔原料吸收了2摩尔H₂。滤出结晶,用旋转蒸发器蒸发浓缩滤液。从乙酸乙酯中重结晶,产生4-[2-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶-1-基]丁酸乙酯。微浅红色结晶。m.p.: 137-141°C。

原料可例如按下述方法制备:

a) 4-[3-苄氧基-2-[(4-氟苯基)羟甲基]-4-氧代-4H-吡啶-1-基]丁酸乙酯: 将2.15g 4-[3-苄氧基-2-[(4-氟苯基)羟甲基]-4-氧代-4H-吡啶-1-基]丁酸(实施例17b)溶于100ml绝对乙醇中。加入2ml在乙醚中的氯化氢(5N),将溶液沸腾回流5小时,然后用旋转蒸发器蒸发浓缩。向残留物中加入约50ml 甲苯。再

次蒸发浓缩至干后向残留物中加入20ml 乙酸乙酯。滤出沉淀出的结晶，用乙酸乙酯洗涤并干燥，产出4-{3-苄氧基-2-[(4-氟苯基)羟甲基]-4-氧代-4H-吡啶-1-基}丁酸乙酯盐酸盐。无色结晶，m.p.: 136-138°C。

b) 4-{2-[乙酰氧基-(4-氟苯基)甲基]-3-苄氧基-4-氧代-4-吡啶-1-基}丁酸乙酯：由4-{3-苄氧基-2-[(4-氟苯基)羟甲基]-4-氧代-4H-吡啶-1-基}丁酸乙酯，按类似实施例9a的方法，得到4-{2-[乙酰氧基(4-氟苯基)甲基]-3-苄氧基-4-氧代-4H-吡啶-1-基}丁酸乙酯。微不透明树脂。Rf值：0.12(硅胶60，二氯甲烷/ 乙酸乙酯 1/1)。

实施例42：2-苄基-3-羟基-1-(2-乙酰氧基乙基)-1H-吡啶-4-酮

将2.2g 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯甲酯于50ml四氢呋喃中，于常压下，50°C，在0.5g 钯/炭(5%)上进行氢化，直至每摩尔原料吸收了2摩尔H₂。滤出结晶，用旋转蒸发器蒸发浓缩滤液。从四氢呋喃中重结晶，产生2-苄基-3-羟基-1-(2-乙酰氧基乙基)-1H-吡啶-4-酮。无色结晶，m.p.: 139.7-140.7°C。

原料可例如按下述方法制备：

a) 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯甲酯：将1.76g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟苯基甲基)-1H-吡啶-4-酮(实施例1d)悬浮于20ml二氯甲烷中并加入1.5ml三乙胺。加入1.04ml 乙酐，然后加入20mg 4-二甲基氨基吡啶。室温下进行搅拌。5小时后，用100ml乙酸乙酯稀释反应溶液并每次用20ml水洗涤四次，然后用10ml 饱和盐水洗涤一次。在硫酸镁上干燥有机相，过滤并蒸发浓缩，产出乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯甲酯粗产物。不透明树脂。Rf值：0.5(硅胶60，乙酸乙酯/ 乙醇 9/1)。

实施例43：乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-羟基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯甲酯

将1.62g 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯甲酯在100ml四氢呋喃中，于常压下，室温下在200mg 钯/炭(5%)上氢化，直至每摩尔原料吸收了1摩尔H₂。滤出结晶，用旋转蒸发器蒸发浓缩滤液。产出：乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-羟基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯甲酯。无色结晶，m.p.: 154-156°C。

原料可例如按下述方法制备:

a) 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯甲酯: 于室温将17.4g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮(实施例1d)悬浮于200ml二氯甲烷中。加入33ml 三乙胺和18.7ml 乙醚。加入0.05g 4-二甲基氨基吡啶[CAS No.: 1122-58-3]后, 室温下将反应混合物搅拌23小时。加入5ml乙醇, 室温下搅拌30分钟。将反应混合物用水洗三次, 每次用50ml水进行处理。有机相用硫酸镁干燥并过滤。用旋转蒸发器蒸发浓缩滤液, 产出乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯甲酯。橙色树脂。Rf值: 0.125(硅胶60, 二氯甲烷/ 乙酸乙酯1/1)。

下面列出的化合物也可按类似实施例1至43的方法制备:

实施例44: 4-{2-[4-氟苯基]羟甲基}-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶-1-基}丁酸乙酯

实施例45: 4-[3-羟基-2-(羟苯甲基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]丁酸乙酯

实施例46: 4-(2-苄基-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶-1-基)丁酸乙酯

实施例47: 3,9-二羟基-1-苯基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4] 恶嗪-8-酮

实施例48: 1-(4-氟苯基)3,9-二羟基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4] 恶嗪-8-酮

实施例49: 2-[(2-氟苯基)羟甲基]-3-羟基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮
将1.5g 2-[(2-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮按类似实施例1的方法氢化并从乙醇中重结晶, 产出2-[(2-氟苯基)羟甲基]-3-羟基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮无色结晶。m.p.: 177-178°C。

原料可例如按下述方法制备:

a) 2-[(2-氟苯基)羟甲基]-3-羟基-吡喃-4-酮: 由5.6g 焦秧康酸和6.33g 2-氟苯甲醛[CAS No.: 446-52-6], 按类似实施例3a的方法, 得到2-[(2-氟苯基)羟甲基]-3-羟基吡喃-4-酮无色结晶。m.p.: 122.5-124°C。

b) 2-[(2-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基-吡喃-4-酮: 按类似实施例1a的方法, 使 10.9g 2-[(2-氟苯基)羟甲基]-3-羟基-吡喃-4-酮与苄基溴在N,N-二甲基甲酰胺和碳酸钾中反应, 产出2-[(2-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基吡喃-4-酮。无色结晶, m.p.: 116-116.5°C。

c) 3-苄氧基-2-[(2-氟苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮: 按类似实施例1b的方法, 使13.2g 2-[(2-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基吡喃-4-酮与3,4-二氢-2H-吡喃反应, 产出粗3-苄氧基-2-[(2-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮的非对映异构体混合物, R_f值 0.55(硅胶60, 己烷/二氯甲烷/ 乙酸乙酯1/ 1/1)。

d) 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(2-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮: 将5.66g 3-苄氧基-2-[(2-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮在50ml 乙醇和10ml乙醇胺中沸腾回流24小时。按类似实施例1c的方法处理, 产出3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(2-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮半晶状黄色物质。R_f值: 0.2(硅胶60, 乙酸乙酯/ 乙醇 9/1)。

e) 2-[(2-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮: 将6.3g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(2-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮在65ml乙醇和13ml 2N 盐酸中沸腾回流3小时。为进行处理, 用旋转蒸发器除去乙醇。用50ml水稀释残留物并用50ml乙酸乙酯覆盖。搅拌下加入50ml饱和碳酸氢钠溶液。滤出所得产物并用水和乙酸乙酯洗涤。干燥后产出2-[(2-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮无色结晶。m.p.: 164-166°C。

实施例50: 2-[(3-氟苯基)羟甲基]-3-羟基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮

按照类似实施例1的方法, 将1.2g 2-[(3-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮进行氢化, 产出2-[(3-氟苯基)羟甲基]-3-羟基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮无色结晶。m.p.: 194.2-196.2°C。

原料可例如按下述方法制备:

a) 2-[(3-氟苯基)羟甲基]-3-羟基吡喃-4-酮: 由5.6g 焦秧康酸和6.33g 3-氟苯甲醛[CAS No.: 456-48-4], 按类似实施例3a的方法, 得到2-[(3-氟苯基)羟甲基]-3-羟基吡喃-4-酮无色结晶。m.p.: 149-150.5°C。

b) 2-[(3-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基吡喃-4-酮: 按类似实施例1a的方法, 使11.2g 2-[(3-氟苯基)羟甲基]-3-羟基吡喃-4-酮与苄基溴在N,N-二甲基甲酰胺和碳酸钾中反应, 产出2-[(3-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基吡喃-4-酮。无色结晶, m.p.: 95-96°C。

c) 3-苄氧基-2-[(3-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮: 按类似实施例1b的方法, 使11.3g 2-[(3-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基吡喃-4-酮与3,4-二氢-2H-吡喃反应, 产出粗3-苄氧基-2-[(3-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮的非对映异构体混合物。Rf值 0.5(硅胶60, 己烷/ 二氯甲烷/ 乙酸乙酯 1/1/1)。

d) 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(3-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮: 将5.0g 3-苄氧基-2-[(3-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮 在50ml乙醇和10ml乙醇胺中沸腾回流24小时。按类似实施例1c的方法处理, 产出3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(3-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮黄色树脂。Rf值: 0.22(硅胶60, 乙酸乙酯/ 乙醇9/1)。

e) 2-[(3-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮: 按类似实施例49e的方法, 由5.3g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(3-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡喃-4-酮, 得到2-[(3-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮无色结晶。 m.p.: 179-182°C。从80°C开始晶体转化。

实施例51: 5-羟基-1-(2-羟乙基)-6-(羟基苯甲基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸。

实施例52: 5-羟基-1-(2-羟乙基)-6-(羟基苯甲基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸(2-羟乙基)酰胺

实施例53: 2-[(4-氟苯基)羟甲基]-3-羟基-1-(2-羟乙基)-6-羟甲基-1H-吡啶-4-酮

实施例54: 乙酸 1-(2-乙酰氧基乙基)-6-[乙酰氧基-(4-氟苯基)甲基]-5-羟基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲酯

实施例55: 3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基萘-2-基甲基)-1H-吡啶-4-酮

按类似实施例1的方法, 氯化1.5g 2-(羟基萘-2-基甲基)-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮, 产出3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基萘-2-基甲基)-1H-吡啶-4-酮 橙色结晶。 m.p.: 从207°C缓慢分解。

原料可例如按下述方法制备:

a) 2-(羟基萘-2-基甲基)-3-羟基吡喃-4-酮: 由5.6g 焦秧康酸和8.05g 2-萘醛 [CAS No.: 66-99-9], 按实施例3a的方法, 得到2-(羟基萘-2-基甲基

)-3-羟基吡喃-4-酮无色结晶。 m.p.: 140-144°C。

b) 2-(羟基萘-2-基甲基)-3-苄氧基吡喃-4-酮: 按类似实施例1a的方法, 使12.9g 2-(羟基萘-2-基甲基)-3-羟基吡喃-4-酮与苄基溴在N, N-二甲基甲酰胺和碳酸钾中反应, 产出2-(羟基萘-2-基甲基)-3-苄氧基吡喃-4-酮。米色结晶, m.p.: 159-160°C。

c) 3-苄氧基-2-[萘-2-基(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮: 按类似实施例1b的方法, 使12.9g 2-(羟基萘-2-基甲基)-3-苄氧基吡喃-4-酮与3,4-二氢-2H-吡喃反应, 产出粗3-苄氧基-2-[萘-2-基(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮非对映产物体混合物。Rf值: 0.52(硅胶60, 己烷/二氯甲烷/乙酸乙酯1/1/1)。

d) 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[萘-2-基(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮: 在60ml乙醇和6ml乙醇胺中, 将5.7g 3-苄氧基-2-[萘-2-基(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮沸腾回流24小时。按类似实施例1c的方法处理, 产出粗3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[萘-2-基(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮硬的黄色泡沫。Rf值: 0.25(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

e) 2-[萘-2-基羟甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮: 在60ml乙醇和12ml 2N 盐酸的混合物中将5.9g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[萘-2-基(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮沸腾回流3小时。用旋转蒸发器除去乙醇, 用过量碳酸氢钠水溶液中和余留的水溶液。每次用50ml乙酸乙酯萃取所得产物两次。每次20ml水洗涤有机相两次再用20ml 盐水洗涤一次。合并有机相, 用硫酸镁干燥并过滤, 用旋转蒸发器蒸发浓缩滤液至干。从乙酸乙酯中重结晶, 产出2-[萘-2-基羟甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮, 每摩尔含有1/3摩尔乙酸乙酯结晶溶剂。无色结晶。 m.p.: 110.5-111.5°C。

实施例56: 4-[3-羟基-2-(羟基萘-2-基甲基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]丁酸

实施例57: 4-[3-羟基-2-(羟基萘-2-基甲基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]丁酸乙酯

实施例58: 4-(3-羟基萘-2-基甲基-4-氧代-4H-吡啶-1-基)丁酸乙酯

实施例59: 4-{羟基[3-羟基-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]甲基}苯甲酰胺

将0.7g 4-{[3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]羟甲基}

苯甲酰胺在20ml甲醇中，于常压室温下在0.07g 钯/炭(5%)上氢化。滤出结晶，将产物从甲醇中重结晶，产出4-{羟基[3-羟基-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]甲基}苯甲酰胺无色结晶。 m.p.: 215.4-216.5°C。

原料可例如按下述方法制备：

a) 4-[羟基(3-羟基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)甲基]苄腈：按类似实施例3a的方法，由11.2g焦袂康酸和13.1g 4-氟基苯甲醛[CAS No.: 105-70-7]得到4-[羟基(3-羟基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)甲基]苄腈无色结晶，m.p.: 164-167°C。

b) 4-[(3-苄氧基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)羟甲基]苄腈：按类似实施例1a的方法，使23.3g 4-[羟基(3-羟基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)甲基]苄腈与苄基溴在N,N-二甲基甲酰胺和碳酸钾中反应，产出4-[(3-苄氧基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)羟甲基]苄腈。浅黄色结晶，m.p.: 134.9-137.8°C。

c) 4-[3-(苄氧基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]苄腈：按类似例1b的方法，使26.8g 4-[(3-苄氧基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)羟甲基]苄腈与3,4-二氢-2H-吡喃反应，接着进行色谱分离，产出4-[(3-苄氧基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]苄腈非对映异构体混合物。 Rf值 0.42(硅胶60, 己烷/乙酸乙酯 1/1)。

d) 4-[(3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢-吡啶-2-基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]苯甲酰胺：将4.17g 4-[(3-苄氧基-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]苄腈在40ml 乙醇和4.2ml 乙醇胺中沸腾回流140小时。按类似实施例1c的方法处理并进行色谱分离，产出4-[(3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢-吡啶-2-基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]苯甲酰胺黄色树脂。Rf值: 0.4(硅胶60, 二氯甲烷/乙醇 4/1)。

e) 4-{[3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]羟甲基}苯甲酰胺：将1.7g 4-[[3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]苯甲酰胺于5ml 甲醇和3.7ml 2N盐酸中沸腾回流90分钟。为进行处理，用旋转蒸发器除去甲醇。用50ml 水稀释残留物，用20ml 乙醇乙酯覆盖，用3.7 ml 2N氢氧化钠溶液中和。滤出所得产物，用水和乙酸乙酯洗涤，干燥，产出4-{[3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]羟甲基}苯甲酰胺无色结晶。 m.p.: 132-137°C。

实施例60: 4-{羟基[3-羟基-1-(2-羟乙基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]

甲基} 苄腈

实施例61: 3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(4-甲基苄基)-1H-吡啶-4-酮

室温下, 将1.18g 乙酸2-[3-羟基-2-(4-甲基苄基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酯溶于3ml 甲醇中, 并加入3ml 2N 氢氧化钠溶液。于室温将该溶液搅拌18小时, 然后用3ml 2N 盐酸中和。用旋转蒸发器除去甲醇, 滤出所得产物。经干燥产出3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(4-甲基苄基)-1H-吡啶-4-酮无色结晶, m.p.: 217-219°C。

原料按例如下述方法制备:

a) 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]对甲苯基甲酯: 室温下, 将3.46g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基对甲苯基甲基)-1H-吡啶-4-酮(实施例32e)悬浮于35ml 二氯甲烷中。加入5.7ml 三乙胺和2.35ml 乙酐。加入0.05g 4-二甲基氨基吡啶[CAS- No.: 1122-58-3]后, 于室温将反应混合物搅拌18小时。加入2ml 乙醇并于室温搅拌30分钟。为进行处理, 将反应混合物用10ml 2N盐酸洗涤一次, 用10ml水洗涤三次。用20ml 二氯甲烷反萃取水相一次。在硫酸镁上干燥合并的有机相并过滤。用旋转蒸发器蒸发浓缩滤液, 产出粗乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]对甲苯基甲酯米色树脂。Rf值 0.7(在硅胶60上, 于洗脱液二氯甲烷/ 乙醇 4/1中)。

b) 乙酸 2-[3-羟基-2-(4-甲基苄基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酯: 将4.1g 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]对甲苯基甲酯, 于50°C常压, 在100ml四氢呋喃中, 在0.4g 钯/炭(5%)上氢化, 直至每摩尔原料吸收了2摩尔H₂。滤出结晶, 浓缩滤液, 产出乙酸 2-[3-羟基-2-(4-甲基苄基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酯。无色结晶, m.p.: 205-206.3°C。

实施例62: 4-[3-羟基-2-(羟基对甲苯基甲基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基] 丁酸

实施例63: 4-[3-羟基-2-(羟基对甲苯基甲基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基] 丁酸乙酯

实施例64: 4-[3-羟基-2-(4-甲基苄基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]丁酸乙酯

实施例65: (+)-3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮

按类似实施例1的方法氢化0.278g (+)-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基

苯甲基)-1H-吡啶-4-酮, 产出(+)-3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮。无色结晶, m.p.: 169-170°C, $[\alpha]_D=358^\circ$ (C=1%在甲醇中)。

原料可例如按下述方法制备:

a) (+)-乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯基甲基酯: 将外消旋乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯基甲基酯(实施例43a)在含手性载体(如Chiralcel OD)的柱上进行色谱分离。将比率为8/2的己烷/乙醇用作洗脱剂。洗脱出的第一非极性馏份是(+)-乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯基甲基酯。黄色树脂, $[\alpha]_D=+104^\circ$ (C=1%于甲醇中)。

b) (+)-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮: 将0.5g (+)-乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯基甲基酯溶于5ml 6M氨的甲醇溶液中, 并于室温搅拌5小时。用旋转蒸发器蒸发浓缩反应溶液至干并将残留物与乙醚一起搅拌。过滤并干燥, 产出(+)-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮无色结晶。m.p.: 222-224.6°C, $[\alpha]_D=+227^\circ$ (C=1%在甲醇中)。

实施例66: (-)-3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮

按照类似实施例1的方法, 氢化5.98g (-)-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮, 产出(-)-3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮。无色结晶, m.p.: 168-170°C, $[\alpha]_D=-352^\circ$ (C=1%在甲醇中)。

原料可例如按下述方法制备:

a) (-)-乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄基氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯基甲基酯: 由如实施例65a中的外消旋乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯基甲基酯。更极性的馏份产出(-)-乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯基甲基酯。黄色树脂, $[\alpha]_D=-100.5^\circ$ (C=1%在甲醇中)。

b) (-)-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮: 按类似实施例65b的方法, 由1.6g (-)-乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基甲基]苯基甲基酯得到(-)-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮无色结晶。m.p.: 223-225.5°C, $[\alpha]_D=-272^\circ$ (C=1%在甲醇中)。

实施例67: 乙酸 2-[2-(4-氟苯甲酰基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酯

实施例68: 2-[(4-氟苯基)羟甲基]-3-羟基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮

实施例69: 2-(4-氟苄基)-3-羟基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮

实施例70: 2-(4-氟苯甲酰基)-3-羟基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮

按类似实施例34的方法用浓盐酸处理3-苄氧基-2-(4-氟苯甲酰基)-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮, 产出2-(4-氟苯甲酰基)-3-羟基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮。 m.p.: 209-216°C。

原料可例如按下述方法制备:

a) 3-苄氧基-2-(4-氟苯甲酰基)-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮: 将3.69g 2-[4-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮溶于95ml 乙腈, 加入7.85g 过碳酸钠[CAS No.: 15630-89-4], 0.37g 重铬酸吡啶鎓[CAS No.: 20039-37-6]和0.4g Aliquat 336 [CAS No.: 5137-55-3]。强烈搅拌下, 将反应混合物加热回流6小时, 然后将该悬浮液蒸发浓缩至干。向残留物中加入水, 并用乙酸乙酯萃取该产物。从乙酸乙酯中重结晶, 产出3-苄氧基-2-(4-氟苯甲酰基)-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮。 m.p.: 182-182.6°C。

实施例71: 乙酸2-[3-羟基-2-(4-氟苄基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酯

按类似实施例61b的方法氢化6.2g 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]-(4-氟苯基)甲酯, 产出乙酸 2-[3-羟基-2-(4-氟苄基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酯无色结晶, m.p.: 118-119°C。

原料可例如按下述方法制备:

a) 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]-(4-氟苯基)甲酯: 按类似实施例61a的方法, 由4.7g 2-[(4-氟苯基)羟甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮(实施例3e), 得到乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]-(4-氟苯基)甲酯无色树脂。Rf值: 0.48(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

实施例72: 3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(4-氟苄基)-1H-吡啶-4-酮

将2.0g 乙酸 2-[3-羟基-2-(4-氟苄基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酯溶于20ml 甲醇, 并加入5ml 6M氨的甲醇溶液。室温下搅拌反应溶液18小时, 沉淀产物为稠结晶物质。过滤, 用甲醇洗涤并干燥, 产出3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-

(4-氟苄基)-1H-吡啶-4-酮无色结晶。 m.p.: 225-231°C, 从190°C开始分解。

实施例73: 2-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3,4-二醇

按类似实施例1的方法氯化0.88g (3-苄氧基-4-羟基吡啶-2-基)-(4-氟苯基)甲酮并重结晶, 产出2-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3,4-二醇浅红色结晶。 m.p.: 249-251°C, 分解。

原料可例如按下述方法制备:

a) 3-苄氧基-2-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-4-醇: 按类似实施例21a的方法, 使3-苄氧基-2-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮(实施例3C)与氨反应, 产出3-苄氧基-2-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-4-醇。树脂, Rf值: 0.62(硅胶60, 二氯甲烷/乙醇 4/1)。

b) 3-苄氧基-2-[羟基-(4-氟苯基(甲基)吡啶-4-酮): 用类似实施例1d的方法, 处理3-苄氧基-2-[(4-氟苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-4-酮, 产出3-苄氧基-2-[羟基-(4-氟苯基)甲基]吡啶-4-醇。无色结晶, m.p.: 208-213°C, 分解。

c) (3-苄氧基-4-羟基吡啶-2-基)-(4-氟苯基)甲酮: 按类似实施例70a的方法, 由1.62g 3-苄氧基-2-[羟基-(4-氟苯基)甲基]吡啶-4-醇, 经色谱分离, 得到(3-苄氧基-4-羟基-吡啶-2-基)-(4-氟苯基)甲酮略呈绿色的树脂, Rf值: 0.53(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 6/1)。

实施例74: [2-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酸
浅红色结晶, m.p.: 233-235°C, 从215°C分解。

实施例75: [2-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酸乙酯。

实施例76: 2-(4-氟苄基)吡啶-3,4-二醇:

略呈黄色的结晶, m.p.: 236-240°C; 从180°C开始结晶转化, 从215 °C缓慢分解。

实施例77: 2-(4-氟苄基)-3-羟基-1-(2-吗啉-4-基乙基)-1H-吡啶-4-酮
无色结晶, m.p.: 160.3-161.2°C。

实施例78: 4-[2-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶-1-基甲基]苯甲酸

实施例79: 乙酸2-[3-羟基-2-(4-甲基苄基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酯
无色结晶, m.p.: 205-206.3°C。相应于实施例61b。

实施例80: 3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(4-氯苄基)-1H-吡啶-4-酮:

米色结晶, m.p.: 222-224°C, 分解。

实施例81: 乙酸2-[3-羟基-2-(4-氯苄基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酯

实施例82: 3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(4-溴苄基)-1H-吡啶-4-酮。

实施例83: 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-羟基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]-(2-氟苄基)甲酯

按类似实施例1的方法氢化2.15g 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]-(2-氟苄基)甲酯, 产出乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-羟基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]-(2-氟苄基)甲酯。无色结晶, m. p. : 173-174.5°C。

原料可例如按下述方法制备:

a) 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]-(2-氟苄基)甲酯: 按类似实施例61a的方法乙酰化1.71g 2-[(2-氟苄基)羟甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮(实施例49e), 产生粗乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]-(2-氟苄基)甲酯米色树脂。Rf值: 0.27(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

实施例84: 乙酸 2-[3-羟基-2-(3-氟苄基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酯

按类似实施例61b的方法氢化1.95g 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]-(3-氟苄基)甲酯, 产出乙酸 2-[3-羟基-2-(3-氟苄基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酯无色结晶, m.p.: 147.9-149.3°C。

原料可例如按下述方法制备:

a) 乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]-(3-氟苄基)甲酯: 按类似实施例61a的方法乙酰化1.67 g 2-[(3-氟苄基)羟甲基]-3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮(实施例49e), 产出粗乙酸[1-(2-乙酰氧基乙基)-3-苄氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-基]-(3-氟苄基)甲酯。Rf值: 0.37(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

实施例85: 3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(3-氟苄基)-1H-吡啶-4-酮

按类似实施例72的方法, 从0.702g 乙酸 2-[3-羟基-2-(3-氟苄基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酯(实施例84)得到3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(3-氟苄基)-1H-吡啶-4-酮无色结晶, m.p.: 235-242°C, 从204°C缓慢分解。

实施例86: 3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基噻吩-2-基甲基)-1H-吡啶-4-酮
按类似实施例1的方法氢化0.952g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基噻吩-2-基甲基)-1H-吡啶-4-酮并进行色谱分离, 产出3-羟基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基噻吩-2-基甲基)-1H-吡啶-4-酮。m.p.: 186.9-187.3°C。

原料可例如按下述方法制备:

a) 3-羟基-2-(羟基噻吩-2-基甲基)吡喃-4-酮: 按类似实施例3a的方法, 由5.6g 焦袂康酸和5.6g 噻吩-2-甲醛 [CAS No.: 98-03-3] 得到3-羟基-2-(羟基噻吩-2-基甲基)吡喃-4-酮略呈黄色的结晶, m.p.: 从144°C分解。

b) 3-苄氧基-2-(羟基噻吩-2-基甲基)吡喃-4-酮: 用类似实施例1a的方法, 使4.39g 3-羟基-2-(羟基噻吩-2-基甲基)吡喃-4-酮与苄基溴在N,N-二甲基甲酰胺和碳酸钾中反应, 产出3-苄氧基-2-(羟基噻吩-2-基甲基)吡喃-4-酮。略带黄色结晶, m.p.: 114.8-117°C。

c) 3-苄氧基-2-[(四氢吡喃-2-基氧基)噻吩-2-基甲基]吡喃-4-酮: 使4.3g 3-苄氧基-2-(羟基噻吩-2-基甲基)吡喃-4-酮, 按类似实施例1b的方法, 与3,4-二氢-2H-吡喃反应并进行色谱分离, 产出3-苄氧基-2-[(四氢吡喃-2-基氧基)噻吩-2-基甲基]吡喃-4-酮非对映异构体混合物。R_f值: 0.28(硅胶60, 己烷/乙酸乙酯 2/1)。

d) 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(四氢吡喃-2-基氧基)噻吩-2-基甲基]-1H-吡啶-4-酮: 按类似实施例1C的方法, 使4.0g 3-苄氧基-2-[(四氢吡喃-2-基氧基)噻吩-2-基甲基]吡喃-4-酮与乙醇胺反应并进行色谱分离, 产出3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(四氢吡喃-2-基氧基)噻吩-2-基甲基]-1H-吡喃-4-酮褐色树脂。R_f值: 0.24(硅胶60, 乙酸乙酯/乙醇 9/1)。

e) 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基噻吩-2-基甲基)-1H-吡啶-4-酮: 将1.88g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(四氢吡喃-2-基氧基)噻吩-2-基甲基]-1H-吡啶-4-酮于7ml 乙醇和4.25ml 2N 盐酸中沸腾回流90分钟。用旋转蒸发器除去甲醇进行处理。用20ml水稀释残留物并用20ml 乙酸乙酯覆盖。然后, 搅拌下加入10ml饱和碳酸氢钠溶液。滤出生成的产物并用乙酸乙酯洗涤。经干燥产出3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基噻吩-2-基甲基)-1H-吡啶-4-酮无色结晶。m.p.: 193.8-196°C。

实施例87: 9-羟基-1-(4-甲硫基苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4

1 噁嗪-8-酮盐酸盐

将5.99g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基(4-甲硫基苯基)甲基]-1H-吡啶-4-酮在60ml 6N 盐酸中沸腾回流45分钟。将反应混合物冷至室温并用10ml 乙酸乙酯覆盖。剧烈搅拌下用稀氢氧化钠溶液中和反应混合物，直至产物以结晶形式沉淀。在冰箱中放置反应混合物过夜，然后过滤。用少量冷乙醇洗涤结晶。经干燥产出9-羟基-1-(4-甲硫基苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4] 噁嗪-8-酮盐酸盐。m.p.: 235-238°C。

原料可例如按下述方法制备：

a) 3-羟基-2-[羟基(4-甲硫基苯基)甲基]吡喃-4-酮：按类似实施例3a 的方法，从9.3g 焦袂康酸和14g 4-(甲硫基)苯甲醛[CAS No.: 3446-89-7] 得到3-羟基-2-[羟基(4-甲硫基苯基)甲基]吡喃-4-酮米色结晶。

b) 3-苄氧基-2-[羟基(4-甲硫基苯基)甲基]吡喃-4-酮：按类似实施例1a 的方法，使16.6g 3-羟基-2-[羟基(4-甲硫基苯基)甲基]吡喃-4-酮与苄基溴在N,N-二甲基甲酰胺和碳酸钾中反应，产出3-苄氧基-2-[羟基(4-甲硫基苯基)甲基]吡喃-4-酮。略带黄色的结晶，m.p.: 82-82.5°C。

c) 3-苄氧基-2-[(4-甲硫基苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮：用类似实施例1b的方法，使16.7g 3-苄氧基-2-[羟基(4-甲硫基苯基)甲基]吡喃-4-酮与3,4-二氢-2H-吡喃反应，产出粗3-苄氧基-2-[(4-甲硫基苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮非对映异构体混合物。Rf值：0.65(硅胶60, 己烷/ 二氯甲烷/ 乙酸乙酯 1/1/1)。

d) 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(4-甲硫基苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮：按类似实施例1c的方法，使11.3g 3-苄氧基-2-[(4-甲硫基苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮与乙醇胺反应并进行色谱分离，产出3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(4-甲硫基苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮。黄色泡沫：Rf值：0.16(硅胶60, 乙酸乙酯/ 乙醇 9/1)。

e) 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基(4-甲硫基苯基)甲基]-1H-吡啶-4-酮：按类似实施例1d的方法，从7.8g 3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[(4-甲硫基苯基)-(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮，得到3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-[羟基(4-甲硫基苯基)甲基]-1H-吡啶-4-酮。m.p.: 120-125°C。

实施例88：9-羟基-3-甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4]

恶嗪-8-酮。

按类似实施例1的方法氢化1.3 g 9-苄氧基-3-甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4]恶嗪-8-酮, 产生9-羟基-3-甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4]恶嗪-8-酮。无色结晶, m.p.: 201.7-203.5°C。

原料可例如按类似下述方法制备:

a) 3-苄氧基-1-(2,2-二甲氧基乙基)-2-[苯基(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮: 将4.04g 3-苄氧基-2-[苯基(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]吡喃-4-酮(实施例1C)在40ml 乙醇和4ml 2-氨基乙醛二甲基乙缩醛[CAS No. : 22483-09-6]中沸腾回流45小时。用旋转蒸发器除去乙醇进行处理。将残留物置入200ml 乙酸乙酯并洗涤三次, 每次用水50ml。用硫酸镁干燥有机相并过滤。用旋转蒸发器蒸发浓缩至干并进行色谱分离, 产生3-苄氧基-1-(2,2-二甲氧基乙基)-2-[苯基(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮非对映异构体混合物。橙色树脂, Rf值: 0.45(硅胶60, 乙酸乙酯/ 乙醇 9/1)。

b) 9-苄氧基-3-甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4]恶嗪-8酮: 将2.13 g 3-苄氧基-1-(2,2-二甲氧基乙基)-2-[苯基(四氢吡喃-2-基氧基)甲基]-1H-吡啶-4-酮在5ml 甲醇和8.8ml 2N 盐酸中沸腾回流2小时用旋转蒸发器蒸馏出甲醇并用水稀释残留物并用8.8ml 2N氢氧化钠溶液中和。用乙酸乙酯进行萃取并用水洗涤萃取液两次。干燥萃取液, 过滤并蒸发浓缩。经色谱分离产出1.3g 9-苄氧基-3-甲氧基-1-苯基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4]恶嗪-8-酮非对映异构体混合物。黄色树脂。Rf值: 0.45(硅胶60, 乙酸乙酯/ 乙醇 9/1)。

实施例89: 9-羟基-1-苯基-1H-吡啶并[2,1-C][1,4]恶嗪-3,8-二酮

实施例90: 9-羟基-1-噻吩-2-基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4]恶嗪-8-酮

按类似实施例35的方法, 从3-苄氧基-1-(2-羟乙基)-2-(羟基噻吩-2-基甲基)-1H-吡啶-4-酮得到9-羟基-1-噻吩-2-基-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,1-C][1,4]恶嗪-8-酮。米色结晶, m.p.: 226-229°C。

实施例91: 2-(呋喃-2-基羟甲基)-3-羟基-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-酮
无色结晶, m.p.: 180-182°C

实施例92: 2-(呋喃-2-基羟甲基)-3-羟基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮

实施例93: 1-乙基-3-羟基-2-(羟基苯甲基)-1H-吡啶-4-酮

无色结晶: m.p.: 209-216°C

实施例94: 2-苄基-1-乙基-3-羟基-1H-吡啶-4-酮

无色结晶, m.p.: 179-180°C

实施例95: N-(2-羟乙基)-2-[3-羟基-2-(羟基苯甲基)-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酰胺

无色结晶: m.p.: 177-179°C

实施例96: 1-乙基-2-[(4-氟苯基)羟基甲基]-3-羟基-1H-吡啶-4-酮

无色结晶, m.p.: 206-209°C。

实施例97: 1-乙基-2-(4-氟苄基)-3-羟基-1H-吡啶-4-酮

无色结晶, m.p.: 170-175°C

实施例98: [2-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶-1-基]乙酸甲酯

无色结晶: m.p.: 208-212°C

实施例99: 3-羟基-2-(羟基对甲苯基甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮

实施例100: 3-羟基-1-甲基-2-(4-甲基苄基)-1H-吡啶-4-酮

实施例101: 2-[(4-氟苯基)羟基甲基]-3-羟基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮

实施例102: 2-(4-氟苄基)-3-羟基-1-甲基-1H-吡啶-4-酮

实施例A至D: 药物组合物

下文中, 术语"活性组分"应理解为指游离状态形式或药学上可接受的盐形式的式1化合物, 特别是在上述实施例任一种中称为产物的化合物。

实施例A: 片剂, 每片含 200mg活性成分, 可按下述方法制备:

组合物(10000片)

活性成分	2000.0g
乳糖	500.0g
马铃薯淀粉	352.0g
明胶	8.0g
滑石粉	60.0g
硬脂酸镁	10.0g
二氧化硅(高分散)	20.0g

乙醇

适量

将活性组分与乳糖和292g马铃薯淀粉一起混合，用明胶的乙醇溶液湿润该混合物并通过筛造粒。干燥后，将剩余的马铃薯淀粉、硬脂酸镁、滑石粉和二氧化硅混入并将该混合物加压以形成片，每片重295.0mg，含200mg活性成分；如果需要，该片上可有分痕以更好地适应剂量要求。

实施例B：薄膜包衣片，每片含 400mg 活性成分，可按下述方法制备：

组合物(1000片)

活性成分	400.0g
乳糖	100.0g
玉米淀粉	70.0g
滑石粉	8.5g
硬脂酸钙	1.5g
羟丙基甲基纤维素	2.36g
虫胶	0.64g
水	适量
二氯甲烷	适量

将活性成分，乳糖和40g玉米淀粉一起混合，用15g玉米淀粉和水制成的糊将其湿润(加热下)，并造粒。干燥该颗粒，加入剩余的玉米淀粉、滑石粉和硬脂酸钙并与颗粒混合。将该混合物压制成片，然后用羟丙基甲基纤维素和虫胶的二氯甲烷溶液进行薄膜包衣；薄膜包衣片的最终重量：583mg。

实施例C：含500mg 活性成分硬质胶囊可例如按下述方法制备：

组合物(1000胶囊)：

活性成分	500.0g
乳糖	250.0g
微晶纤维素	30.0g
十二烷基硫酸钠	2.0g
硬脂酸镁	8.0g

经过0.2mm筛目的筛向冷冻干燥的活性组分中加十二烷基硫酸钠。将两种组分紧密混合。然后经过0.6mm筛目的筛加入乳糖，然后经过0.9mm筛目的筛加入微晶纤维素。将该混合物再紧密混合10分钟。最后经过0.8mm筛目的筛加入硬脂酸镁。再搅拌3分钟后，将所得混合物以790mg 为一份装填入合适大小的硬质明胶囊中。

实施例D：含300mg活性成分的口服可混悬粉末可例如按下述方法制备：

组合物(1剂量)：

活性成分	300mg
羟丙基纤维素 (Klucel HF)	50mg
酒石酸	100mg
十二烷基硫酸钠	100mg

经过0.2mm筛目的筛将十二烷基硫酸钠加入冷冻干燥的活性成分。将两种组分紧密混合。然后经过0.9mm筛目的筛将微晶纤维素加入。然后将该混合物再紧密混合10分钟。最后，经过0.8mm筛目的筛加入酒石酸。再混合3分钟后，将混合物装入容积至少为10ml的容器。为使用，用水将混合物兑成10ml并剧烈摇动。