



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110214139 B

(45) 授权公告日 2022.08.23

(21) 申请号 201780072928.2

(22) 申请日 2017.11.24

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110214139 A

(43) 申请公布日 2019.09.06

(30) 优先权数据  
2016-228897 2016.11.25 JP(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.05.24(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/JP2017/042239 2017.11.24(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/097254 JA 2018.05.31(73) 专利权人 日本烟草产业株式会社  
地址 日本东京都

(72) 发明人 下间文人 山口峻 佐川胜一

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001  
专利代理师 郭慧 黄希贵

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(56) 对比文件

EP 3305293 A1, 2018.04.11

US 2018327365 A1, 2018.11.15

CN 102471337 A, 2012.05.23

Craig Donald.《An efficient synthesis of 2-alkylpyridines using an alkylation/double decarboxylation strategy》.《Tetrahedron Letters》.2012,第53卷(第30期),第3852-3856页.

Colbon, Paul J. J..《A general and efficient route to 6-methyl-pyrazin-2-yl-amines: Alkylation of 2,6-dichloropyrazine via malonate derivatives》.《JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY》.第1451-1456, 2008, 第45卷(第5期),

审查员 刘海清

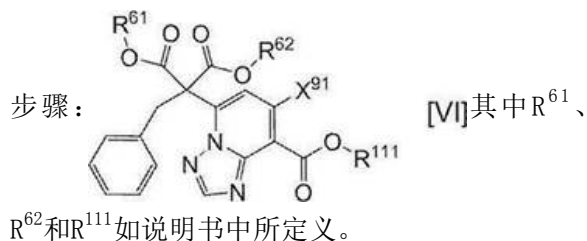
权利要求书5页 说明书29页 附图3页

## (54) 发明名称

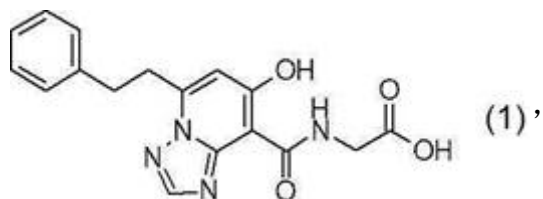
用于生产三唑并吡啶化合物的方法

## (57) 摘要

本发明涉及用于生产具有PHD抑制作用且可用于治疗或预防由EPO等的产生减少引起的疾病的三唑并吡啶化合物或其盐的新型方法。本发明提供了用于生产2-([7-羟基-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]羰基)氨基乙酸的方法,其包括使化合物[VI]或其盐反应的

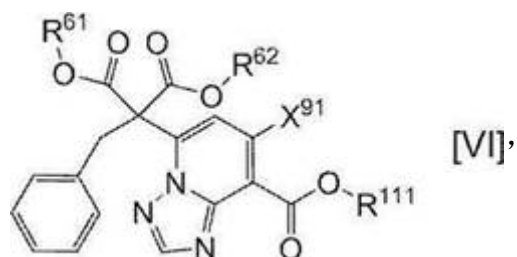


1. 用于生产化合物 (1) 或其药学上可接受的盐的方法:

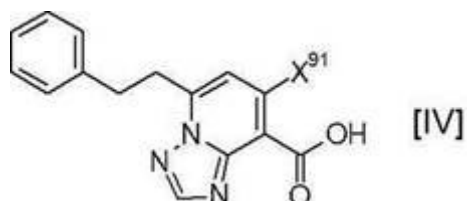


所述方法包括:

将化合物 [VI] 或其盐水解且然后脱羧以得到化合物 [IV] 或其盐的步骤:

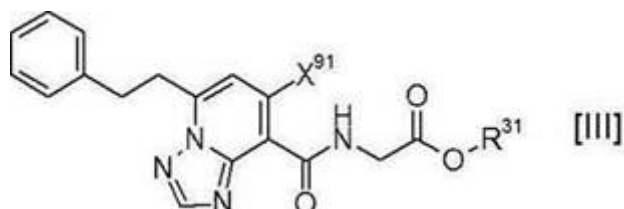


其中  $R^{61}$ 、 $R^{62}$  和  $R^{111}$  各自独立地是选自  $C_{1-6}$  烷基和苄基的羧基-保护基团, 且  $X^{91}$  是选自卤素、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基和三氟乙酰氧基的离去基团;



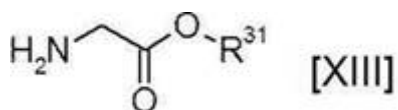
其中  $X^{91}$  如上所定义,

使化合物 [IV] 或其盐与甘氨酸衍生物反应以得到化合物 [III] 或其盐的步骤:



其中  $R^{31}$  是选自  $C_{1-6}$  烷基和苄基的羧基-保护基团且  $X^{91}$  如上所定义,

其中所述甘氨酸衍生物是甘氨酸衍生物 [XIII] 或其盐:



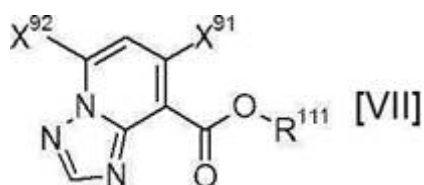
其中  $R^{31}$  如上所定义,

使化合物 [III] 或其盐与碱反应以得到化合物 (1) 的盐的步骤, 和

使所述化合物 (1) 的盐与酸反应以得到化合物 (1) 的步骤。

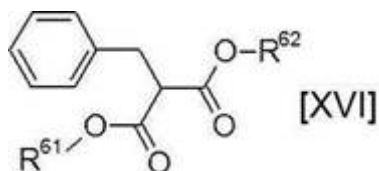
2. 根据权利要求 1 所述的生产方法, 其进一步包括:

使化合物 [VII] 或其盐与苄基丙二酸衍生物反应以得到化合物 [VI] 或其盐的步骤:



其中 $X^{92}$ 是选自卤素、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基和三氟乙酰氧基的离去基团且 $X^{91}$ 和 $R^{111}$ 如上所定义，

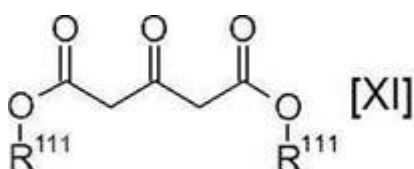
其中所述苄基丙二酸衍生物是苄基丙二酸衍生物[XVI]：



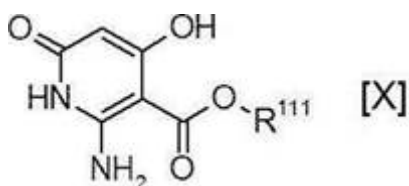
其中 $R^{61}$ 和 $R^{62}$ 各自独立地如上所定义。

3. 根据权利要求2所述的生产方法，其进一步包括：

使化合物[XI]与氰胺或其盐反应以得到化合物[X]或其盐的步骤：

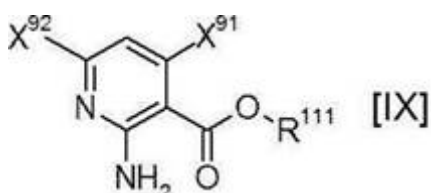


其中 $R^{111}$ 如上所定义并且可以是相同或不同的，



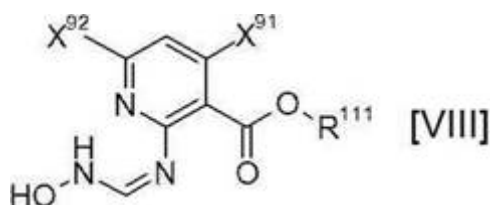
其中 $R^{111}$ 如上所定义，

将化合物[X]或其盐的羟基转化为离去基团以得到化合物[IX]或其盐的步骤：



其中 $X^{91}$ 、 $X^{92}$ 和 $R^{111}$ 如上所定义，

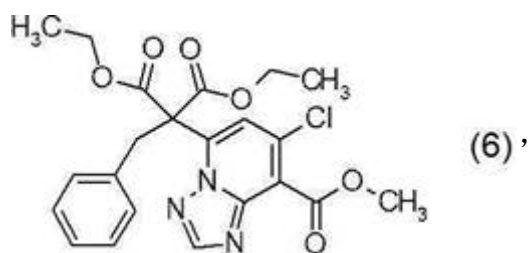
使化合物[IX]或其盐与N,N-二甲基甲酰胺缩二烷醇、羟胺或其盐依次反应以得到化合物[VIII]或其盐的步骤：



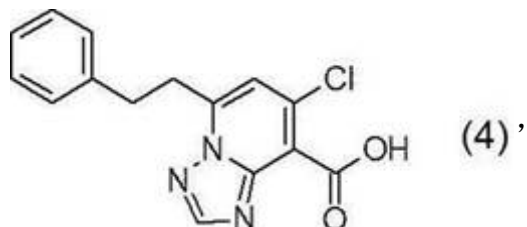
其中 $X^{91}$ 、 $X^{92}$ 和 $R^{111}$ 如上所定义，和

使化合物[VIII]或其盐经受脱水反应以得到化合物[VII]或其盐的步骤。

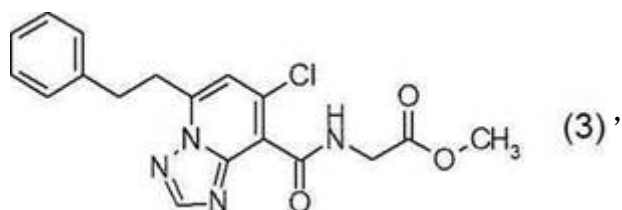
4. 根据权利要求1所述的生产方法，其中化合物[VI]或其盐是化合物(6)或其盐：



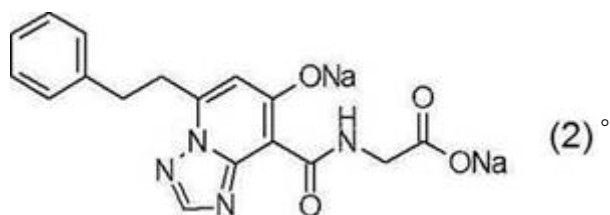
化合物[IV]或其盐是化合物(4)或其盐:



化合物[III]或其盐是化合物(3)或其盐:

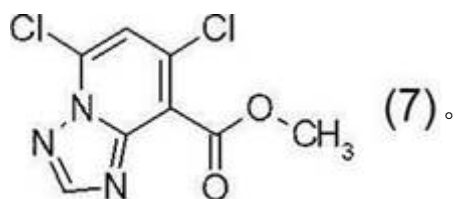


且所述化合物(1)的盐是化合物(2):



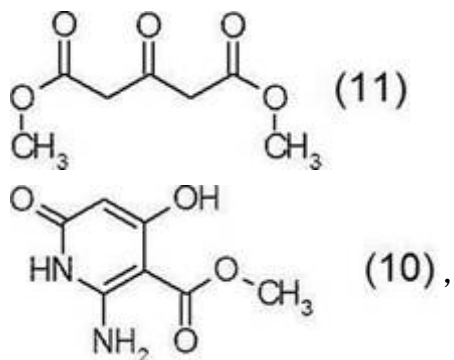
5. 根据权利要求4所述的生产方法,其进一步包括:

使化合物(7)或其盐与苄基丙二酸衍生物反应以得到化合物(6)或其盐的步骤:

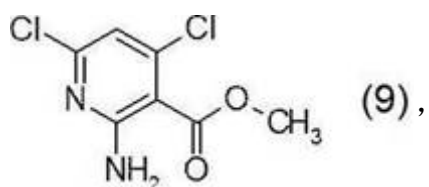


6. 根据权利要求5所述的生产方法,其进一步包括:

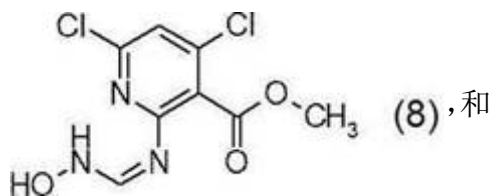
使化合物(11)与氰胺或其盐反应以得到化合物(10)或其盐的步骤:



将化合物(10)或其盐的羟基氯化以得到化合物(9)或其盐的步骤:

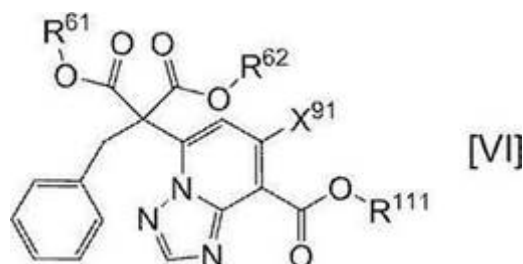


使化合物 (9) 或其盐与羟胺或其盐反应以得到化合物 (8) 或其盐的步骤:



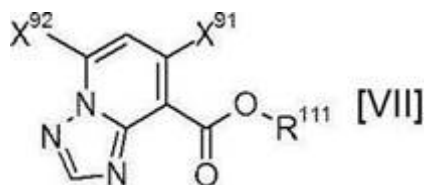
使化合物 (8) 或其盐经受脱水反应以得到化合物 (7) 或其盐的步骤。

7. 用于生产化合物 [VI] 或其盐的方法:



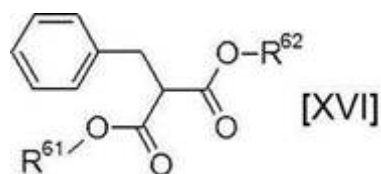
其中  $R^{61}$  和  $R^{62}$  各自独立地是选自  $C_{1-6}$  烷基和苄基的羧基-保护基团,  $X^{91}$  是选自卤素、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基和三氟乙酰氧基的离去基团, 且  $R^{111}$  是选自  $C_{1-6}$  烷基和苄基的羧基-保护基团, 所述方法包括:

使化合物 [VII] 或其盐与苄基丙二酸衍生物反应以得到化合物 [VI] 或其盐的步骤:



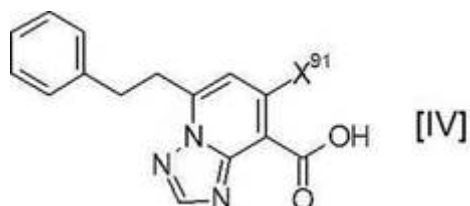
其中  $X^{92}$  是选自卤素、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基和三氟乙酰氧基的离去基团且  $X^{91}$  和  $R^{111}$  如上所定义,

其中所述苄基丙二酸衍生物是苄基丙二酸衍生物 [XVI]:



其中  $R^{61}$  和  $R^{62}$  各自独立地如上所定义。

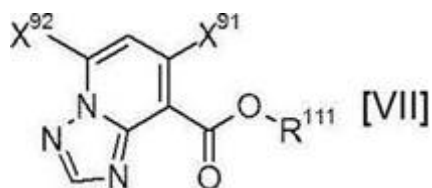
8. 用于生产化合物 [IV] 或其盐的方法:



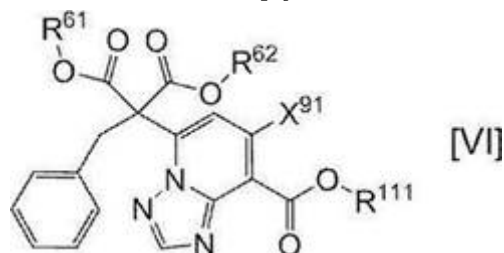
其中  $X^{91}$  是选自卤素、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基和三氟乙酰氧基的

离去基团,所述方法包括:

使化合物[VII]或其盐与苄基丙二酸衍生物反应以得到化合物[VI]或其盐的步骤:

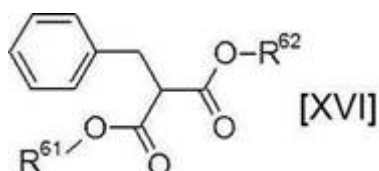


其中X<sup>92</sup>是选自卤素、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基和三氟乙酰氧基的离去基团,R<sup>111</sup>是选自C<sub>1-6</sub>烷基和苄基的羧基-保护基团且X<sup>91</sup>如上所定义,



其中R<sup>61</sup>和R<sup>62</sup>各自独立地是选自C<sub>1-6</sub>烷基和苄基的羧基-保护基团且X<sup>91</sup>和R<sup>111</sup>如上所定义,

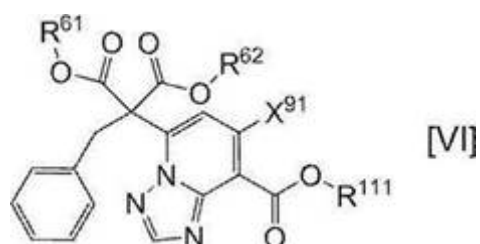
其中所述苄基丙二酸衍生物是苄基丙二酸衍生物[XVI]:



其中R<sup>61</sup>和R<sup>62</sup>各自独立地如上所定义,和

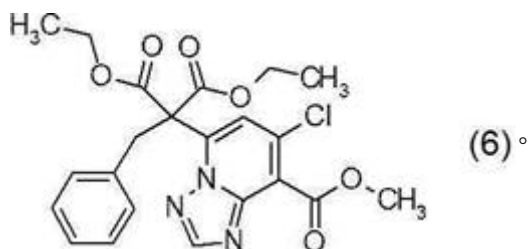
将化合物[VI]或其盐水解且然后脱羧以得到化合物[IV]或其盐的步骤。

9. 化合物[VI]或其盐:



其中R<sup>61</sup>、R<sup>62</sup>和R<sup>111</sup>各自独立地是选自C<sub>1-6</sub>烷基和苄基的羧基-保护基团且X<sup>91</sup>是选自卤素、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基和三氟乙酰氧基的离去基团。

10. 根据权利要求9所述的化合物[VI]或其盐,其特征在于,其中化合物[VI]或其盐是化合物(6)或其盐:



## 用于生产三唑并吡啶化合物的方法

[0001] [技术领域]

[0002] 本发明涉及用于生产可用作脯氨酰羟化酶 (PHD) 的抑制剂的三唑并吡啶化合物或其盐的新型方法及其中间体。

[0003] [背景技术]

[0004] 专利文献1描述了可用作PHD抑制剂的化合物及其生产方法。

[0005] [文献列表]

[0006] [专利文献]

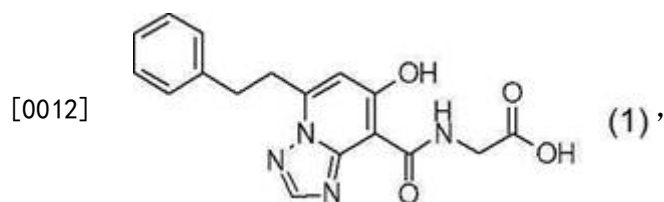
[0007] 专利文献1:WO 2011/007856。

[0008] [发明概述]

[0009] 本发明的目的是提供用于生产可用于治疗或预防由促红细胞生成素 (EPO) 等的产生减少引起的疾病的三唑并吡啶化合物或其盐的新型方法。

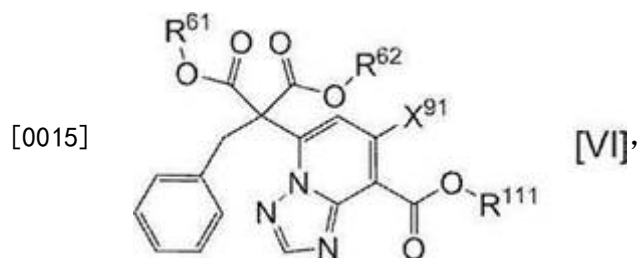
[0010] 本发明的一个实施方案如以下[1]至[10]中所示。

[0011] [1] 用于生产2-({[7-羟基-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]羰基}氨基)乙酸(化合物(1))或其药学上可接受的盐的方法:

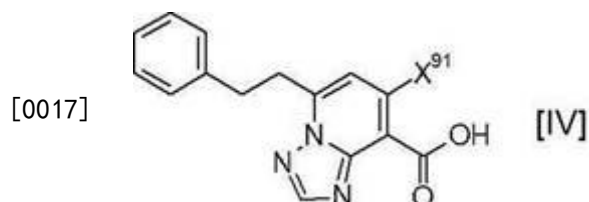


[0013] 所述方法包括:

[0014] 将化合物[VI]或其盐水解且然后脱羧以得到化合物[IV]或其盐的步骤:



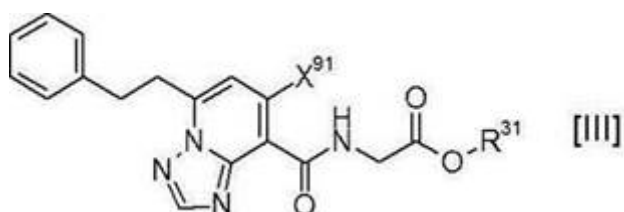
[0016] 其中 $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 和 $R^{111}$ 各自独立地是羧基-保护基团且 $X^{91}$ 是离去基团;



[0018] 其中 $X^{91}$ 如上所定义,

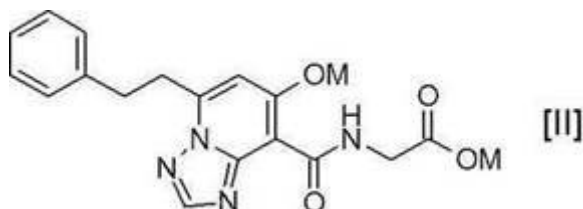
[0019] 使化合物[IV]或其盐与甘氨酸衍生物反应以得到化合物[III]或其盐的步骤:

[0020]

[0021] 其中R<sup>31</sup>是羧基-保护基团且X<sup>91</sup>如上所定义,

[0022] 使化合物[III]或其盐与碱反应以得到化合物[II]的步骤:

[0023]



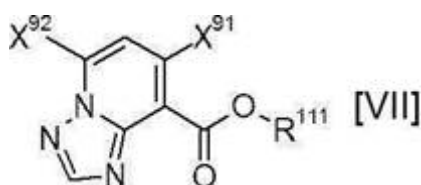
[0024] 其中每个M是相同的并且是与羟基和羧基形成盐(化合物(1)的盐)的金属种类,和

[0025] 使化合物[II](所述化合物(1)的盐)与酸反应以得到化合物(1)的步骤。

[0026] [2] [1]的生产方法,其进一步包括:

[0027] 使化合物[VII]或其盐与苄基丙二酸衍生物反应以得到化合物[VI]或其盐的步骤:

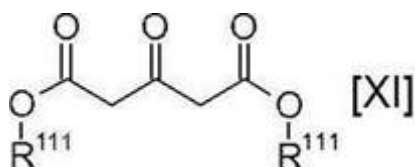
[0028]

[0029] 其中X<sup>92</sup>是离去基团且X<sup>91</sup>和R<sup>111</sup>如上所定义。

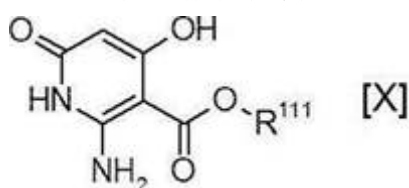
[0030] [3] [2]的生产方法,其进一步包括:

[0031] 使化合物[XI]与氰胺或其盐反应以得到化合物[X]或其盐的步骤:

[0032]

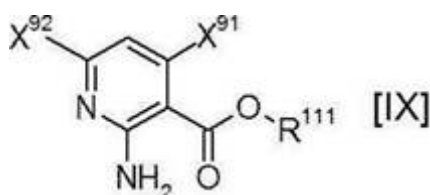
[0033] 其中R<sup>111</sup>如上所定义并且可以是相同或不同的,

[0034]

[0035] 其中R<sup>111</sup>如上所定义,

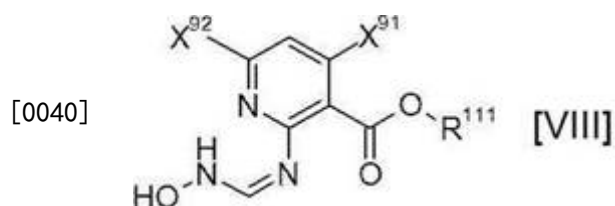
[0036] 将化合物[X]或其盐的羟基转化为离去基团以得到化合物[IX]或其盐的步骤:

[0037]

[0038] 其中X<sup>91</sup>、X<sup>92</sup>和R<sup>111</sup>如上所定义,



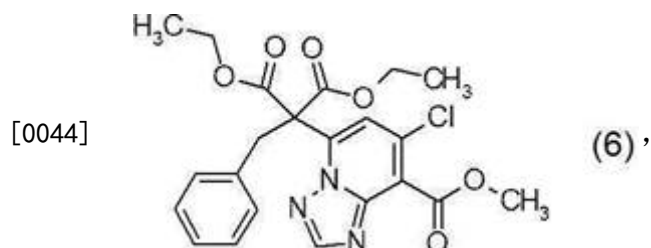
[0039] 使化合物[IX]或其盐与N,N-二甲基甲酰胺缩二烷醇、羟胺或其盐依次反应以得到化合物[VIII]或其盐的步骤:



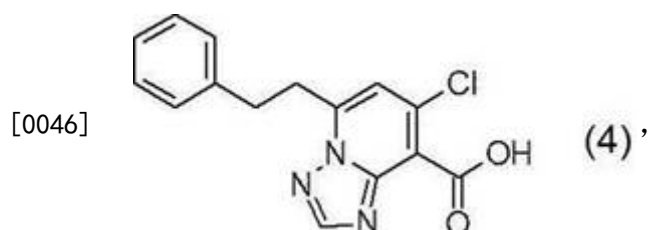
[0041] 其中X<sup>91</sup>、X<sup>92</sup>和R<sup>111</sup>如上所定义,和

[0042] 使化合物[VIII]或其盐经受脱水反应以得到化合物[VII]或其盐的步骤。

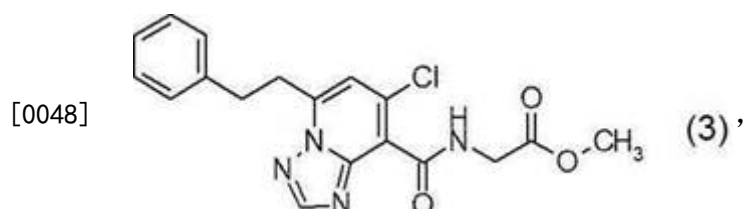
[0043] [4] [1]的生产方法,其中化合物[VI]或其盐是化合物(6)或其盐:



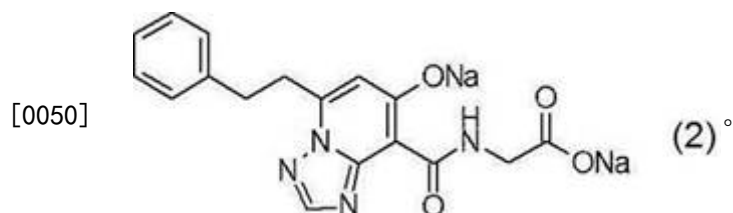
[0045] 化合物[IV]或其盐是化合物(4)或其盐:



[0047] 化合物[III]或其盐是化合物(3)或其盐:

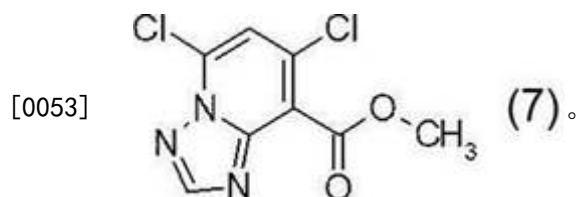


[0049] 且化合物[II] (所述化合物(1)的盐) 是化合物(2):



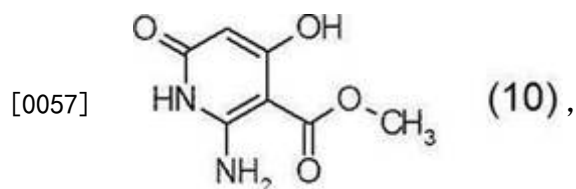
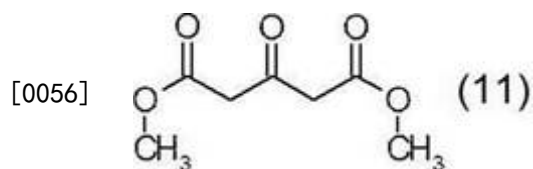
[0051] [5] [4]的生产方法,其进一步包括:

[0052] 使化合物(7)或其盐与苄基丙二酸衍生物反应以得到化合物(6)或其盐的步骤:

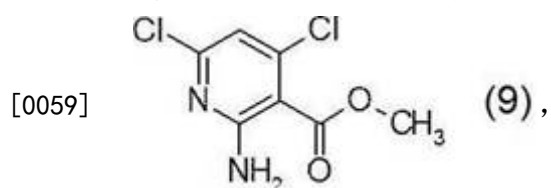


[0054] [6] [5]的生产方法,其进一步包括:

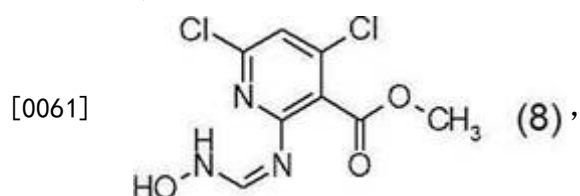
[0055] 使化合物(11)与氰胺或其盐反应以得到化合物(10)或其盐的步骤:



[0058] 将化合物(10)或其盐的羟基氯化以得到化合物(9)或其盐的步骤:



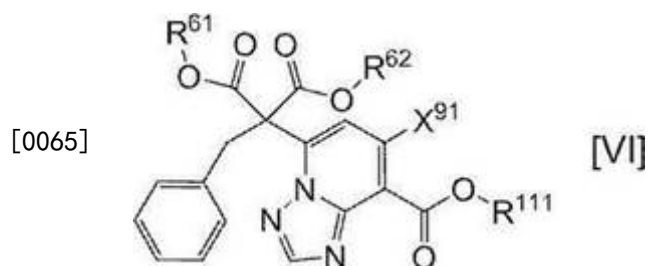
[0060] 使化合物(9)或其盐与羟胺或其盐反应以得到化合物(8)或其盐的步骤:



[0062] 和

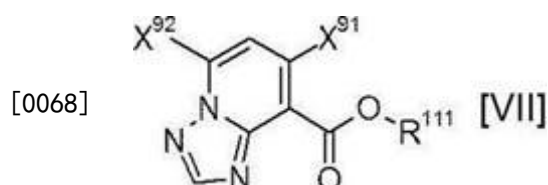
[0063] 使化合物(8)或其盐经受脱水反应以得到化合物(7)或其盐的步骤。

[0064] [7]用于生产化合物[VI]或其盐的方法:



[0066] 其中 $R^{61}$ 和 $R^{62}$ 各自独立地是羧基-保护基团, $X^{91}$ 是离去基团且 $R^{111}$ 是羧基-保护基团,所述方法包括:

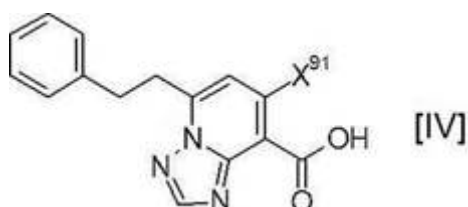
[0067] 使化合物[VII]或其盐与苄基丙二酸衍生物反应以得到化合物[VI]或其盐的步骤:



[0069] 其中 $X^{92}$ 是离去基团且 $X^{91}$ 和 $R^{111}$ 如上所定义。

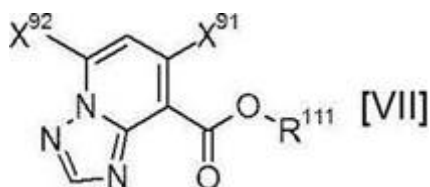
[0070] [8]用于生产化合物[IV]或其盐的方法:

[0071]

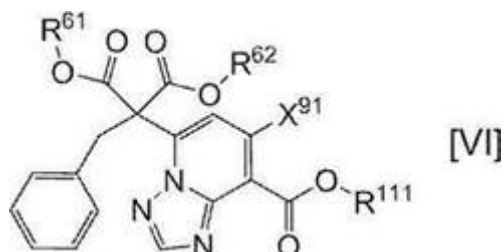
[0072] 其中 $X^{91}$ 是离去基团,所述方法包括:

[0073] 使化合物[VII]或其盐与苄基丙二酸衍生物反应以得到化合物[VI]或其盐的步骤:

[0074]

[0075] 其中 $X^{92}$ 是离去基团, $R^{111}$ 是羧基-保护基团且 $X^{91}$ 如上所定义,

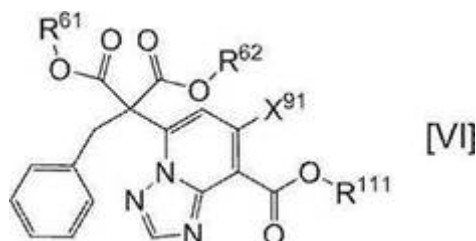
[0076]

[0077] 其中 $R^{61}$ 和 $R^{62}$ 各自独立地是羧基-保护基团且 $X^{91}$ 和 $R^{111}$ 如上所定义,和

[0078] 将化合物[VI]或其盐水解且然后脱羧以得到化合物[IV]或其盐的步骤。

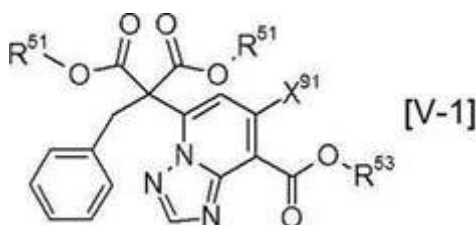
[0079] [9]化合物[VI]或其盐:

[0080]

[0081] 其中 $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 和 $R^{111}$ 各自独立地是羧基-保护基团且 $X^{91}$ 是离去基团。

[0082] [10]化合物[V-1]:

[0083]

[0084] 其中 $R^{51}$ 和 $R^{53}$ 各自独立地是氢原子或与羧基形成盐的金属种类, $R^{51}$ 可以是相同或不同的且 $X^{91}$ 是离去基团。

[0085] [发明效果]

[0086] 根据本发明的生产方法,具有PHD抑制作用并且可用于治疗或预防由EP0产生减少引起的疾病的三唑并吡啶化合物可以通过简单操作经由容易处理的化合物以高产率生产。该方法还可以提供用于合成三唑并吡啶化合物的新型中间体。

[0087] [附图简述]

[0088] 图1显示实施例1的步骤4中合成的化合物(7)的晶体的粉末X-射线衍射图。

[0089] 图2显示实施例1的步骤4中合成的化合物(7)的盐酸盐的晶体的粉末X-射线衍射图。

[0090] 图3显示实施例1的步骤6中合成的化合物(4)的晶体I的粉末X-射线衍射图。

[0091] 图4显示实施例1的步骤6中合成的化合物(4)的晶体II的粉末X-射线衍射图。

[0092] 图5显示实施例1的步骤6中合成的化合物(4)的钠盐的晶体的粉末X-射线衍射图。

[0093] 图6显示实施例1的步骤6中合成的化合物(4)的盐酸盐的晶体的粉末X-射线衍射图。

[0094] [实施方案的描述]

[0095] 本说明书中的术语的定义如下。

[0096] “卤素”是例如氟、氯、溴、碘等。氯或溴是优选的，且氯是特别优选的。

[0097] “C<sub>1-6</sub>烷基”是具有1至6个碳原子的直链或支链烷基，优选具有1至4个碳原子的直链或支链烷基。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、1-乙基丙基、新戊基、己基、2-乙基丁基、3,3-二甲基丁基等。甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基是优选的，且甲基或乙基是特别优选的。

[0098] “离去基团”是指通常用于有机化学技术领域中的离去基团，且包括例如卤素、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、三氟乙酰氧基等。

[0099] 关于化合物[III]、[IV]、[V-1]、[V-2]、[V-3]、[V-4]、[VI]、[VII]、[VIII]和[IX]中的X<sup>91</sup>的离去基团或化合物[VII]、[VIII]和[IX]中的X<sup>92</sup>的离去基团，卤素是优选的，且氯是特别优选的。

[0100] “与羟基和羧基形成盐的相同金属种类”可以是任何金属原子，只要其可以通过中和反应与羟基（特别是与芳环键合的羟基）和羧基形成盐，并且包括例如锂、钠、钾、钙、镁等。

[0101] 关于与羟基和羧基形成盐的相同金属种类，对于化合物[II]中的M，钠是优选的。

[0102] “与羧基形成盐的金属种类”可以是任何金属原子，只要其可以通过中和反应与羧基形成盐，并且包括例如锂、钠、钾、钙、镁等。

[0103] 关于与羧基形成盐的金属种类，对于化合物[V-1]和[V-2]中的R<sup>51</sup>或R<sup>53</sup>，钠是优选的。

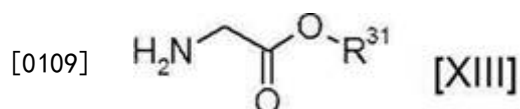
[0104] “羧基-保护基团”是有机化学技术领域通常用于替代氢原子以保护羧基免于其高反应性的取代基。“羧基-保护基团”的代表性实例包括Wiley-Interscience 2007 “Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版” (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); Thieme 2004 “Protecting Groups 第3版” (P.J. Kocienski) 等中描述的基团。“羧基-保护基团”包括例如C<sub>1-6</sub>烷基、苄基等。

[0105] 关于羧基-保护基团，对于化合物[III]中的R<sup>31</sup>，甲基是优选的。

[0106] 关于羧基-保护基团，对于化合物[VI]中的R<sup>61</sup>或R<sup>62</sup>，乙基是优选的。

[0107] 关于羧基-保护基团，对于化合物[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[X]和[XI]中的R<sup>111</sup>，甲基是优选的。

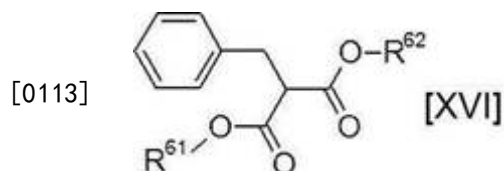
[0108] “甘氨酸衍生物”是甘氨酸衍生物[XIII]或其盐：



[0110] 其中 $R^{31}$ 是羧基-保护基团。

[0111] 关于羧基-保护基团,对于甘氨酸衍生物[XIII]中的 $R^{31}$ ,甲基是优选的,这与化合物[III]中相同。

[0112] “苄基丙二酸衍生物”是苄基丙二酸衍生物[XVI]:



[0114] 其中 $R^{61}$ 和 $R^{62}$ 各自独立地是羧基-保护基团。

[0115] 关于羧基-保护基团,对于苄基丙二酸衍生物[XVI]中的 $R^{61}$ 或 $R^{62}$ ,乙基是优选的,这与化合物[VI]中相同。

[0116] 化合物的“药学上可接受的盐”可以是任何盐,只要其与本发明的化合物形成无毒的盐,并且包括例如与无机酸的盐,与有机酸的盐,与无机碱的盐,与有机碱的盐,与氨基酸的盐等。

[0117] 与无机酸的盐的实例包括与盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、氢溴酸等的盐。

[0118] 与有机酸的盐的实例包括与草酸、马来酸、柠檬酸、富马酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、酒石酸、乙酸、三氟乙酸、葡糖酸、抗坏血酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等的盐。

[0119] 与无机碱的盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐等。

[0120] 与有机碱的盐的实例包括与甲胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、三(羟甲基)甲胺、二环己胺、N,N'-二苄基乙二胺、胍、吡啶、甲基吡啶、胆碱、辛可宁、葡甲胺等的盐。

[0121] 与氨基酸的盐的实例包括与赖氨酸、精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等的盐。

[0122] 化合物的“盐”可以是任何盐,只要其与本发明的化合物形成盐,并且包括例如与无机酸的盐,与有机酸的盐,与无机碱的盐,与有机碱的盐,与氨基酸的盐等。

[0123] 与无机酸的盐的实例包括与盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、氢溴酸等的盐。

[0124] 与有机酸的盐的实例包括与草酸、马来酸、柠檬酸、富马酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、酒石酸、乙酸、三氟乙酸、葡糖酸、抗坏血酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等的盐。

[0125] 与无机碱的盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐等。

[0126] 与有机碱的盐的实例包括与甲胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、三(羟甲基)甲胺、二环己胺、N,N'-二苄基乙二胺、胍、吡啶、甲基吡啶、胆碱、辛可宁、葡甲胺等的盐。

[0127] 与氨基酸的盐的实例包括与赖氨酸、精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等的盐。

[0128] 关于化合物[IV]的盐,钠盐或盐酸盐是优选的。

[0129] 关于化合物[VII]的盐,盐酸盐是优选的。

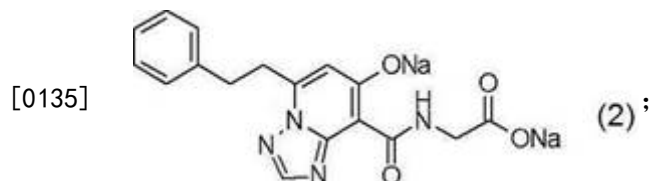
[0130] 关于要与化合物[IX]或其盐反应以获得化合物[VIII]或其盐的羟胺的盐,盐酸盐是优选的。

[0131] 关于甘氨酸衍生物[XIII]的盐,盐酸盐是优选的。

[0132] 本说明书中公开的化合物、其盐或其药学上可接受的盐可以作为溶剂化物存在。“溶剂化物”是指本说明书中公开的与溶剂分子配位的化合物、其盐或其药学上可接受的盐,并且还包括水合物。溶剂化物优选为药学上可接受的溶剂化物,并且包括例如本说明书中公开的化合物、其盐或其药学上可接受的盐的水合物、乙醇溶剂化物、二甲亚砜-溶剂化物等。具体实例包括本说明书中公开的化合物的半水合物、一水合物、二水合物或单(乙醇)溶剂化物或本说明书中描述的化合物的二钠盐的一水合物等。

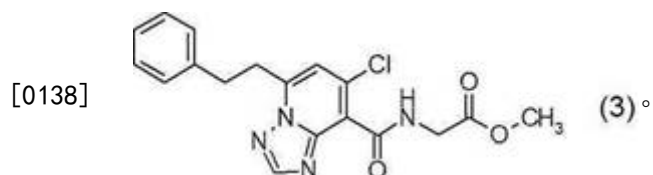
[0133] 溶剂化物可以根据常规方法产生。

[0134] 关于要与酸反应以获得化合物[I]的化合物(1)与碱的盐(化合物[II]),化合物(2)是优选的:

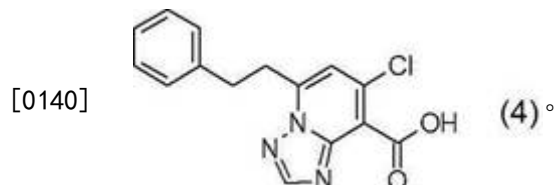


[0136] 或者,化合物(2)也可以是其溶剂化物。关于化合物(2)的溶剂化物,化合物(2)的水合物是优选的,且化合物(2)的一水合物是特别优选的。

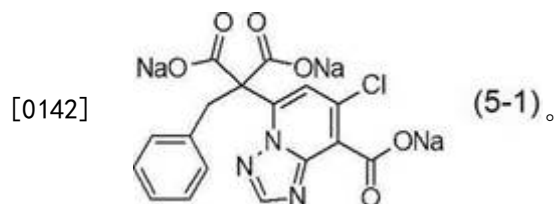
[0137] 关于化合物[III]或其与酸的盐,化合物(3)或其与酸的盐是优选的,且化合物(3)是特别优选的:



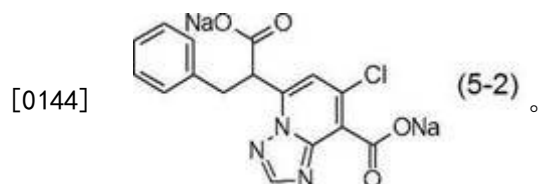
[0139] 关于化合物[IV]或其与酸或碱的盐,化合物(4)或其与酸或碱的盐是优选的,且化合物(4)是特别优选的:



[0141] 关于化合物[V-1],化合物(5-1)是优选的:

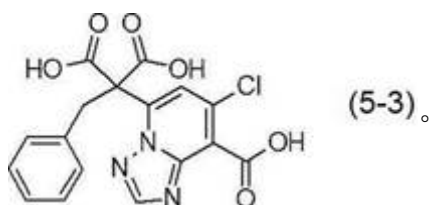


[0143] 关于化合物[V-2],化合物(5-2)是优选的:



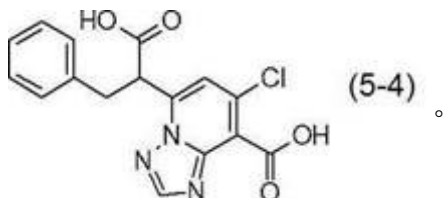
[0145] 关于化合物[V-3],化合物(5-3)是优选的:

[0146]



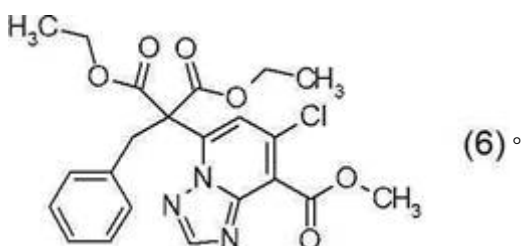
[0147] 关于化合物[V-4], 化合物(5-4)是优选的:

[0148]



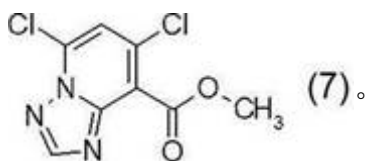
[0149] 关于化合物[VI]或其与酸的盐, 化合物(6)或其与酸的盐是优选的, 且化合物(6)是特别优选的:

[0150]



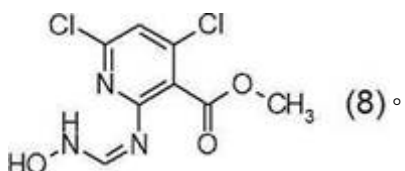
[0151] 关于化合物[VII]或其与酸的盐, 化合物(7)或其与酸的盐是优选的, 且化合物(7)是特别优选的:

[0152]



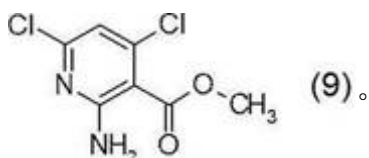
[0153] 关于化合物[VIII]或其与酸的盐, 化合物(8)或其与酸的盐是优选的, 且化合物(8)是特别优选的:

[0154]



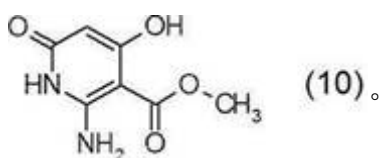
[0155] 关于化合物[IX]或其与酸的盐, 化合物(9)或其与酸的盐是优选的, 且化合物(9)是特别优选的:

[0156]

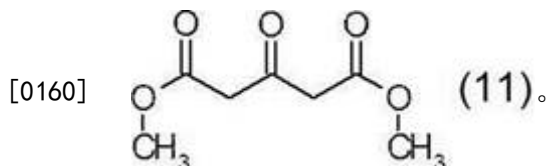


[0157] 关于化合物[X]或其与酸的盐, 化合物(10)或其与酸的盐是优选的, 且化合物(10)是特别优选的:

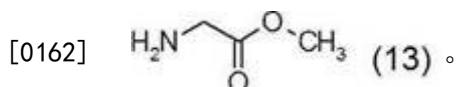
[0158]



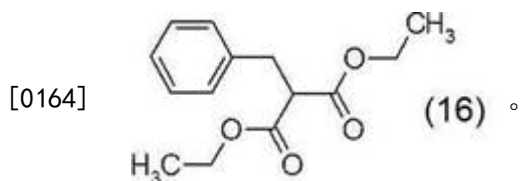
[0159] 关于化合物[XI], 化合物(11)是优选的:



[0161] 关于甘氨酸衍生物[XIII]或其盐, 甘氨酸甲酯(化合物(13))或其盐是优选的, 且甘氨酸甲酯盐酸盐是特别优选的:



[0163] 关于苄基丙二酸衍生物[XVI], 苄基丙二酸二乙酯(化合物(16))是优选的:



[0165] 本说明书中公开的化合物可以作为互变异构体存在; 并且在这种情况下, 本发明的化合物可以作为每种互变异构体或互变异构体的混合物存在。

[0166] 本说明书中公开的化合物可以具有一个或多个不对称碳; 并且在这种情况下, 本说明书中公开的化合物可以作为单一对映异构体、单一非对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物存在。

[0167] 本说明书中公开的化合物可以同时含有产生上述异构体的多种结构特征。本说明书中公开的化合物可以以任何比率含有上述异构体。

[0168] 在不存在其他参考诸如注释等的情况下, 本说明书中所示的未指定其立体化学的式、化学结构和化合物名称涵盖可能存在的所有上述异构体。

[0169] 可以通过常规方法诸如色谱法、结晶等将非对映异构体混合物分离成每种非对映异构体。此外, 每种非对映异构体也可以通过使用立体化学单一的起始材料或通过使用立体选择性反应的合成方法制备。

[0170] 可以通过本领域众所周知的方法将对映异构体混合物分离成每种单一的对映异构体。

[0171] 例如, 对映异构体混合物可以与被称为手性助剂的基本上纯的对映异构体反应以形成非对映异构体混合物, 该混合物然后通过标准方法诸如分级结晶或色谱法分离成具有提高的异构体比率的非对映异构体或基本上纯的单一非对映异构体。可以通过裂解反应从分离的非对映异构体除去添加的手性助剂, 以得到所需的对映异构体。

[0172] 此外, 化合物的对映异构体混合物也可以通过色谱法使用本领域众所周知的手性固相直接分离。

[0173] 或者, 化合物的对映异构体之一也可以通过使用基本上纯的光学活性起始材料或通过使用前手性中间体和手性助剂或不对称催化剂的立体选择性合成(不对称诱导)获得。

[0174] 可以基于所得结晶产物或中间体的X-射线晶体分析来确定绝对空间构型; 并且在这种情况下, 必要时可以使用具有已知空间构型的不对称中心的试剂衍生的所得结晶产物或中间体。



[0175] X-射线晶体分析方法包括通过粉末X-射线衍射方法的晶体分析。

[0176] 由于用于测量、样品制备、数据分析方法等的仪器,通过上述分析方法获得的光谱的峰不可避免地含有某些测量误差。

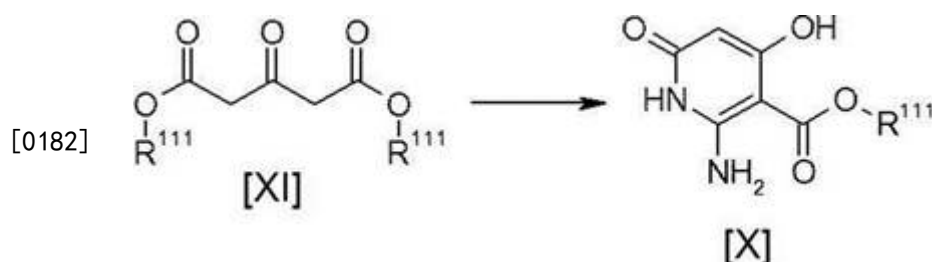
[0177] 因此,本说明书中公开的晶体的X-射线衍射测量值含有获得的衍射角 $2\theta$ 的误差 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0178] 以下具体描述本发明的生产方法。

[0179] 在每个步骤中,可以根据通常采用的方法进行反应后处理。可以通过适当选择常规方法诸如蒸馏、结晶、重结晶、柱色谱法、制备型HPLC、浆液洗涤等或组合使用这些方法来纯化所得产物。也可以在不进行分离或纯化的情况下进行下一步骤。每个步骤可以在惰性气体下、例如在氮气流下进行。

[0180] 步骤1

[0181] 第1部分



[0183] 其中 $R^{111}$ 是羧基-保护基团且化合物[XI]中的 $R^{111}$ 可以是相同或不同的。

[0184] 化合物[X]或其与酸或碱的盐(优选化合物[X])通过使化合物[XI]与氰胺或其盐(优选氰胺)反应而获得。例如,反应可以通过Prezent, M.A. & Dorokhov, V.A. Russian Chemical Bulletin (2005) Vol. 54:第1343-1345页中描述的方法进行。

[0185] 反应在溶剂中在金属催化剂诸如乙酰丙酮镍(II)等存在的情况下进行。

[0186] 溶剂的实例包括己烷、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、甲苯、1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇、2-丙醇、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙腈、水或其混合物。在所述实例中,1,2-二甲氧基乙烷是优选的。

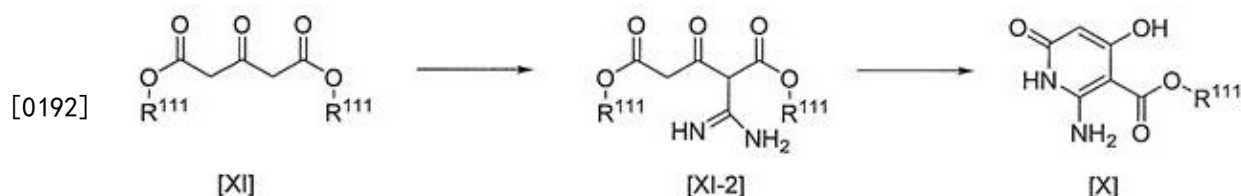
[0187] 相对于化合物[XI],氰胺或其盐以1当量至10当量、优选3当量至5当量、特别优选3当量使用。

[0188] 相对于化合物[XI],金属催化剂以0.05当量至1当量、优选0.1当量至0.3当量、特别优选0.1当量使用。

[0189] 反应温度和反应时间为 $0^\circ\text{C}$ 至溶剂的沸点,持续0.5小时至72小时,优选 $0^\circ\text{C}$ 至溶剂的沸点,持续1小时至20小时。由于反应是放热的,优选进行逐步加热以防止快速升温。

[0190] 第2部分

[0191] 如下式中所示,使化合物[XI]与氰胺或其盐(优选氰胺)反应并通过高效液相色谱法证实反应中间体化合物[XI-2]的产生,其后通过包括使化合物[XI-2]与碱反应的方法获得化合物[X]或其与酸或碱的盐(优选化合物[X])。



[0193] 与所述第1部分的方法相比,第2部分的方法可以减少相对于化合物[XI]使用的氰胺或其盐的量,并且可以增加相对于化合物[XI]获得的化合物[X]的量。

[0194] 使用化合物[XI]和氰胺或其盐(优选氰胺)在溶剂中在金属催化剂诸如乙酸镍(II)、氯化镍(II)、乙酰丙酮镍(II)等存在的情况下,进行反应以产生化合物[XI-2]。

[0195] 溶剂的实例包括己烷、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、甲苯、1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇、2-丙醇、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙腈、水或其混合物。在所述实例中,乙腈是优选的。

[0196] 相对于化合物[XI],氰胺或其盐以1当量至10当量、优选1当量至1.5当量、特别优选1.05当量添加。

[0197] 相对于化合物[XI],金属催化剂以0.05当量至1当量、优选0.05当量至0.1当量使用。

[0198] 可以添加酸诸如乙酸等作为添加剂。相对于化合物[XI],该量是0当量至0.2当量,优选0.1当量。

[0199] 反应温度和反应时间是0℃至溶剂的沸点,持续24小时至300小时。反应温度优选为20℃至35℃。

[0200] 使用化合物[XI-2]在溶剂中在碱诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、乙酸钠、乙酸钾、氨等存在的情况下,进行反应以从化合物[XI-2]生产化合物[X]。

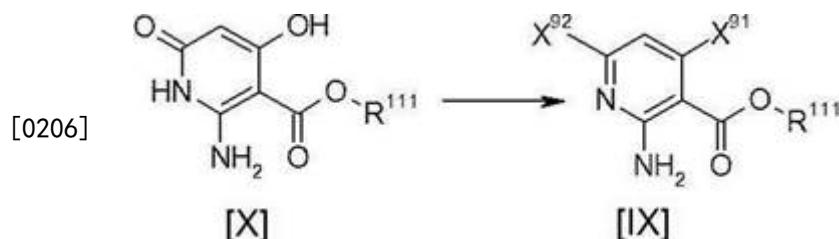
[0201] 溶剂的实例包括氯仿、二氯甲烷、甲苯、1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇、2-丙醇、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙腈、水或其混合物。在所述实例中,乙腈是优选的。

[0202] 相对于化合物[XI],碱以1当量至2.0当量、优选1当量使用。

[0203] 反应温度和反应时间是0℃至50℃,持续0.1小时至12小时,优选25℃,持续0.1小时至1小时。

[0204] 在该步骤中的反应完成之后并且在进行下一步骤的反应之前,优选分离化合物[X]或其与酸或碱的盐以主要除去杂质。

[0205] 步骤2



[0207] 其中 $X^{91}$ 和 $X^{92}$ 各自独立地是离去基团且 $R^{111}$ 是羧基-保护基团。

[0208] 化合物[IX]或其与酸的盐(优选化合物[IX])通过将化合物[X]或其与酸或碱的盐的羟基转化为离去基团而获得。根据常规方法进行反应。

[0209] 例如,当离去基团 $X^{91}$ 和 $X^{92}$ 都是氯时,化合物[X]或其与酸的盐使用氯化试剂诸如亚硫酰氯、草酰氯、三光气、五氯化磷、磷酰氯等在没有溶剂的情况下或在溶剂中进行氯化。必要时,其在碱诸如三乙胺、吡啶、4-(二甲基氨基)吡啶、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺、四甲基乙二胺等和N,N-二甲基甲酰胺(必要时)存在的情况下进行。关于氯化试剂,优选使用磷酰氯,并且在这种情况下,氯化反应优选在二异丙基乙胺存在的情况下进行。

[0210] 当在溶剂中进行反应时,溶剂的实例包括己烷、乙酸乙酯、丙酮、氯仿、二氯甲烷、甲苯、1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、2-吡咯烷酮、乙腈或其混合物。

[0211] 相对于化合物[X],氯化试剂以2当量至30当量、优选7当量至15当量、特别优选10当量使用。

[0212] 相对于化合物[X],碱以1当量至3当量、优选1.5当量至2.5当量、特别优选1.8当量使用。

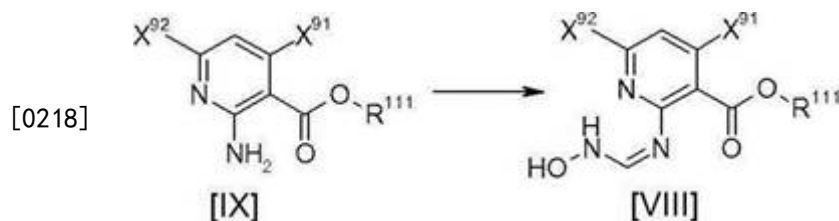
[0213] 反应温度是15℃至溶剂的沸点,优选20℃至30℃,特别优选25℃。

[0214] 反应时间是1小时至72小时,优选6小时至24小时,特别优选18小时。

[0215] 或者,化合物[X]或其与酸或碱的盐可以与对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯、三氟甲磺酰氯或其酸酐或三氟乙酰氯或其酸酐反应以产生活性酯(化合物[IX]或其与酸的盐),其中离去基团 $X^{91}$ 和 $X^{92}$ 都是对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基或三氟乙酰氧基。

[0216] 在该步骤中的反应完成之后并且在进行下一步骤的反应之前,优选分离化合物[IX]或其与酸的盐以主要除去氯化残余物诸如氯化试剂等。

[0217] 步骤3



[0219] 其中 $X^{91}$ 和 $X^{92}$ 各自独立地是离去基团且 $R^{111}$ 是羧基-保护基团。

[0220] 化合物[IX]或其与酸的盐与N,N-二甲基甲酰胺缩二乙醇(例如N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇)、羟胺或其盐(优选羟胺盐酸盐)依次反应,以得到化合物[VIII]或其与酸的盐(优选化合物[VIII])。在本说明书中,为了方便起见,将化合物[VIII](和下述化合物(8))的结构式表示为顺式。化合物[VIII](和下述化合物(8))可以以下列任一形式存在:单独的顺式、单独的反式和顺式和反式的混合物。

[0221] 通过使化合物[IX]或其与酸的盐与N,N-二甲基甲酰胺缩二乙醇在溶剂中预先反应并添加羟胺或其盐来进行反应。

[0222] 溶剂的实例包括乙酸乙酯、氯仿、甲苯、1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇、2-丙醇、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈或其混合物。在所述实例中,2-丙醇是优选的。

[0223] 相对于化合物[IX],N,N-二甲基甲酰胺缩二乙醇以1.0当量至10当量、优选1.0当量至1.5当量、特别优选1.2当量使用。

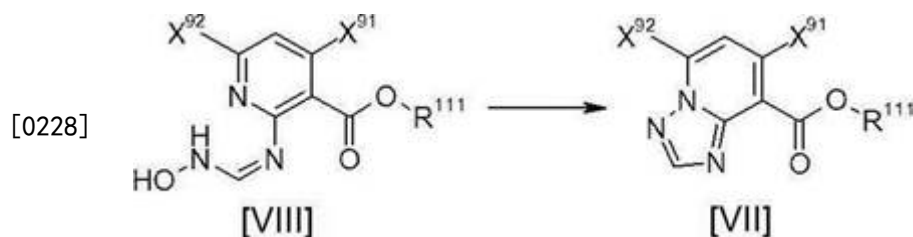
[0224] 相对于化合物[IX],羟胺或其盐以1.0当量至10当量、优选1.0当量至1.5当量、特

别优选1.2当量使用。

[0225] 当与N,N-二甲基甲酰胺缩二烷醇反应时,反应温度和反应时间是15℃至溶剂的沸点,持续0.5小时至72小时,优选60℃至70℃,持续2小时至12小时,特别优选70℃,持续3小时,且在添加羟胺或其盐之后,反应温度和反应时间是15℃至30℃,持续0.5小时至72小时,优选20℃至30℃,持续1小时至12小时,特别优选25℃,持续4小时。

[0226] 在该步骤中的反应完成之后并且在进行下一步骤的反应之前,优选分离化合物[VIII]或其与酸的盐以主要除去杂质。

[0227] 步骤4



[0229] 其中 $X^{91}$ 和 $X^{92}$ 各自独立地是离去基团且 $R^{111}$ 是羧基-保护基团。

[0230] 化合物[VII]或其与酸的盐(优选化合物[VII])通过化合物[VIII]或其与酸的盐的脱水反应来获得。

[0231] 反应在溶剂中在脱水剂诸如多磷酸、亚硫酰氯、磷酰氯、对甲苯磺酰氯、乙酸酐、乙酰氯、三氟乙酸酐等存在的情况下进行。关于脱水剂,优选使用三氟乙酸酐。

[0232] 溶剂的实例包括己烷、乙酸乙酯、丙酮、氯仿、甲苯、1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈或其混合物。在所述实例中,乙腈是优选的。

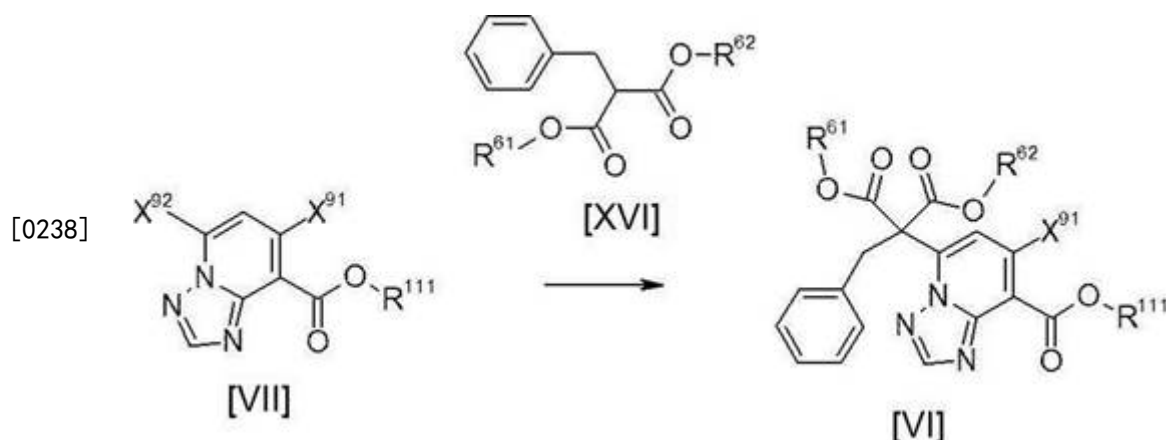
[0233] 相对于化合物[VIII],脱水剂以1.0当量至1.5当量、优选1.0当量至1.2当量、特别优选1.1当量使用。

[0234] 反应温度是15℃至60℃,优选20℃至50℃,特别优选25℃。

[0235] 反应时间是0.5小时至72小时,优选4小时至12小时,特别优选8小时。

[0236] 在该步骤中的反应完成之后并且在进行下一步骤的反应之前,优选分离化合物[VII]或其与酸的盐以主要除去杂质。

[0237] 步骤5



[0239] 其中 $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 和 $R^{111}$ 各自独立地是羧基-保护基团且 $X^{91}$ 和 $X^{92}$ 各自独立地是离去基团。

[0240] 使化合物[VII]或其与酸的盐与苄基丙二酸衍生物[XVI]反应,以得到化合物[VI]

或其与酸的盐(优选化合物[VI])。

[0241] 反应在溶剂中在碱诸如碳酸铯、碳酸钾、磷酸钾、二氮杂双环十一碳烯、N-甲基-吗啉等存在的情况下进行。关于碱,优选使用碳酸铯。

[0242] 溶剂的实例包括二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、甲苯、四氢呋喃、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲基-1-丙醇、2-甲基-2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、氯仿、丙酮、乙酸乙酯、己烷或其混合物。在所述实例中,二甲亚砜是优选的。

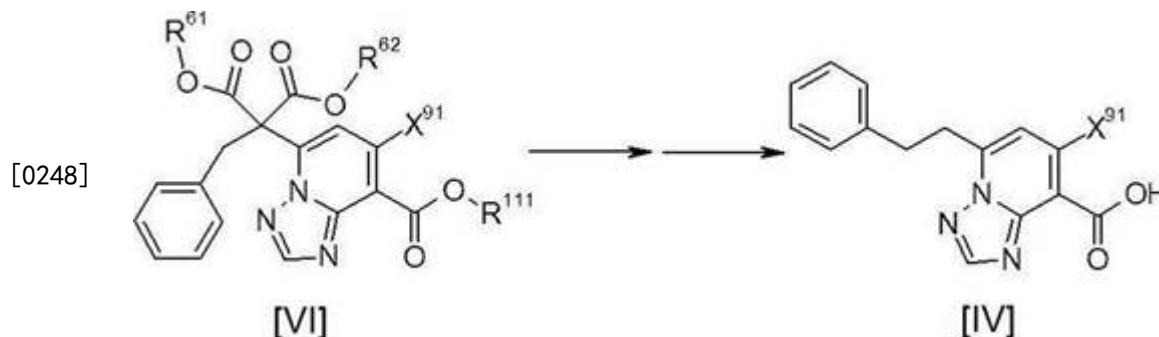
[0243] 相对于化合物[VII],苄基丙二酸衍生物[XVI]以1当量至10当量、优选1.0当量至1.5当量、特别优选1.1当量使用。

[0244] 相对于化合物[VII],碱以1.0当量至10当量、优选1.0当量至1.5当量、特别优选1.1当量使用。

[0245] 反应温度是15℃至溶剂的沸点,优选25℃至40℃,特别优选30℃。

[0246] 反应时间是0.5小时至72小时,优选2小时至12小时,特别优选4小时。

[0247] 步骤6



[0249] 其中 $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 和 $R^{111}$ 各自独立地是羧基-保护基团且 $X^{91}$ 是离去基团。

[0250] 如操作1中所示,首先将化合物[VI]或其与酸的盐水解,然后如操作2中所示进行脱羧以获得化合物[IV]或其与酸或碱的盐(优选化合物[IV])。

[0251] 操作1

[0252] 操作1的反应在溶剂中在碱诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钙、氢氧化钡等存在的情况下进行。关于碱,优选使用氢氧化钠。

[0253] 溶剂的实例包括水、甲醇、乙醇、2-丙醇、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈或其混合物。在所述实例中,水和乙醇的混合物是优选的。

[0254] 相对于化合物[VI],碱以3当量至10当量、优选4当量至6当量、特别优选5当量使用。

[0255] 反应温度是0℃至50℃,优选15℃至30℃。

[0256] 反应时间是0.5小时至72小时,优选1小时至12小时,特别优选3小时。

[0257] 操作2

[0258] 操作2的反应在溶剂中在酸诸如磷酸、盐酸、硫酸、乙酸、甲磺酸等存在的情况下进行。关于酸,优选使用盐酸。

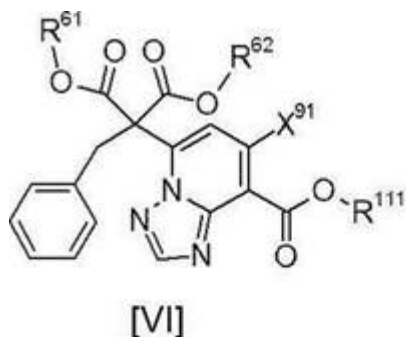
[0259] 溶剂的实例包括水、甲醇、乙醇、2-丙醇、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈或其混合物。在所述实例中,水和乙醇的混合物是优选的。

[0260] 相对于化合物[VI], 酸以4当量至12当量、优选5当量至7当量、特别优选6当量使用。

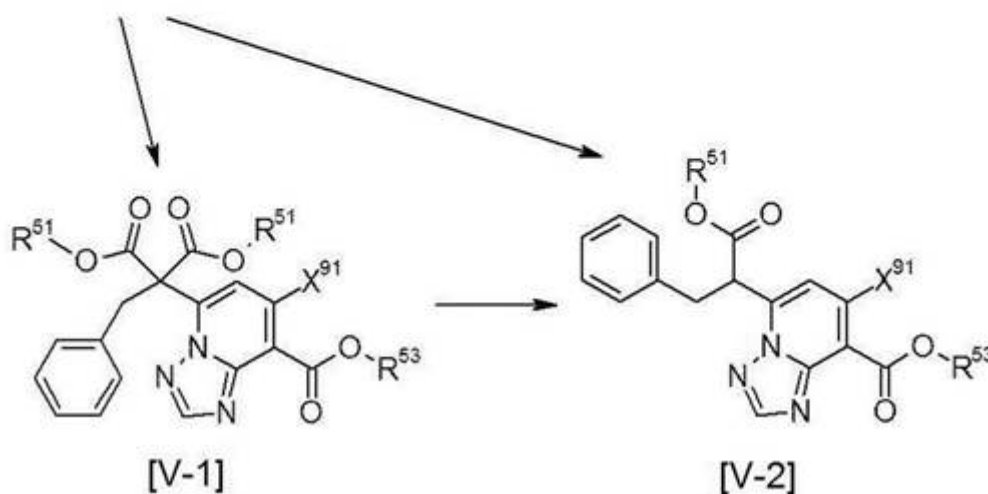
[0261] 反应温度是25℃至溶剂的沸点, 优选60℃至80℃, 特别优选70℃。

[0262] 反应时间是0.5小时至72小时, 优选2小时至12小时, 特别优选4小时。

[0263] 假设在操作1中进行下述反应

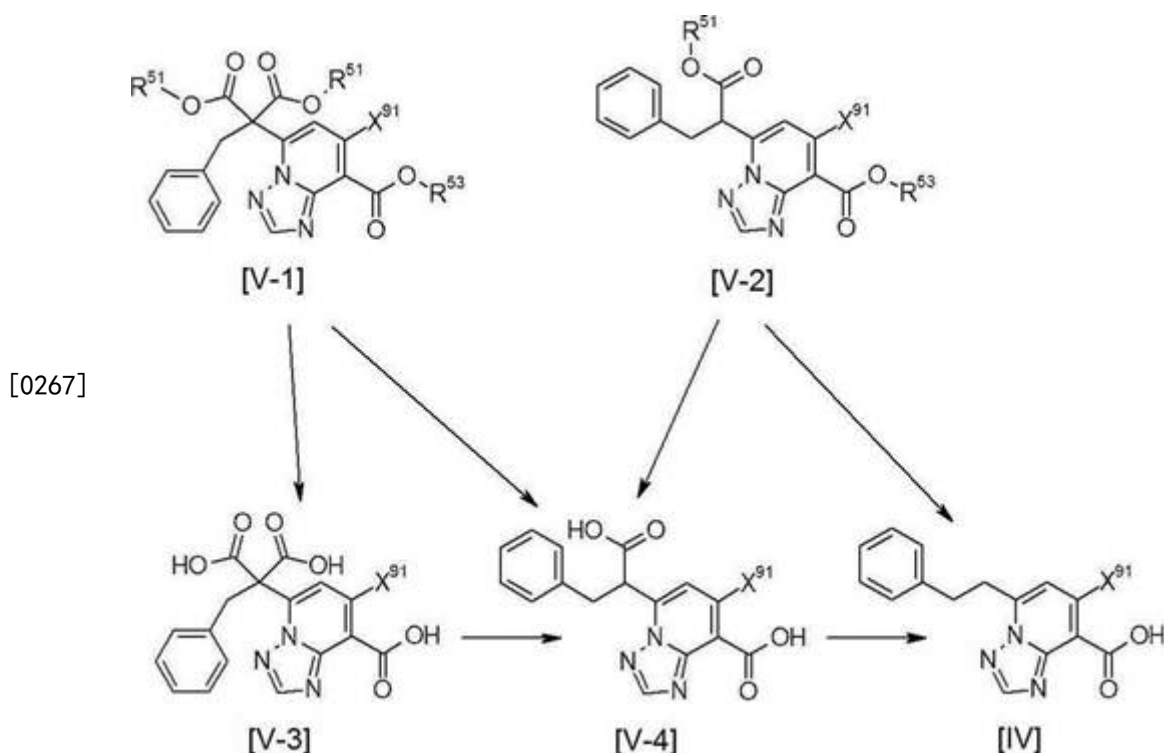


[0264]



[0265] 其中 $R^{51}$ 和 $R^{53}$ 各自独立地是氢原子或与羧基形成盐的金属种类, 化合物[V-1]中的 $R^{51}$ 可以是相同或不同的,  $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 和 $R^{111}$ 各自独立地是羧基-保护基团且 $X^{91}$ 是离去基团。通过操作1获得的所得产物可以是化合物[V-1]、化合物[V-2]或其混合物中的任一种, 并且可以经受在以下操作2中进行的反应。

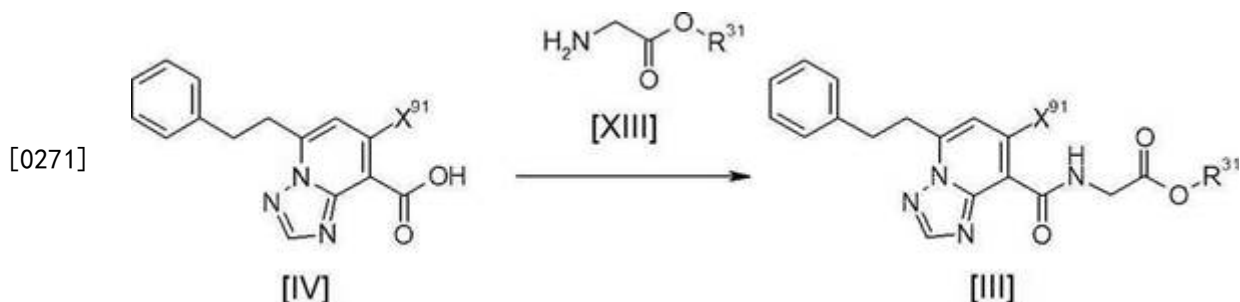
[0266] 假设在操作2中进行下述反应



[0268] 其中 $R^{51}$ 和 $R^{53}$ 各自独立地是氢原子或与羧基形成盐的金属种类,化合物[V-1]中的 $R^{51}$ 可以是相同或不同的且 $X^{91}$ 是离去基团。

[0269] 在该步骤中的反应完成之后并且在进行下一步骤的反应之前,优选分离化合物[IV]或其与酸或碱的盐以主要除去杂质。

[0270] 步骤7



[0272] 其中 $R^{31}$ 是羧基-保护基团且 $X^{91}$ 是离去基团。

[0273] 使化合物[IV]或其与酸或碱的盐与甘氨酸衍生物[XIII]或其盐(优选甘氨酸甲酯盐酸盐)反应以获得化合物[III]或其与酸的盐(优选化合物[III])。

[0274] 反应在溶剂中在缩合剂诸如二环己基碳二亚胺、1,1'-羰基二咪唑、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺或其盐、二苯基磷酰基叠氮化物等和在必要时添加剂诸如N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基苯并三唑、二甲基氨基吡啶等存在的情况下,通过在必要时进一步添加碱诸如碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸铯、三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、吡啶等进行。特别是,优选使用1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺一盐酸盐作为缩合剂,1-羟基苯并三唑作为添加剂,和三甲胺作为碱。

[0275] 溶剂的实例包括N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃、氯仿、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲苯、水或其混合物。在所述实例中,乙腈或乙腈和水的混合物是优选的。

[0276] 相对于化合物[IV],甘氨酸衍生物[XIII]或其盐以1当量至3当量、优选1当量至

1.5当量、特别优选1.2当量使用。

[0277] 相对于化合物[IV], 缩合剂以1当量至3当量、优选1当量至1.5当量、特别优选1.2当量使用。由于反应是放热的, 优选逐步添加缩合剂以防止快速升温。

[0278] 相对于化合物[IV], 添加剂以0.2当量至3当量、优选0.3当量至1当量、特别优选0.3当量使用。

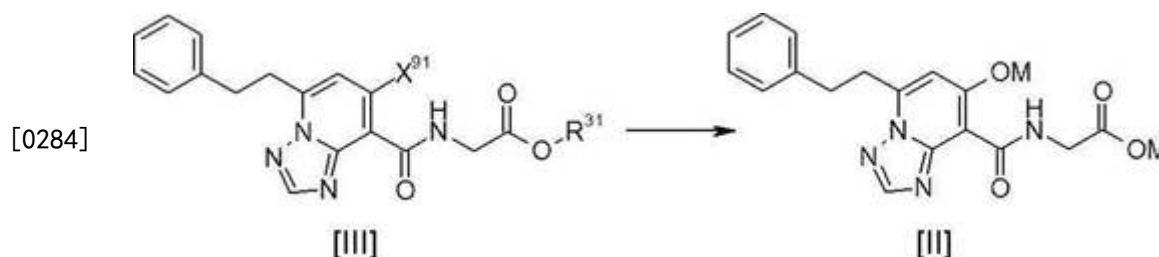
[0279] 相对于化合物[IV], 碱以1.0当量至3当量、优选1.0当量至1.5当量、特别优选1.1当量使用。

[0280] 反应温度是15℃至50℃, 优选20℃至30℃, 特别优选25℃。

[0281] 反应时间是0.5小时至72小时, 优选1小时至12小时, 特别优选2.5小时。

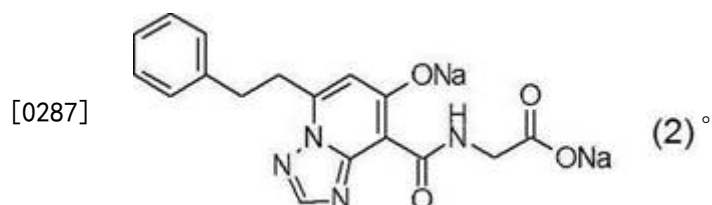
[0282] 优选分离通过该步骤的反应产生的化合物[III]或与其酸的盐以主要除去杂质。

[0283] 步骤8



[0285] 其中 $R^{31}$ 是羧基-保护基团, $X^{91}$ 是离去基团且每个M是相同的并且是与羟基和羧基形成盐的金属种类。

[0286] 化合物(1)与碱的盐(化合物[II])或其溶剂化物通过使碱与化合物[III]或其与酸的盐反应来获得。例如, 化合物(1)的钠盐(化合物(2))或其溶剂化物通过与氢氧化钠在溶剂中反应来获得:



[0288] 溶剂的实例包括二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、甲醇、乙醇、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、1-戊醇、2-戊醇、1-己醇、2-己醇、3-己醇、1-庚醇、苯甲醇、1,2-丙二醇、水或其混合物。在所述实例中, 2-乙氧基乙醇或2-乙氧基乙醇和水的混合物是优选的。

[0289] 在使用氢氧化钠作为碱的情况下, 相对于化合物[III], 氢氧化钠以3当量至10当量、优选3当量至6当量、特别优选5.6当量使用。

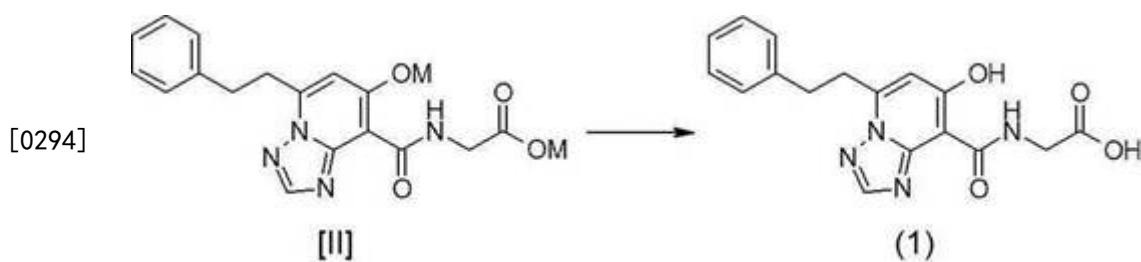
[0290] 反应温度是60℃至溶剂的沸点, 优选80℃至100℃, 特别优选87℃。

[0291] 反应时间是1小时至72小时, 优选3小时至10小时, 特别优选9.5小时。

[0292] 在该步骤中的反应完成之后并且在进行下一步骤的反应之前, 优选分离化合物(1)与碱的盐或其溶剂化物以主要除去杂质。

[0293] 步骤9





[0295] 其中每个M是相同的并且是与羟基和羧基形成盐的金属种类。

[0296] 化合物(1)与碱的盐(化合物[II])或其溶剂化物与酸诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟乙酸等在溶剂中反应以获得化合物(1)。关于酸,优选使用盐酸(浓盐酸)。

[0297] 溶剂的实例包括二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、丙酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、甲醇、乙醇、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、1-戊醇、2-戊醇、1-己醇、2-己醇、3-己醇、1-庚醇、苯甲醇、1,2-丙二醇、水或其混合物。在所述实例中,丙酮或丙酮和水的混合物是优选的。

[0298] 相对于化合物(1)与碱的盐,酸以2当量至4当量、优选2当量至2.5当量、特别优选2.1当量使用。

[0299] 反应温度是0℃至60℃,优选45℃至60℃,特别优选50℃。

[0300] 反应时间是0.1小时至72小时,优选0.5小时至2小时,特别优选0.5小时。

[0301] 在该步骤的反应之后,搅拌获得的混合物以作为晶体沉淀化合物(1)。

[0302] 化合物(1)的晶型的转化使用醇(乙醇、1-丙醇、2-丙醇等)和水的混合物等作为溶剂来进行。2-丙醇和水的混合物是优选的。

[0303] 生产方法的具体特征包括以下。

[0304] (A) 尽管需要三个步骤以从化合物[VII]获得化合物[IV]或其盐,但在每个步骤之间不需要分离和纯化;且因此可以方便地进行反应。

[0305] (B) 在从化合物[VII]获得化合物[VI]的步骤中,[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的5-位离去基团被具有高选择性的苄基丙二酸衍生物取代,并且化合物[VI]可以高效方式生产。此外,该步骤不需要苛刻的条件,诸如高温和强碱的存在。

[0306] (C) 从化合物[VI]获得化合物[IV]或其盐的步骤既不需要苛刻的反应条件也不需要严格控制。

[0307] (D) 与已知的生产方法(WO2011/007856中描述的生产方法)相比,本发明的生产方法不需要除去钨和铁两者,且因此不需要控制残余物,减少了制备起始材料所需的工作量,并且可以以更高产率获得化合物[IV]或其盐。

[0308] (E) 因此,化合物(1)或其药学上可接受的盐可以方便地且以高效的方式生产。

[0309] [实施例]

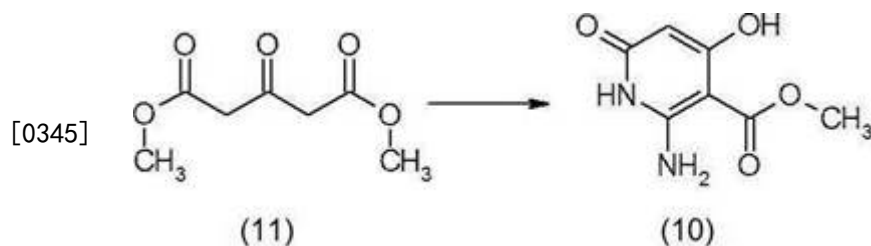
[0310] 尽管通过参考以下实施例详细解释了本发明,但本发明不限于此。

[0311] 注意,除非特别指出,%对于产率表示mol/mol%,且对于其他表示wt%。此外,除非特别指出,室温表示15℃至30℃的温度。下文中的<sup>1</sup>H-NMR值以分辨率400 MHz测量。

[0312] 通过粉末X-射线衍射测定法测量样品的X-射线衍射图在以下条件下进行。

[0313] 测量装置:X' Pert Pro (Spectris Co., Ltd.)

- [0314] <测量条件>
- [0315] X-射线:Cu/45 kV/40 mA
- [0316] 运动:振荡,模式:x,范围:4 mm
- [0317] 入射光(入射光束路径)
- [0318] PreFIX模块:Mirror Cu W/Si (聚焦MPD)
- [0319] 索勒狭缝:索勒0.04 rad.
- [0320] 镜:Inc. Beam Cu W/Si (聚焦MPD)
- [0321] 面罩:面罩固定4 mm
- [0322] 发散狭缝:狭缝固定1/2°
- [0323] 防散射狭缝:狭缝固定1/2
- [0324] 衍射光(衍射光束路径)
- [0325] PreFIX模块:X' Celerator
- [0326] 索勒狭缝:索勒0.04 rad.
- [0327] 防散射狭缝:无
- [0328] 检测器:X' Celerator
- [0329] 模式:扫描
- [0330] 有效宽度(2 $\theta$ ):2.122
- [0331] 扫描轴:2 $\theta$
- [0332] Gonio角度(其他gonio角)
- [0333] Omega: 0°
- [0334] 扫描模式:连续
- [0335] 起始角度:3°
- [0336] 终止角度:25°
- [0337] 每步时间单位:10 sec
- [0338] 重复:摆动扫描,
- [0339] 摆动轴:Omega
- [0340] 步数:3
- [0341] 步长:3°。
- [0342] 实施例1
- [0343] 2-([7-羟基-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]羰基)氨基乙酸(化合物(1))的生产
- [0344] 步骤1



- [0346] 方法1
- [0347] 在反应容器中装入1,2-二甲氧基乙烷(680 kg)、3-氧代-1,5-戊二酸二甲酯(化合

物(11))/纯度95% (193 kg, 1.05 kmol)和氰胺(133 kg, 3.16 kmol),并通过搅拌溶解固体。向该溶液中添加乙酰丙酮镍(II) (27.0 kg, 105 mol)并将混合物搅拌0.5小时。随后,将混合物的内部温度经0.5小时升高至55℃,并将混合物在内部温度55℃至65℃下搅拌约2小时。然后,将混合物的内部温度升高至70℃,并将混合物搅拌约8小时,同时将内部温度维持在70℃至75℃。在反应完成之后,将反应混合物冷却至25℃的内部温度,并将混合物搅拌7.5小时,同时将内部温度维持在25℃。沉淀的晶体通过过滤收集,并用1,2-二甲氧基乙烷(340 kg)洗涤。

[0348] 在反应容器中装入甲醇(464 kg),向其中装入获得的湿晶体的总量,并将混合物在内部温度20℃下搅拌3小时。其后,晶体通过过滤收集,并用甲醇(150 kg)洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥,以得到2-氨基-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(化合物(10)) (148 kg, 804 mol, 产率76.6%)。

[0349] 测量根据上述方法合成的化合物的NMR和MS。

[0350]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11.48 (brs, 1H), 10.25 (brs, 1H), 7.19 (brs, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.81 (s, 3H)。

[0351] MS:  $m/z = 185$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0352] 方法2

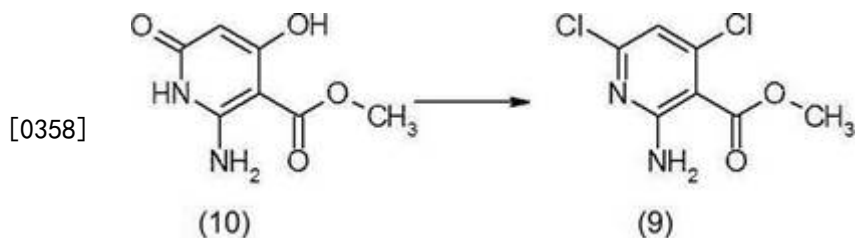
[0353] 向反应容器中的3-氧代-1,5-戊二酸二甲酯(化合物(11)) (纯度未转化, 99.05 kg, 568 mol)、氯化镍(3.70 kg, 28.5 mol)和乙酸钠(4.64 kg, 56.6 mol)的混合物中添加乙腈(38.9 kg)、水(4.98 kg)和乙酸(1.74 kg, 28.9 mol)。经1小时向该混合物中添加氰胺(25.20 kg, 599 mol),并将所用容器用乙腈(38.9 kg)洗涤,并将洗涤溶液添加至该混合物中。将混合物在20℃至35℃的内部温度下搅拌72小时。通过高效液相色谱证实化合物(11)的消失和反应中间体的产生。然后,在室温下向该反应混合物中添加甲醇(15.8 kg),并添加28%氨水(13.9 kg, 229 mol)。在室温下向该混合物中添加5 mol/L氢氧化钠水溶液(137.8 kg, 565 mol)。将该混合物在室温下搅拌15分钟。在反应完成之后,将乙腈(74.0 kg)和水(4.71 kg)添加至反应混合物中,并将混合物在内部温度15℃下搅拌3小时。通过过滤从获得的悬浮液收集晶体,并用乙腈(69.7 kg)、甲醇(35.5 kg)和水(14.9 kg)的混合溶液洗涤,并用乙腈(77.7 kg)进一步洗涤。将获得的湿晶体装入反应容器中,并向其中添加水(495.4 kg)和甲醇(157.1 kg)。在内部温度23℃下向悬浮液中添加28%氨水(13.92 kg, 229 mol),并在内部温度30℃至32℃下逐滴添加氯化铵(30.40 kg, 568 mol)于水(99.1 kg)中的溶液。将获得的悬浮液在内部温度32℃下搅拌1小时,并在室温下搅拌4.5小时。证实溶液具有2.5至5的pH。通过过滤从获得的悬浮液收集晶体,并用甲醇(29.4 kg)和水(111.4 kg)的混合溶液洗涤,并用甲醇(78.6 kg)进一步洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥,以得到2-氨基-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(化合物(10)) (75.92 kg, 412 mol, 产率72.5%)。

[0354] 测量根据上述方法合成的化合物的NMR和MS。

[0355]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11.48 (brs, 1H), 10.25 (brs, 1H), 7.19 (brs, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.81 (s, 3H)。

[0356] MS:  $m/z = 185$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0357] 步骤2



[0359] 在反应容器中装入磷酰氯 (864 kg) 和 2-氨基-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (化合物 (10)) (105 kg, 570 mol), 并将混合物在内部温度 20℃ 下搅拌 1 小时。在内部温度 11℃ 至 26℃ 下向混合物中逐滴添加二异丙基乙胺 (133 kg, 1.03 kmol), 并将混合物在内部温度 25℃ 下搅拌 18 小时。

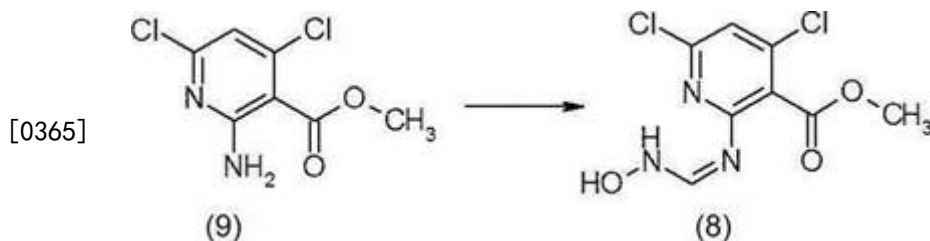
[0360] 在反应完成之后, 在内部温度 42℃ 至 56℃ 下将反应混合物逐滴添加至另一容器中装入的水 (2.21 t) 中。在逐滴添加完成之后, 反应容器用乙腈 (41 kg) 洗涤, 并将洗涤溶液添加至上述另一容器中, 并将混合物在内部温度 45℃ 下搅拌 0.5 小时。随后, 在内部温度 8℃ 至 19℃ 下向混合物中逐滴添加 28% 氨水溶液 (849 kg), 其后将混合物在内部温度 20℃ 下搅拌 0.5 小时。将混合物在内部温度 70℃ 下搅拌 1 小时, 冷却至内部温度 30℃ 并在约相同温度下搅拌 2 小时。沉淀的晶体通过过滤收集, 并用水 (840 kg) 洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥, 以得到 2-氨基-4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯 (化合物 (9)) (96.3 kg, 436 mol, 产率 76.5%)。

[0361] 测量根据上述方法合成的化合物的 NMR 和 MS。

[0362]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7.16 (brs, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)。

[0363] MS:  $m/z = 221$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0364] 步骤 3



[0366] 在反应容器中装入 2-丙醇 (1.18 t) 和 2-氨基-4,6-二氯吡啶-3-甲酸甲酯 (化合物 (9)) (189 kg, 855 mol)。在内部温度 63℃ 至 70℃ 下向混合物中逐滴添加二甲基甲酰胺缩二甲醇/纯度 98.7% (122 kg, 1.01 kmol), 并将混合物在 70℃ 下搅拌 3 小时。

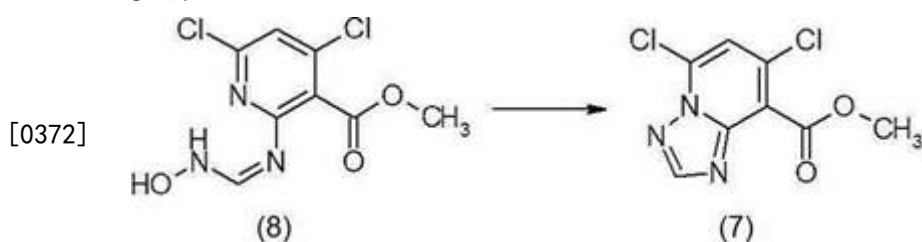
[0367] 接着, 在 25℃ 下向该反应混合物中添加羟胺盐酸盐 (71.1 kg, 1.02 kmol), 并将混合物在 25℃ 下搅拌 4 小时。在反应完成之后, 在内部温度 21℃ 至 30℃ 下向反应混合物中逐滴添加水 (1.13 t), 并将混合物在相同温度下搅拌 1 小时。沉淀的晶体通过过滤收集, 并用 2-丙醇 (169 kg) 和水 (162 kg) 的混合溶液洗涤两次。将获得的湿晶体在减压下干燥, 以得到 4,6-二氯-2-[(N-羟基亚胺甲基)-氨基]吡啶-3-甲酸甲酯 (化合物 (8)) (175 kg, 663 mol, 产率 77.5%)。

[0368] 测量根据上述方法合成的化合物的 NMR 和 MS。

[0369]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.80 (s, 1H), 10.10 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 7.84 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 7.35 (s, 1H), 3.93 (s, 3H)。

[0370] MS:  $m/z = 264 [M+H]^+$ 。

[0371] 步骤4



[0373] 在反应容器中装入乙腈 (824 kg) 和三氟乙酸酐 (154 kg)。在内部温度6℃至16℃下向该溶液中逐份添加4,6-二氯-2-[(N-羟基亚胺甲基)-氨基]吡啶-3-甲酸甲酯(化合物(8)) (175 kg, 663 mol), 并将反应混合物在内部温度20℃至26℃下搅拌8小时。

[0374] 在反应完成之后,在内部温度2℃至8℃下将活性炭 (53 kg) 于甲苯 (382 kg) 中的悬浮液添加至所述反应混合物中,并将混合物在内部温度1℃至3℃下搅拌0.5小时。在内部温度1℃至9℃下向混合物中逐滴添加N-甲基吗啉 (155 kg), 并将混合物在内部温度2℃至7℃下搅拌1小时。随后,过滤混合物,并用甲苯 (76 kg) 洗涤过滤的活性炭。将滤液和洗涤溶液合并,用水 (702 kg) 洗涤,分配,并将水层用甲苯 (608 kg) 萃取。将有机层和甲苯层合并,用水 (702 kg) 洗涤,分配,并将有机层在减压下在外部温度55℃至60℃下浓缩。接着,将2-丙醇 (828 kg) 添加至残余物中,并将混合物在减压下在外部温度55℃至60℃下浓缩。将2-丙醇 (828 kg) 再次添加至残余物中,并将混合物在减压下在外部温度55℃至60℃下浓缩。向获得的残余物中添加2-丙醇 (996 kg), 将液体体积调节至1579 L,并相继将混合物重结晶。将结晶的溶液在2℃至10℃下搅拌2小时,通过过滤收集,并将晶体用冷却至0℃至10℃的2-丙醇 (276 kg) 洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥,以得到 (5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 甲酸甲酯(化合物(7)) (135 kg, 549 mol, 产率82.8%)。

[0375] 测量根据上述方法合成的化合物的NMR和MS。

[0376]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.71 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.99 (s, 3H)。

[0377] MS:  $m/z = 246 [M+H]^+$ 。

[0378] 通过与上述方法类似的方法合成的化合物(7)的晶体的粉末X-射线衍射图显示于图1中。纵轴显示衍射强度(cps:每秒计数)且横轴显示衍射角 $2\theta$ (°)。

[0379] 根据图1,每个峰如下。衍射角: $2\theta$ (°) = 9.7、11.3、12.5、14.2、15.9、16.9、17.2、19.6、20.7、21.3、22.7、23.4、24.4。

[0380] (化合物(7)的盐酸盐的晶体)

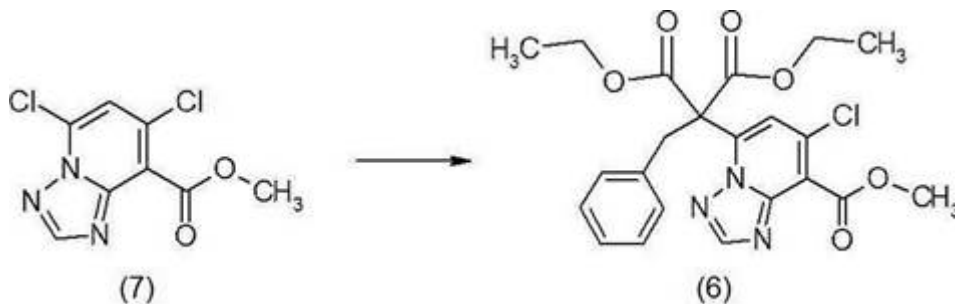
[0381] 在室温下向化合物(7) (5.00 g, 20.3 mmol) 于乙酸乙酯 (25 mL) 和甲苯 (25 mL) 中的悬浮液中添加4 mol/L盐酸乙酸乙酯溶液 (5.6 mL, 22.4 mmol)。将悬浮液在室温下搅拌。晶体通过过滤收集并用乙酸乙酯洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥,以得到 (5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基) 甲酸甲酯盐酸盐(化合物(7)的盐酸盐) (5.32 g, 18.8 mmol, 产率92.6%)。

[0382] 通过与上述方法类似的方法合成的化合物(7)的盐酸盐的晶体的粉末X-射线衍射图显示于图2中。纵轴显示衍射强度(cps:每秒计数)且横轴显示衍射角 $2\theta$ (°)。

[0383] 根据图2,每个峰如下。衍射角: $2\theta$ (°) = 8.9、10.6、11.3、11.8、14.1、16.2、17.3、18.0、19.6、20.7、21.3、22.4、23.2、23.7。

## [0384] 步骤5

[0385]



[0386] 在室温下向(5,7-二氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲酸甲酯(化合物(7)) (50.0 g, 203 mmol)于二甲亚砜(250 mL)中的溶液中添加苄基丙二酸二乙酯(化合物(16)) (55.8 g, 223 mmol)和碳酸铯(72.7 g, 223 mmol),并将混合物在30℃下搅拌4小时。在反应完成之后,在室温下将甲苯(400 mL)添加至反应混合物中,并在冰冷却下将水(400 mL)添加至溶液中。分离水层,并过滤获得的有机层以除去不溶性物质。将容器用甲苯(100 mL)洗涤,并将合并的有机层用5%盐水(150 mL)洗涤两次。在减压下从获得的有机层蒸发溶剂。向其中添加乙醇(500 mL),并在减压下蒸发溶剂。将乙醇添加至残余物,并将液体体积调节至250 mL,以得到5-[1,1-二(乙氧基羰基)-2-苯基乙基]-7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸甲酯(化合物(6)) (对应于203 mmol)的乙醇溶液。

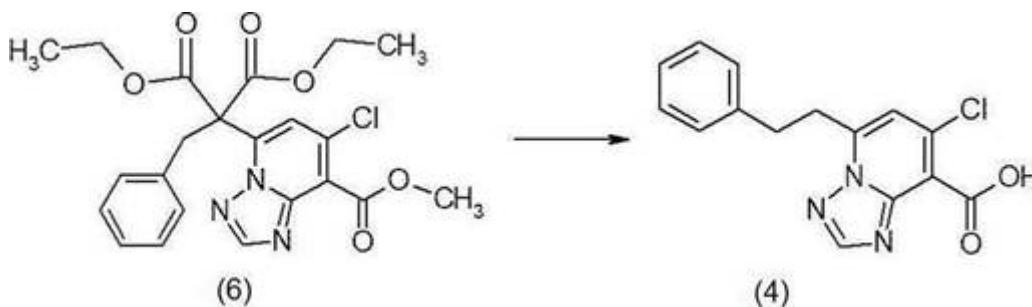
[0387] 测量根据上述方法合成并从乙醇溶液沉淀的化合物的NMR和MS。

[0388]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.73 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 3H), 6.68-6.65 (m, 2H), 4.26-4.13 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 1.09 (t, 6H, 6.8 Hz)。

[0389] MS:  $m/z = 460$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## [0390] 步骤6

[0391]



[0392] 在室温下经1.5小时向5-[1,1-二(乙氧基羰基)-2-苯基乙基]-7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸甲酯(化合物(6)) (203 mmol)于乙醇中的溶液中逐滴添加4 mol/L氢氧化钠水溶液(250 mL, 1.00 mol),并将混合物在相同温度下搅拌1.5小时。在反应完成之后,将水(75 mL)添加至混合物中。在室温下将获得的溶液逐滴添加至6 mol/L盐酸(200 mL, 1.20 mol)和乙醇(125 mL)的混合溶液中。将获得的悬浮液在室温下搅拌0.5小时,在60℃下进一步搅拌4小时,并在70℃下进一步搅拌2小时。在反应完成之后,将混合物冷却至室温并搅拌1.5小时。沉淀的晶体通过过滤收集,并用乙醇(150 mL)和水(150 mL)的混合溶液洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥,以得到7-氯-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸(化合物(4)) (57.6 g, 191 mmol, 产率94.1%)。

[0393] 测量根据上述方法合成的化合物的NMR和MS。

[0394]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 14.16 (brs, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 6H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.13 (dd, 2H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $6.0 \text{ Hz}$ )。

[0395] MS:  $m/z = 302$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0396] 通过与上述方法类似的方法合成的化合物(4)的晶体的粉末X-射线衍射图显示于图3中。纵轴显示衍射强度(cps:每秒计数)且横轴显示衍射角 $2\theta(^{\circ})$ 。

[0397] 根据图3,每个峰如下。衍射角: $2\theta(^{\circ}) = 10.0$ 、 $10.5$ 、 $11.7$ 、 $13.5$ 、 $14.0$ 、 $14.6$ 、 $16.3$ 、 $17.4$ 、 $18.0$ 、 $19.6$ 、 $20.1$ 、 $20.8$ 、 $21.1$ 、 $22.1$ 、 $23.3$ 、 $24.5$ 。

[0398] (化合物(4)的晶体II)

[0399] 在室温下向5-[1,1-二(乙氧基羰基)-2-苯基乙基]-7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸甲酯(化合物(6)) (对应于 $40.6 \text{ mmol}$ )于乙醇中的溶液中逐滴添加 $4 \text{ mol/L}$ 氢氧化钠水溶液( $50 \text{ mL}$ ,  $200 \text{ mmol}$ ),并将混合物在相同温度下搅拌2小时。在反应完成之后,将乙醇( $25 \text{ mL}$ )添加至混合物中。向混合物中添加 $6 \text{ mol/L}$ 盐酸( $26 \text{ mL}$ ,  $156 \text{ mmol}$ ),并将混合物在内部温度 $77^{\circ}\text{C}$ 下搅拌6.5小时。在反应完成之后,将混合物冷却至室温。在内部温度 $43^{\circ}\text{C}$ 下向获得的悬浮液中逐滴添加 $6 \text{ mol/L}$ 盐酸( $6.77 \text{ mL}$ ,  $40.6 \text{ mmol}$ ),并将混合物在相同温度下搅拌3小时。将该悬浮液在室温下搅拌2小时,并通过过滤收集晶体。将获得的湿晶体在减压下干燥,以得到7-氯-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸(化合物(4)) ( $10.067 \text{ g}$ ,  $33.4 \text{ mmol}$ , 产率 $82.3\%$ )。

[0400] 测量根据上述方法合成的化合物的NMR和MS。

[0401]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 14.16 (brs, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 6H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.13 (dd, 2H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $6.0 \text{ Hz}$ )。

[0402] 通过与上述方法类似的方法合成的化合物(4)的晶体的粉末X-射线衍射图显示于图4中。纵轴显示衍射强度(cps:每秒计数)且横轴显示衍射角 $2\theta(^{\circ})$ 。

[0403] 根据图4,每个峰如下。衍射角: $2\theta(^{\circ}) = 7.1$ 、 $11.3$ 、 $13.1$ 、 $13.5$ 、 $14.5$ 、 $15.4$ 、 $16.4$ 、 $18.6$ 、 $20.2$ 、 $20.9$ 、 $21.8$ 、 $22.5$ 、 $22.9$ 、 $24.6$ 。

[0404] (化合物(4)的钠盐的晶体)

[0405] 在室温下向7-氯-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸(化合物(4)) ( $3.7 \text{ g}$ ,  $12.3 \text{ mmol}$ )于乙醇( $15 \text{ mL}$ )/水( $12 \text{ mL}$ )中的悬浮液中添加 $4 \text{ mol/L}$ 氢氧化钠水溶液( $3.0 \text{ mL}$ ,  $12 \text{ mmol}$ )。将悬浮液加热至内部温度 $61^{\circ}\text{C}$ ,并向其中添加乙醇( $1.5 \text{ mL}$ )和水( $1.5 \text{ mL}$ )的混合溶液。此外,添加 $4 \text{ mol/L}$ 氢氧化钠水溶液,并证实固体的溶解。将溶液冷却至室温,并通过过滤收集晶体并用乙醇洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥,以得到7-氯-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸钠(化合物(4)的钠盐)) ( $1.67 \text{ g}$ ,  $5.16 \text{ mmol}$ , 产率 $42.0\%$ )。

[0406] 通过与上述方法类似的方法合成的化合物(4)的钠盐的晶体的粉末X-射线衍射图显示于图5中。纵轴显示衍射强度(cps:每秒计数)且横轴显示衍射角 $2\theta(^{\circ})$ 。

[0407] 根据图5,每个峰如下。衍射角: $2\theta(^{\circ}) = 3.8$ 、 $7.7$ 、 $11.5$ 、 $12.9$ 、 $16.0$ 、 $17.7$ 、 $18.6$ 、 $19.2$ 、 $19.7$ 、 $20.1$ 、 $20.5$ 、 $21.0$ 、 $21.5$ 、 $23.6$ 、 $24.0$ 、 $24.4$ 、 $24.8$ 。

[0408] (化合物(4)的盐酸盐的晶体)

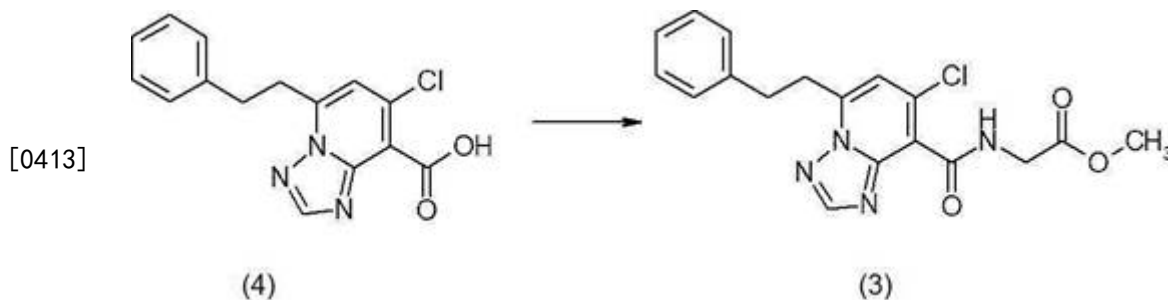
[0409] 在室温下向7-氯-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸(化合物(4)) ( $5.00 \text{ g}$ ,  $16.6 \text{ mmol}$ )于乙酸乙酯( $50 \text{ mL}$ )中的悬浮液中添加 $4 \text{ mol/L}$ 盐酸乙酸乙酯溶

液 (20.71 mL, 104 mmol)。将获得的悬浮液在室温下搅拌。晶体通过过滤收集并用乙酸乙酯 (20 mL) 洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥, 以得到7-氯-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸盐酸盐 (化合物(4)的盐酸盐) (5.54 g, 16.4 mmol, 产率98.8%)。

[0410] 通过与上述方法类似的方法合成的化合物(4)的盐酸盐的晶体的粉末X-射线衍射图显示于图6中。纵轴显示衍射强度(cps:每秒计数)且横轴显示衍射角 $2\theta(^{\circ})$ 。

[0411] 根据图6, 每个峰如下。衍射角: $2\theta(^{\circ}) = 5.0、7.2、9.9、11.4、13.3、14.6、15.0、15.7、16.1、16.5、17.1、18.7、19.7、20.3、21.8、22.6、23.0、24.8$ 。

[0412] 步骤7



[0414] 方法1

[0415] 在室温下向7-氯-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸 (化合物(4)) (27.5 kg, 91.1 mol) 于乙腈 (140 L) 中的悬浮液中添加1-羟基苯并三唑一水合物 (16.7 kg, 109 mol)、三甲胺 (11.0 kg, 109 mol)、甘氨酸甲酯盐酸盐 (化合物(13)的盐酸盐) (13.7 kg, 109 mol)。在室温下经0.5小时向该混合物中以四份添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺一盐酸盐 (20.9 kg, 109 mol) 以控制产热。将混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成之后, 在室温下逐滴添加5%碳酸氢钠水溶液 (280 L), 并将混合物在相同温度下搅拌1小时。沉淀的晶体通过过滤收集, 并用乙醇 (77.5 L) 和水 (77.5 L) 的混合溶液洗涤。将获得的湿晶体装入乙醇 (70 L) 和水 (70 L) 的混合溶液中, 并将悬浮液在室温下搅拌23小时。沉淀的晶体通过过滤收集, 并用乙醇 (77.5 L) 和水 (77.5 L) 的混合溶液洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥, 以得到2-({[7-氯-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]羰基}氨基)乙酸甲酯 (化合物(3)) (29.3 kg, 78.6 mol, 产率86.3%)。

[0416] 方法2

[0417] 在室温下向7-氯-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸 (化合物(4)) (200 g, 663 mmol) 于乙腈 (600 mL) 和水 (200 mL) 中的悬浮液中添加1-羟基苯并三唑一水合物 (30.5 g, 199 mmol)、三乙胺 (73.8 g, 729 mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐 (化合物(13)的盐酸盐) (99.9 g, 796 mmol)。在室温下经1小时向该混合物中以四份添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (153 g, 798 mmol) 以控制产热。将混合物在室温下搅拌1小时。在反应完成之后, 在室温下将水 (1.0 L) 添加至反应混合物中。将获得的悬浮液在相同温度下搅拌1小时。沉淀的晶体通过过滤收集, 并用甲醇 (0.6 L) 和水 (0.6 L) 的混合溶液洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥, 以得到2-({[7-氯-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基]羰基}氨基)乙酸甲酯 (化合物(3)) (234 g, 628 mmol, 产率94.7%)。

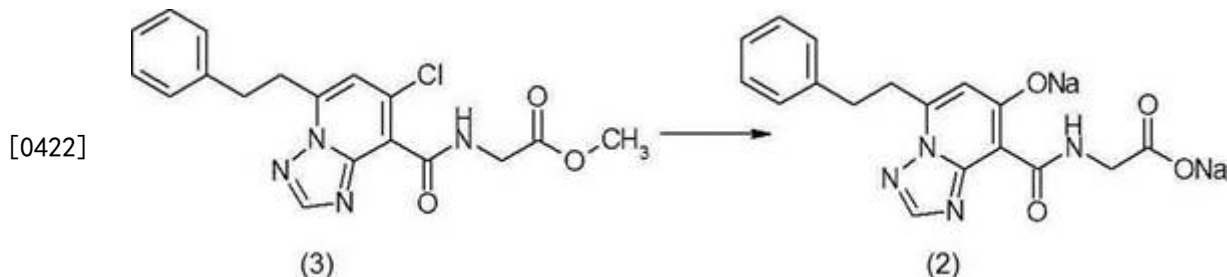


[0418] 测量根据上述方法合成的化合物的NMR和MS。

[0419]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9.26 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.64 (s, 1H), 7.33-7.20 (m, 6H), 4.12 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.69 (s, 3H), 3.46 (dd, 2H, 10.0 Hz, 6.0 Hz), 3.13 (dd, 2H,  $J = 10.0$  Hz, 6.0 Hz)。

[0420] MS:  $m/z = 373$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0421] 步骤8



[0423] 向2-((7-氯-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)羰基)氨基)乙酸甲酯(化合物(3)) (29.3 kg, 78.6 mol)于2-乙氧基乙醇(150 L)中的悬浮液中添加5 mol/L氢氧化钠水溶液(88 L, 440 mol),并将混合物在87℃下搅拌9.5小时。在反应完成之后,在70℃下将乙醇(146.5 L)和水(14.5 L)的混合溶液逐滴添加至反应混合物中。将混合物冷却至室温并在相同温度下搅拌9小时。沉淀的晶体通过过滤收集,并用乙醇(78.3 L)和水(11.7 L)的混合溶液洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥,以得到2-((7-羟基-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)羰基)氨基)乙酸二钠(化合物(2),为化合物(1)的盐) (32.9 kg, 85.6 mol, 产率109%)。

[0424] 测量根据上述方法合成的化合物的NMR和MS。

[0425]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11.28 (t, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 7.87 (s, 1H), 7.30-7.16 (m, 5H), 6.02 (s, 1H), 3.60 (d, 2H,  $J = 4.4$  Hz), 3.11-3.00 (m, 4H)。

[0426] MS:  $m/z = 339$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{Na}]^-$ 。

[0427] 通过GC测量获得的化合物中的残余溶剂的含量。

[0428] 残余乙醇:0.0%

[0429] 残余2-乙氧基乙醇:9.5%。

[0430] 此外,通过GC进行的上述测量的分析条件如下。

[0431] 检测方法:FID(火焰离子化检测器)

[0432] 柱:熔融二氧化硅毛细管柱DB-WAX (J&W Scientific)

[0433] (30 m×0.53 mm I.D.,膜厚1  $\mu\text{m}$ )

[0434] 检测温度:约250℃

[0435] 进样器:约200℃

[0436] 柱温:在50℃下维持8分钟,温度以14℃/min的比率升高至120℃,并在相同温度下维持10分钟。其后,温度以40℃/min的比率升高至200℃并在相同温度下维持5分钟。

[0437] 载气:氦气

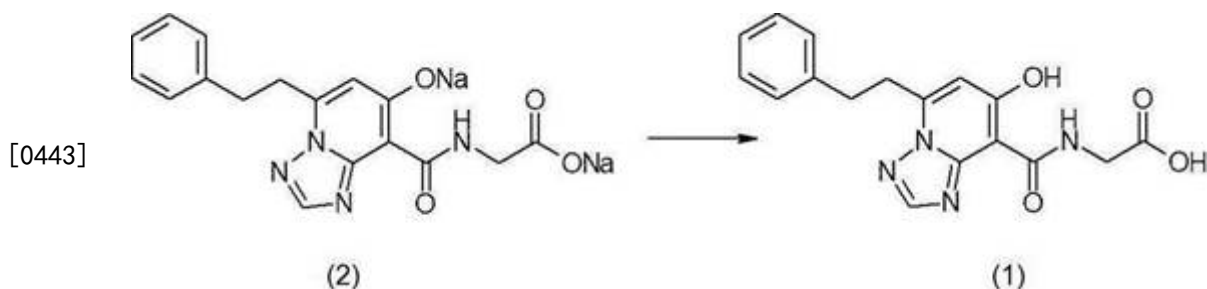
[0438] 载气流量:调节,使得从标准溶液1  $\mu\text{L}$ 获得的乙醇的保留时间为约4.5 min

[0439] 分流比:约1/10

[0440] 注入体积:1  $\mu\text{L}$

[0441] 分析时间:15 min。

[0442] 步骤9



[0444] 向2-((7-羟基-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)羰基)氨基)乙酸二钠(化合物(2),为化合物(1)的盐)(32.9 kg, 85.6 mol)于水(120 L)中的溶液中添加5 mol/L氢氧化钠水溶液(1.6 L, 8.00 mol),并将混合物在33℃下搅拌1小时。向溶液中添加悬浮于水(16.3 L)中的活性炭(3.30 kg),并将混合物在34℃下搅拌1.5小时。过滤悬浮液,并在48℃下将获得的滤液逐滴添加至浓盐酸(18.7 kg, 180 mol)、水(17 L)和丙酮(230 L)的混合溶液中。向混合物中添加2-((7-羟基-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)羰基)氨基)乙酸的晶种(16.5 g),并将混合物在48℃下搅拌2小时。在48℃下向获得的悬浮液中逐滴添加水(66 L),并将混合物在相同温度下搅拌1小时。将悬浮液冷却至室温并搅拌1小时。沉淀的晶体通过过滤收集,并用丙酮(99 L)和水(99 L)的混合溶液洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥,以得到2-((7-羟基-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)羰基)氨基)乙酸(化合物(1))(20.9 kg, 61.4 mol, 产率71.7%)。

[0445] 测量根据上述方法合成的化合物的NMR和MS。

[0446]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 14.24 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 9.84 (t, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 8.59 (s, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 4.21 (d, 2H,  $J = 5.2$  Hz), 3.41 (dd, 2H,  $J = 8.8$  Hz, 6.4 Hz), 3.12 (dd, 2H,  $J = 8.8$  Hz, 6.4 Hz)。

[0447] MS:  $m/z = 341$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0448] 晶型转化步骤

[0449] 将所述步骤中获得的2-((7-羟基-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)羰基)氨基)乙酸(化合物(1))(20.8 kg, 61.1 mol)于2-丙醇(330 L)和水(83 L)中的混合溶液在77℃下搅拌,并证实晶体的溶解。将溶液冷却至65℃并在相同温度下添加2-((7-羟基-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)羰基)氨基)乙酸(化合物(1))的晶种(20.8 g)。将溶液在60℃下搅拌2小时,冷却至室温并搅拌21小时。沉淀的晶体通过过滤收集,并用2-丙醇(42 L)和水(42 L)的混合溶液洗涤。将获得的湿晶体在减压下干燥,以得到2-((7-羟基-5-(2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)羰基)氨基)乙酸(化合物(1))(19.3 kg, 56.7 mol, 产率92.8%)。

[0450] 测量根据上述方法合成的化合物的NMR和MS。

[0451]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 14.24 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 9.84 (t, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 8.59 (s, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 4.21 (d, 2H,  $J = 5.2$  Hz), 3.41 (dd, 2H,  $J = 8.8$  Hz, 6.4 Hz), 3.12 (dd, 2H,  $J = 8.8$  Hz, 6.4 Hz)。

[0452] MS:  $m/z = 341$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0453] [工业实用性]

[0454] 本发明可以提供以良好产率生产化合物(1)或其药学上可接受的盐的方法。

[0455] 此外,本发明的化合物[V-1]和[VI]可用作用于生产化合物(1)或其药学上可接受的盐的合成中间体。

[0456] 此外,本发明的生产方法可用作大规模工业合成方法,因为其可以通过简单操作经由易于处理的化合物进行。

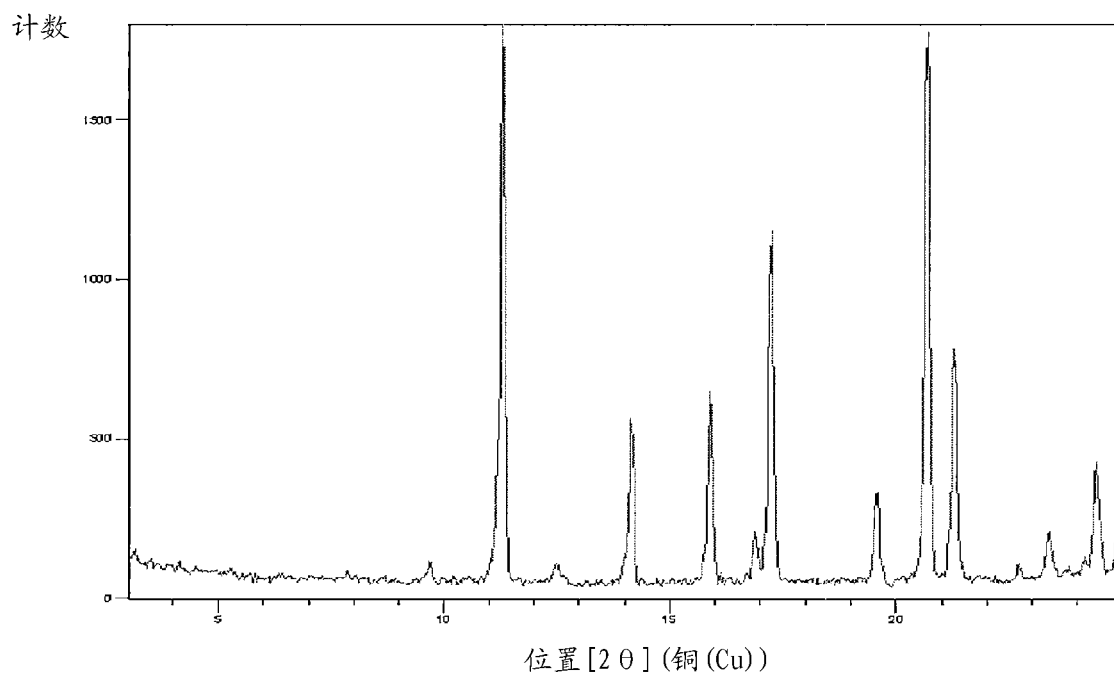


图 1

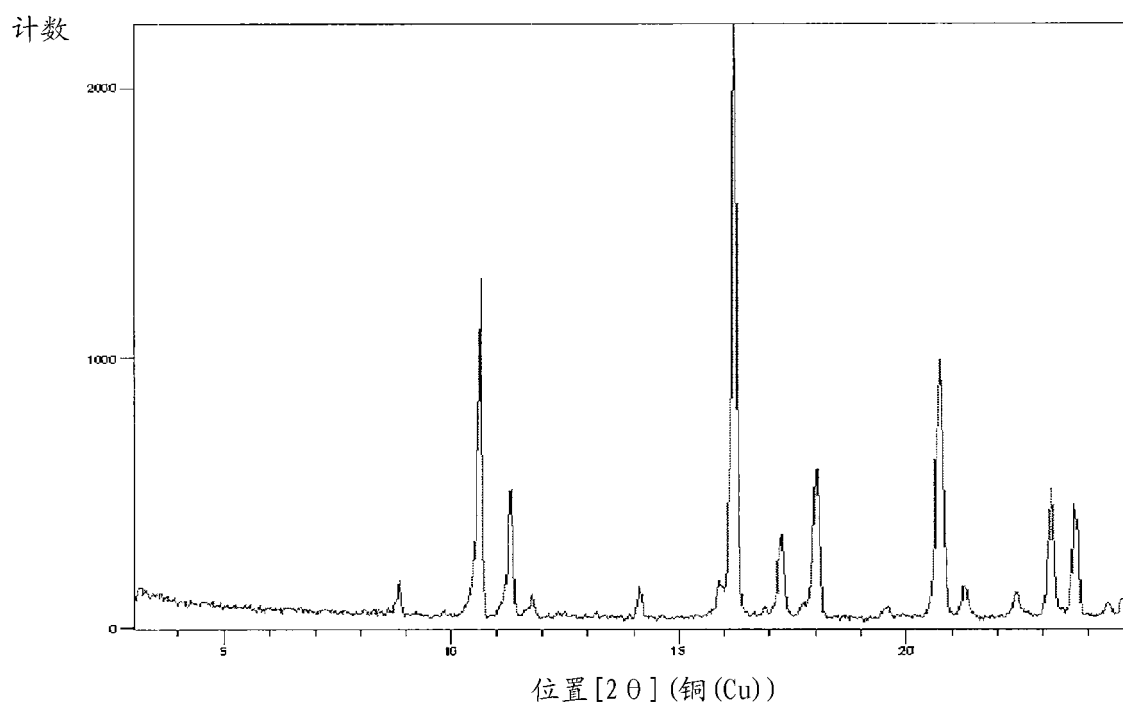


图 2

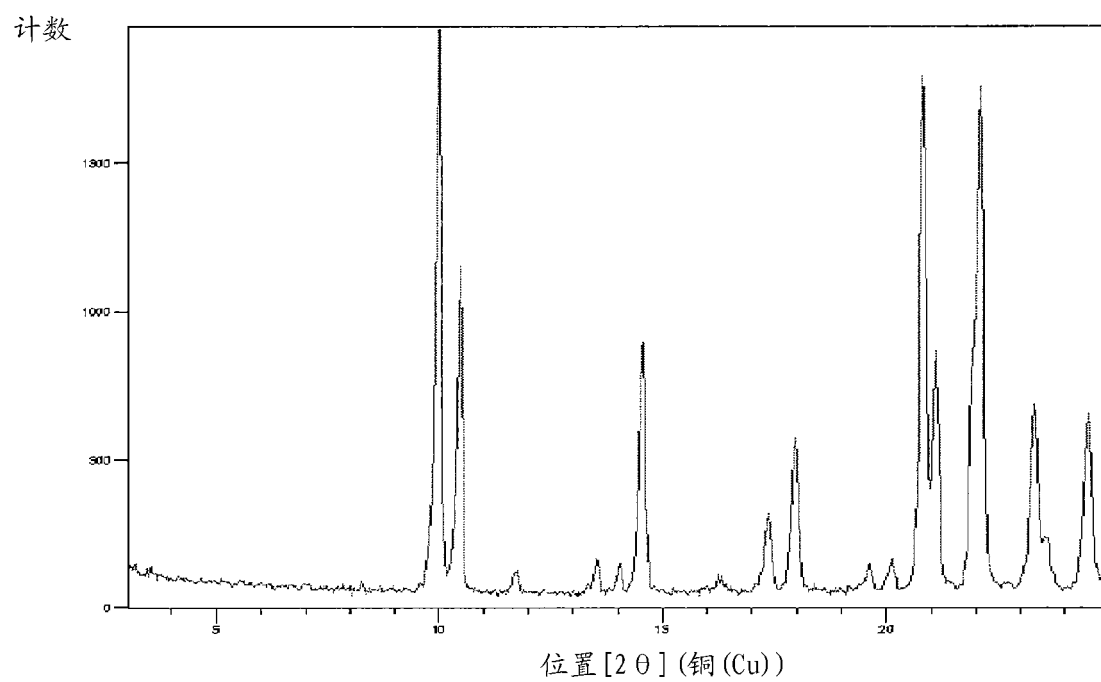


图 3

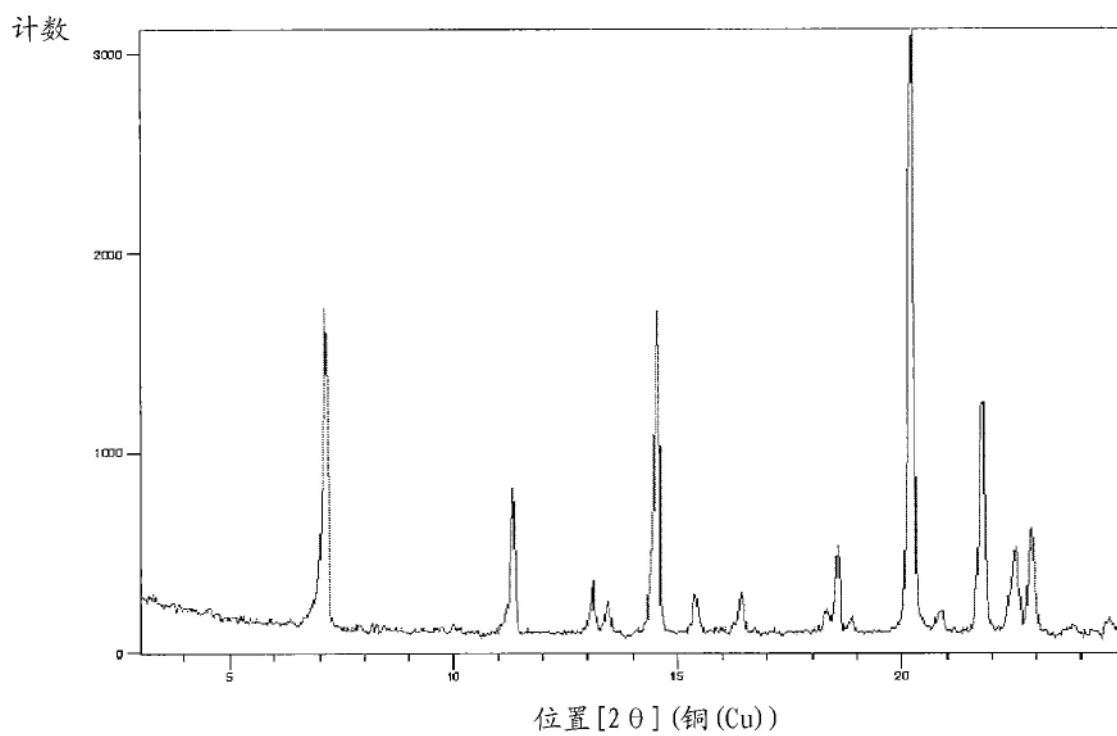


图 4

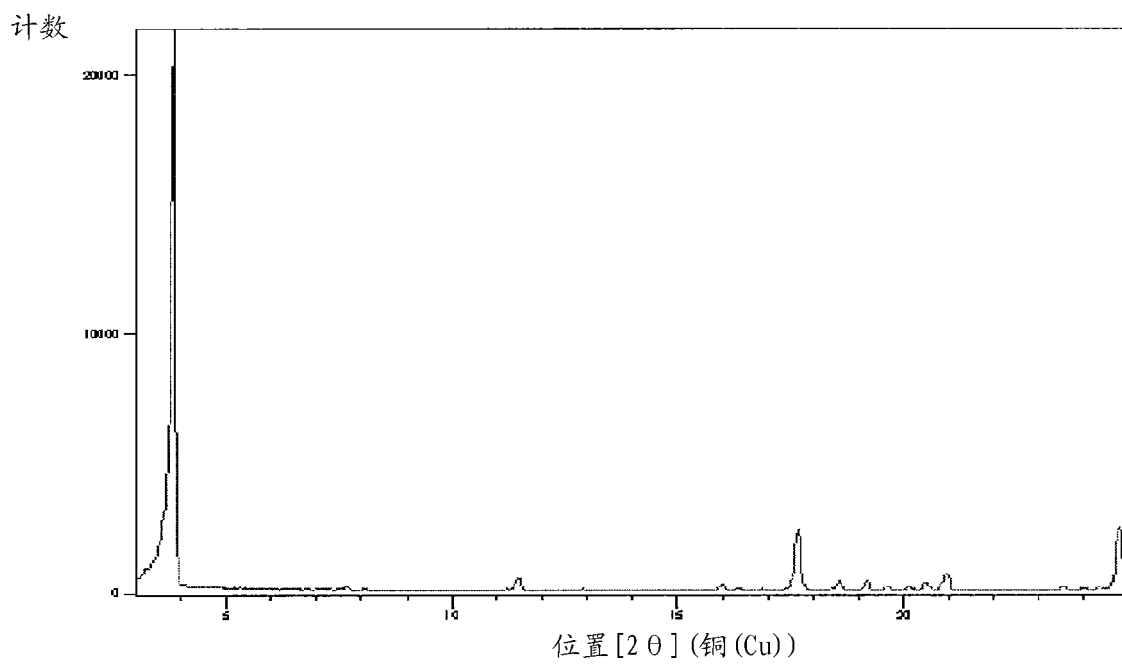


图 5

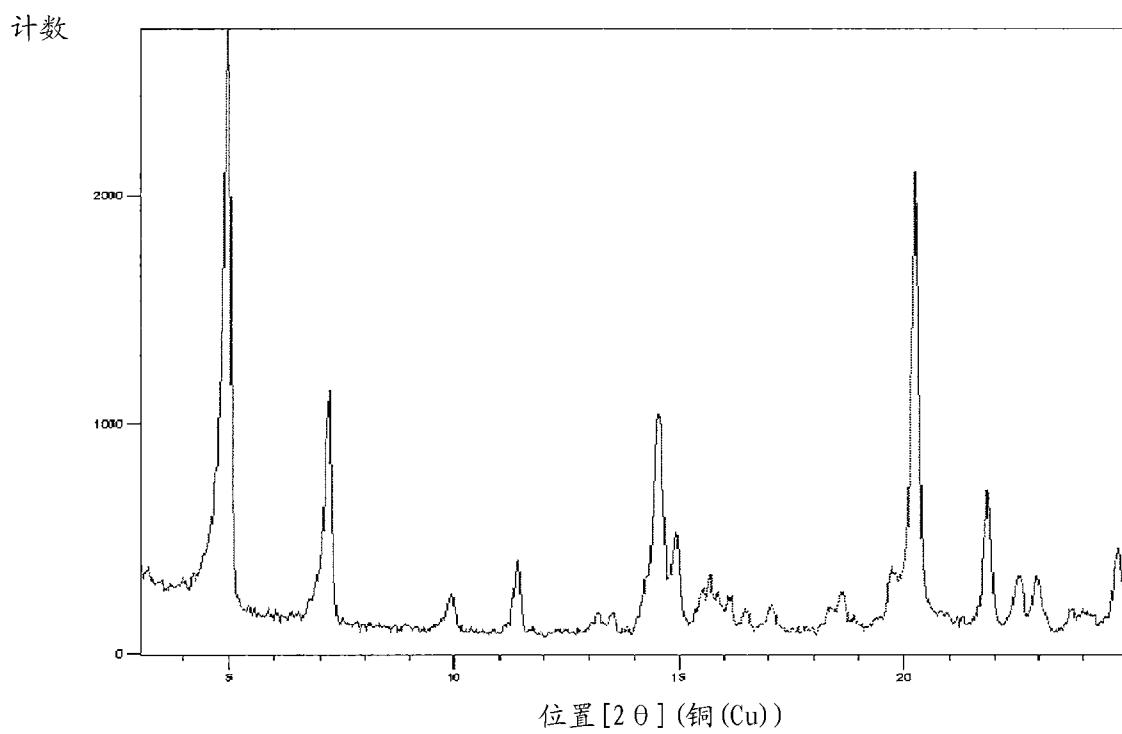


图 6