



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112368271 A

(43) 申请公布日 2021.02.12

(21) 申请号 201980043226.0

(22) 申请日 2019.07.03

(30) 优先权数据

2018-127197 2018.07.04 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.12.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2019/026395 2019.07.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/009132 JA 2020.01.09

(71) 申请人 第一三共株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 安艺祐一 鸟山史彦 樱井夏树

龟田蓝 小仓友和

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51) Int.Cl.

C07D 319/12 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书3页 说明书21页 附图1页

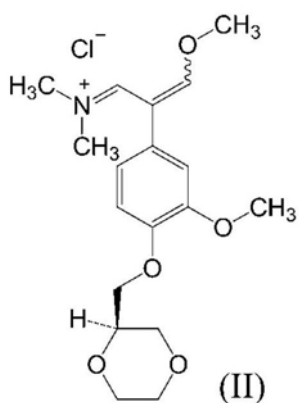
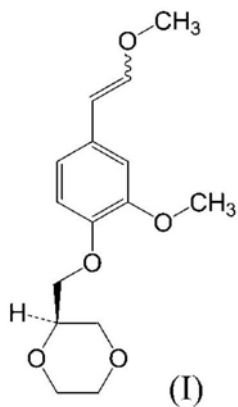
(54) 发明名称

二芳基吡啶衍生物的制造方法

(57) 摘要

本发明涉及一种二芳基吡啶衍生物的新制造方法,目的在于提供一种工业上有用的新方法。本发明开发出了一种吡啶环的新合成方法,该方法不用钯、强碱,且不用在高温条件下反应。尤其是成功开发出一种方法,该方法对于作为中间体的亚胺盐的合成、从亚胺盐到氰基化合物的合成以及吡啶的环化,均能够在极其温和的反应条件下进行合成。

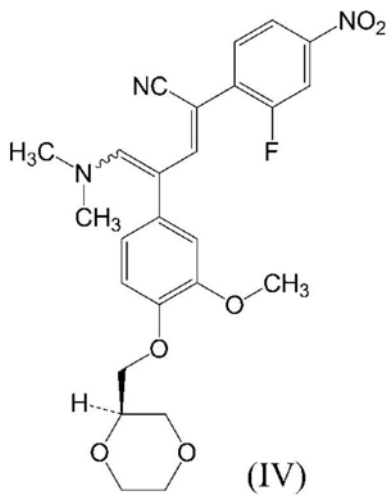
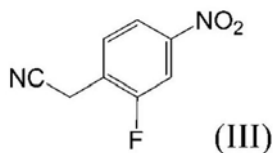
1. 一种如式 (II) 所示的化合物或其盐的制造方法, 包括以下工序:
使 (I) 所示的化合物与氯化剂和二甲基甲酰胺发生反应。



2. 根据权利要求1所述的制造方法, 氯化剂为草酰氯。

3. 一种如式 (IV) 所示的化合物或其盐的制造方法, 包括以下工序:

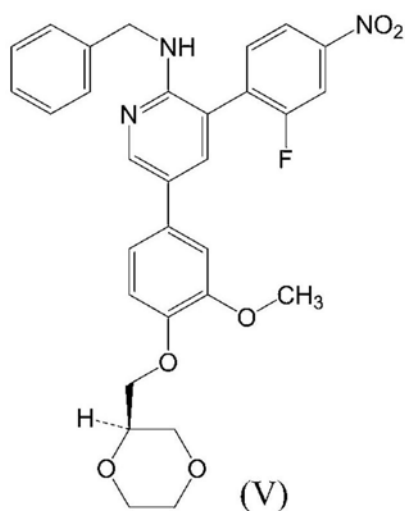
用权利要求1或2所述的制造方法制造如式 (II) 所示的化合物之后, 在碱的存在下, 使其与如式 (III) 所示的化合物发生反应。



4. 根据权利要求3所述的制造方法, 碱为2,6-卢剔啶。

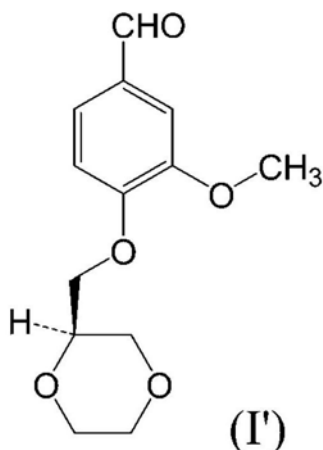
5. 一种如式 (V) 所示的化合物或其盐的制造方法, 包括以下工序:

用权利要求3或4所述的制造方法制造如式 (IV) 所示的化合物或其盐之后, 使其与苄基胺发生反应。



6. 上述如式 (V) 所示的化合物或其盐的制造方法, 包括以下工序:

(i) 使如式 (I') 所示的化合物与Wittig试剂发生反应;



(ii) 使工序 (i) 中得到的化合物与氯化剂和二甲基甲酰胺发生反应;

(iii) 使工序 (ii) 中得到的化合物在碱的存在下与上述如式 (III) 所示的化合物发生反应; 以及

(iv) 使工序 (iii) 中得到的化合物与苄基胺发生反应。

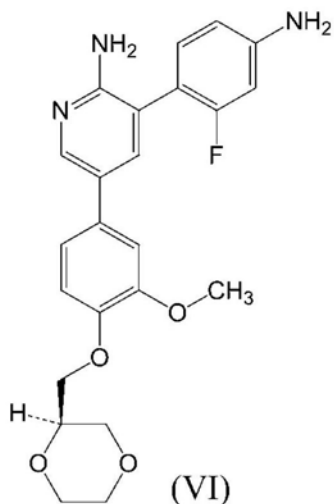
7. 根据权利要求6所述的方法, 工序 (i) 中的Wittig试剂为 $\text{Ph}_3(\text{Cl})\text{CH}_2\text{OMe}$ 。

8. 根据权利要求6或7所述的制造方法, 工序 (ii) 中的氯化剂为草酰氯。

9. 根据权利要求6至8的任意一项所述的制造方法, 工序 (iii) 中的碱为2,6-卢剔啶。

10. 一种如式 (VI) 所示的化合物或其盐的制造方法, 包括以下工序:

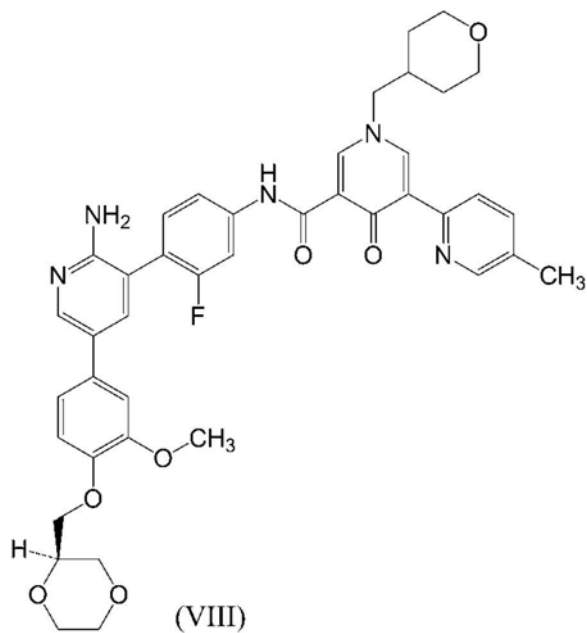
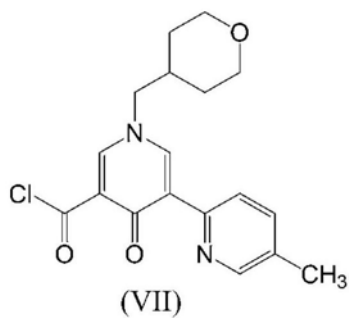
用权利要求5至9的任意一项所述的制造方法制造如式 (V) 所示的化合物或其盐之后, 在溶剂中, 在钨碳催化剂的存在下, 使其与氢发生反应。



11. 根据权利要求10所述的制造方法, 如式 (V) 所示的化合物或其盐为如式 (V) 所示的化合物的盐酸盐, 溶剂为1-丙醇或N-甲基吡咯烷酮。

12. 一种如式 (VIII) 所示的化合物或其盐的制造方法, 包括以下工序:

用权利要求10或11所述的制造方法制造如式 (VI) 所示的化合物或其盐之后, 使其与如式 (VII) 所示的化合物或其盐发生缩合。



13. 根据权利要求12所述的制造方法, 如式 (VIII) 所示的化合物或其盐为如式 (VIII) 所示的化合物的硫酸盐。

二芳基吡啶衍生物的制造方法

技术领域

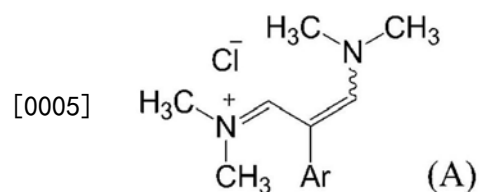
[0001] 本发明涉及一种二芳基吡啶衍生物的新制造方法,尤其涉及一种制造方法,该方法包括一种不使用铯的吡啶环的新合成方法。

背景技术

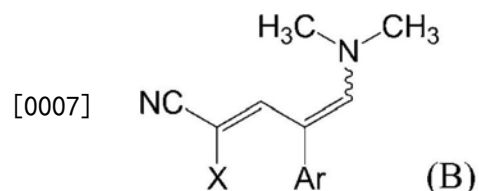
[0002] 已知二芳基吡啶衍生物可用于医药或其制造原料,可用于肿瘤的治疗(专利文献1)。

[0003] 专利文献1中公开了各种二芳基吡啶衍生物及其制造方法。该文献中公开的二芳基吡啶衍生物的制造方法均以被卤素原子取代的吡啶衍生物作为起始化合物,通过使用铯的偶联反应,向吡啶环中导入芳基(例如,实施例中的中间体9a和中间体10a)。但是,被多个卤素原子取代的吡啶衍生物是高价,而多次铯的使用使得需要注意目标产物中铯的残留。

[0004] 作为不使用铯的吡啶环的合成方法,已知有例如下述方法:使用下述所示的化合物A作为起始化合物,



[0006] 将化合物A氰基化,合成下述所示的化合物B,



[0008] 使化合物B与氨等具有氨基的化合物发生反应而环化,合成吡啶环(非专利文献1、2、3)。

[0009] 但是,要合成化合物A,需要在超低温下使用强碱进行反应(非专利文献1),或在高温下进行反应(非专利文献3,4)。此外,从化合物A到化合物B的转化反应需要在强碱的存在下(非专利文献2,3)进行反应,化合物B的环化反应需要在高温条件下(非专利文献1,2)、大量强碱的存在下(非专利文献2)、或这些均满足(非专利文献3)等等,是难以操作的。

[0010] 现有技术文献

[0011] 专利文献

[0012] 专利文献1:W02016006706

[0013] 非专利文献

[0014] 非专利文献1:Synthesis Issue05,1979,376

[0015] 非专利文献2:J.Prakt.Chem.,5,1990,332

[0016] 非专利文献3:J.Org.Chem.60,1995,3750

[0017] 非专利文献4:Org.Proc.Res.Dev.,vol.9,No.2,2005,141

发明内容

[0018] 发明要解决的问题

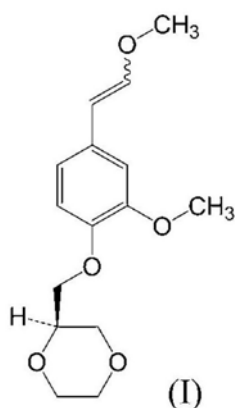
[0019] 本发明涉及一种二芳基吡啶衍生物的新制造方法,尤其目的在于提供一种工业上有利的新制造方法,该方法是一种吡啶环的新合成方法,该方法不用钯、强碱,且不用在高温条件下反应。

[0020] 用于解决问题的方案

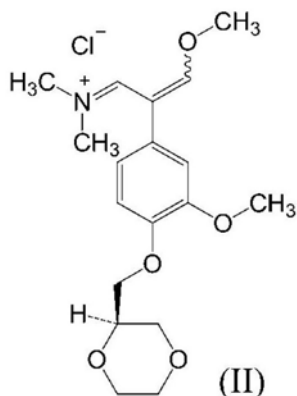
[0021] 本发明涉及以下的(1)~(13)。

[0022] (1)一种如式(II)所示的化合物或其盐的制造方法,包括以下工序:

[0023] 使如式(I)所示的化合物与氯化剂和二甲基甲酰胺发生反应。



[0024]

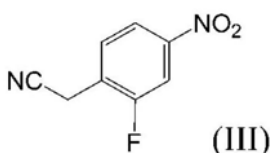


[0025] (2) 根据(1)所述的制造方法,氯化剂为草酰氯。

[0026] (3) 一种如式(IV)所示的化合物或其盐的制造方法,包括以下工序:

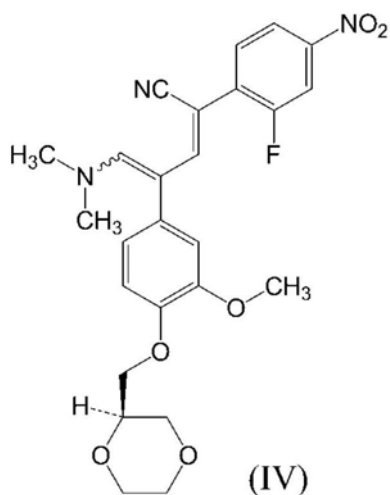
[0027] 使用(1)或(2)所述的制造方法制造如式(II)所示的化合物之后,在碱的存在下,

[0028] 使其与如式(III)所示的化合物发生反应。



[0029]

[0030]

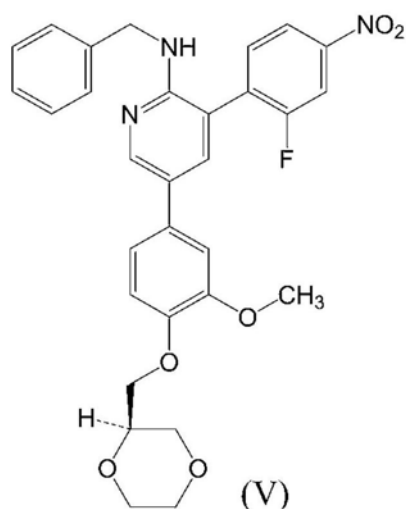


[0031] (4) 根据 (3) 所述的制造方法, 碱为 2,6-卢剔啶。

[0032] (5) 一种如式 (V) 所示的化合物或其盐的制造方法, 包括以下工序:

[0033] 使用 (3) 或 (4) 所述的制造方法制造如式 (IV) 所示的化合物或其盐之后, 使其与苄基胺发生反应。

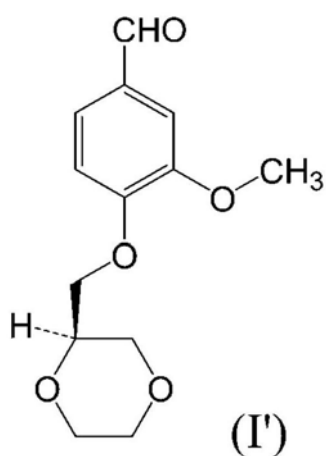
[0034]



[0035] (6) 上述如式 (V) 所示的化合物或其盐的制造方法, 包括以下工序:

[0036] (i) 使如式 (I') 所示的化合物与 Wittig 试剂发生反应;

[0037]



[0038] (ii) 使工序 (i) 中得到的化合物与氯化剂和二甲基甲酰胺发生反应;

[0039] (iii) 使工序(ii)中得到的化合物在碱的存在下与上述如式(III)所示的化合物发生反应;以及

[0040] (iv) 使工序(iii)中得到的化合物与苄基胺发生反应。

[0041] (7) 根据(6)所述的方法,工序(i)中的Wittig试剂为 $\text{Ph}_3(\text{Cl})\text{CH}_2\text{OMe}$ 。

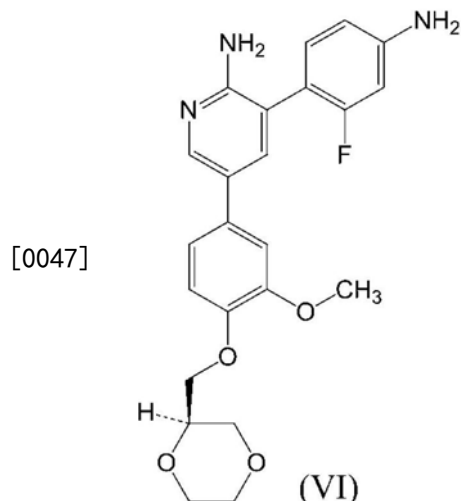
[0042] (8) 根据(6)或(7)所述的制造方法,工序(ii)中的氯化剂为草酰氯。

[0043] (9) 根据(6)至(8)的任意一项所述的制造方法,工序(iii)中的碱为2,6-卢剔啶。

[0044] (10) 一种如式(VI)所示的化合物或其盐的制造方法,包括以下工序:

[0045] 用(5)至(9)的任意一项所述的制造方法制造如式(V)所示的化合物或其盐之后,

[0046] 在溶剂中,在钯碳催化剂的存在下,使其与氢发生反应。

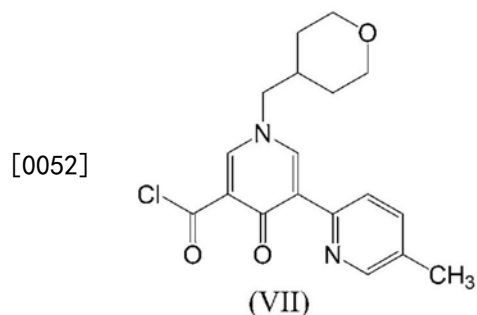


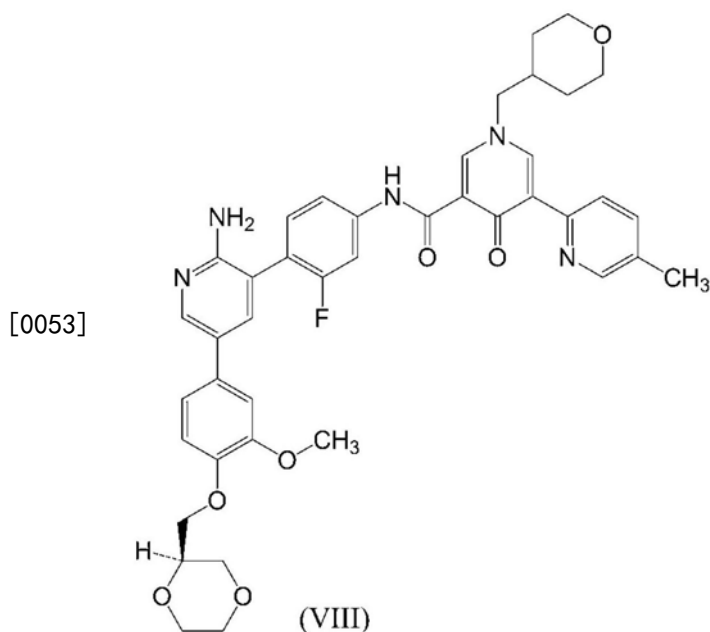
[0048] (11) 根据(10)所述的制造方法,如式(V)所示的化合物或其盐为如式(V)所示的化合物的盐酸盐,溶剂为1-丙醇或N-甲基吡咯烷酮。

[0049] (12) 一种如式(VIII)所示的化合物或其盐的制造方法,包括以下工序:

[0050] 用(10)或(11)所述的制造方法制造如式(VI)所示的化合物或其盐之后,

[0051] 使其与如式(VII)所示的化合物或其盐发生缩合。





[0054] (13) 根据 (12) 所述的制造方法, 如式 (VIII) 所示的化合物或其盐为如式 (VIII) 所示的化合物的硫酸盐。

[0055] 作为本发明的制造方法中的其它方式, 可列举出使用 (13) 所述的制造方法制造如式 (VIII) 所示的化合物的硫酸盐之后, 进行结晶, 得到如式 (VIII) 所示的化合物的硫酸盐晶体的制造方法。

[0056] 本发明中的如式 (VIII) 所示的化合物的硫酸盐晶体是例如具有如下特征的晶体: 在使用 CuK α 射线的 X 射线粉末衍射中, 在选自 3.71 ± 0.2 , 6.48 ± 0.2 , 7.37 ± 0.2 , 9.80 ± 0.2 , 10.29 ± 0.2 , 11.01 ± 0.2 , 18.44 ± 0.2 , 20.53 ± 0.2 , 22.91 ± 0.2 以及 24.15 ± 0.2 的衍射角 (2θ) 中至少具有 5 个峰。

[0057] 发明的效果

[0058] 根据本发明, 能够提供一种吡啶环的新合成方法, 该方法不用钼、强碱, 且不用在高温条件下反应。尤其是发现了一种方法, 该方法对于以往合成时需要在超低温下用强碱进行反应或在高温下反应的亚胺盐, 能够在极其温和的反应条件下进行合成; 此外, 能够提供一种合成方法, 该方法对于从亚胺盐到氰基化合物的合成以及吡啶的环化, 不需要以往的使用强碱进行反应或在高温条件下反应。

附图说明

[0059] 图1示出的是实施例7中的化合物 (26) 的 XRD 图。

具体实施方式

[0060] 在本发明中, “氯化剂”指的是, 与二甲基甲酰胺发生反应生成 Vilsmeier 试剂的物质, 例如可列举出氯、草酰氯、亚硫酸氯、氯氧化磷等。优选为草酰氯。

[0061] 在本发明中, 制造如式 (IV) 所示的化合物或其盐时使用的“碱”只要是能够引出如式 (III) 所示化合物的苄基位置质子的碱即可, 例如可列举出 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯 (DBU)、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷 (DABCO)、三乙胺、

吡啶、2,6-卢剔啶、N-甲基吗啉、四甲基乙二胺 (TMEDA) 等。优选为吡啶、2,6-卢剔啶、TMEDA, 进一步优选为2,6-卢剔啶。

[0062] 在本发明中可使用的“钨碳催化剂”只要是可用于脱苄基化反应以及从硝基到氨基的还原反应的钨碳催化剂即可。例如,可列举出M(川研精细化工)、PH(川研精细化工)、PE型(NE Chemcat)、AER型(NE Chemcat)等。优选为PE型(NE Chemcat)。

[0063] 在本发明中,作为可在使用钨碳催化剂的反应中使用的“溶剂”,例如可列举出甲醇、乙醇、1-丙醇、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、N-甲基吡咯烷酮等。优选为1-丙醇或N-甲基吡咯烷酮。

[0064] 在本发明中,“Wittig试剂”指的是,可与醛和酮发生反应形成碳-碳双键的试剂。优选为能够得到双键被烷氧基取代的化合物的Wittig试剂。例如,可列举出 $\text{Ph}_3(\text{Cl})\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $\text{Ph}_3(\text{Br})\text{CH}_2\text{OMe}$ 以及 $\text{Ph}_3(\text{I})\text{CH}_2\text{OMe}$ 等。

[0065] 本发明的如式(I)所示的化合物、如式(II)所示的化合物或其盐、以及如式(IV)所示的化合物或其盐包含几何异构体。

[0066] 本发明的如式(II)所示的化合物、如式(IV)所示的化合物、如式(V)所示的化合物、如式(VI)所示的化合物、如式(VII)所示的化合物、以及如式(VIII)所示的化合物能够通过与其酸发生反应而生成盐。例如,可列举出氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐之类的氢卤酸盐;硝酸盐、过氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐;甲烷磺酸盐、三氟甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐之类的C1-C6烷基磺酸盐;苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐之类的烯丙基磺酸盐;乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、酒石酸盐、草酸盐、己二酸盐等有机酸盐;以及甘氨酸盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐、天冬酰胺盐之类的氨基酸盐。

[0067] 本发明中的“盐”不仅包括通过离子键形成的分子,还可以包括通过氢键和/或范德华键形成的分子。

[0068] 本发明的如式(I)所示的化合物、如式(I')所示的化合物、如式(II)所示的化合物、如式(III)所示的化合物、如式(IV)所示的化合物或其盐、如式(V)所示的化合物或其盐、如式(VI)所示的化合物或其盐、如式(VII)所示的化合物或其盐、以及如式(VIII)所示的化合物或其盐有时会由于置于大气中或发生重结晶而引入水分子,形成水合物,这种水合物也包含在本发明中。

[0069] 本发明的如式(I)所示的化合物、如式(I')所示的化合物、如式(II)所示的化合物或其盐、如式(III)所示的化合物、如式(IV)所示的化合物或其盐、如式(V)所示的化合物或其盐、如式(VI)所示的化合物或其盐、如式(VII)所示的化合物或其盐、以及如式(VIII)所示的化合物或其盐有时会由于置于溶剂中或发生重结晶而吸收某种溶剂,形成溶剂合物,这种溶剂合物也包含在本发明中。

[0070] 在本发明中,晶体指的是由结构原子和分子在三维上有规则地重复排列而形成其内部结构的固体,有别于不具有这种规则内部结构的无定形固体或非晶态体。

[0071] 在本发明中,可通过利用基于偏光显微镜的观察、X射线粉末晶体分析、或X射线单晶衍射检测来确认如式(VIII)所示的化合物或其盐为晶体形态。此外,还可以通过与基于事先测得的晶体特征的各项指标的数据进行比较,来确定其晶体的类型。因此,根据本发明的优选的方式,本发明提供的晶体可利用这样的检测手段来确认是晶体。

[0072] 在本发明中,不仅是X射线粉末衍射中的衍射角完全一致的晶体,衍射角在 ± 0.2 的范围内一致的晶体也包含在本发明中。这是由于一般来说,测量仪、试样以及试样制备的差异会导致存在峰值本身的波动,是一种惯例。由于X射线粉末衍射中的衍射角(2θ)会在 ± 0.2 的范围内产生误差,因此需要理解上述衍射角的值也包括 ± 0.2 左右的范围内的数值。

[0073] 下面对本发明进行说明。本发明的反应条件应解释为不限于此。本发明中,有时化合物的官能团用适当的保护基进行保护。作为这种官能团,例如可列举出羟基、羧基、氨基等,保护基的种类以及这些保护基的导入和去除条件可参考例如Protective Groups in Organic Synthesis (T.W.Green and P.G.M.Wuts, John Wiley&Sons, Inc., New York, 2006) 中记载的内容。

[0074] 实施例

[0075] 以下,列举实施例对本发明进一步进行详细说明,但本发明的范围不限于此。

[0076] 实施例中使用的符号具有如下含义。

[0077] mg:毫克;g:克;kg:千克;mL:毫升;L:升;

[0078] mol:摩尔;MHz:兆赫。

[0079] 以下实施例中,核磁共振(以下称为 ^1H NMR:500MHz)谱图以四甲基硅烷作为标准物质,将化学位移值以 δ 值(ppm)来表述。分裂图形的单峰用s表示,双峰用d表示,三重峰用t表示,四重峰用q表示,多重峰用m表示,宽峰用br表示。

[0080] 实施例中使用的X射线粉末衍射仪的检测条件如下。

[0081] 检测范围:3-40deg

[0082] 步长:0.020deg

[0083] 速度:10deg/min

[0084] 靶材:Cu (K α)

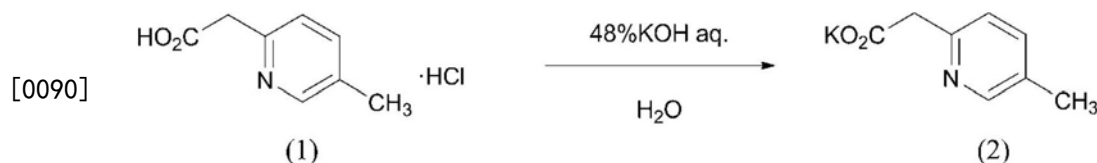
[0085] 管电压:40kV

[0086] 管电流:15mA

[0087] 检测温度:室温(25 $^{\circ}\text{C}$)

[0088] (参考例1)

[0089] (5-甲基吡啶-2-基) 乙酸钾(2)的制备



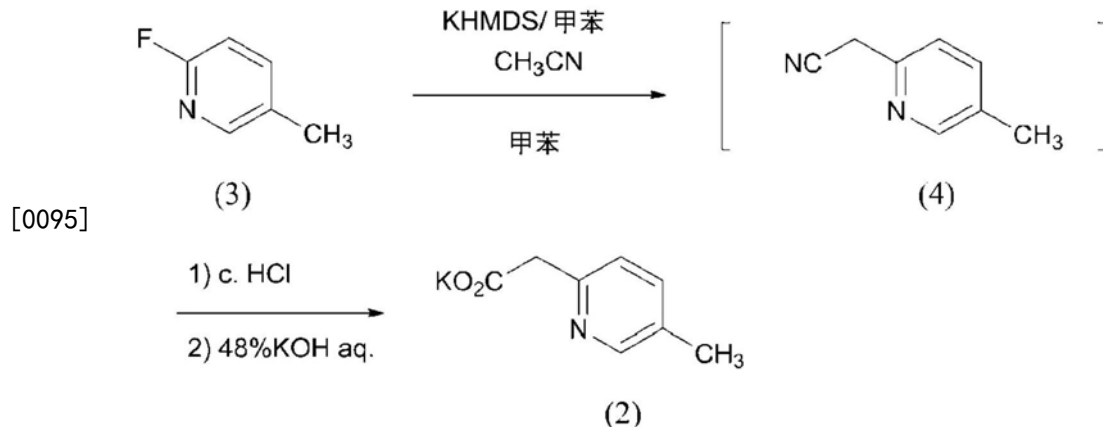
[0091] 在氮气氛下,向反应容器中加入普通水(25.7L)和(5-甲基吡啶-2-基) 乙酸盐酸盐(1)(19.0kg,101mol),在0 $^{\circ}\text{C}$ 下进行搅拌。保持在-5 $^{\circ}\text{C}$ 以上且10 $^{\circ}\text{C}$ 以下地加入48%氢氧化钾水溶液(23.24kg)后,用浓盐酸(0.15kg)将pH调整为12.6。确认氯化钾析出之后,在0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌20分钟,滴加1-丙醇(143L)。滴加结束后,升温至25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌15分钟,减压浓缩至液量为66.5L。在20 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加1-丙醇(143L),再次减压浓缩至液量为66.5L。然后在25 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加1-丙醇(143L),在50 $^{\circ}\text{C}$ 下热过滤之后,用50 $^{\circ}\text{C}$ 的1-丙醇(57L)进行清洗,除去不溶物。对得到的滤液进行减压浓缩至液量为95L,在40 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加1-丙醇水溶液(1-丙醇19L,普通水1.9L)。然后,减压浓缩至液量为38L,在40 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加乙酸丙酯(181L)。在25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌18小时后,将析出

的固体滤出,用乙酸丙酯/1-丙醇溶液(乙酸丙酯51.3L,1-丙醇5.7L)进行清洗,在40℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(2)(18.15kg,收率94.7%)。

[0092] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ = 2.21 (s, 3H), 3.25 (d, J = 3.5Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.16 (s, 1H) .

[0093] (参考例2)

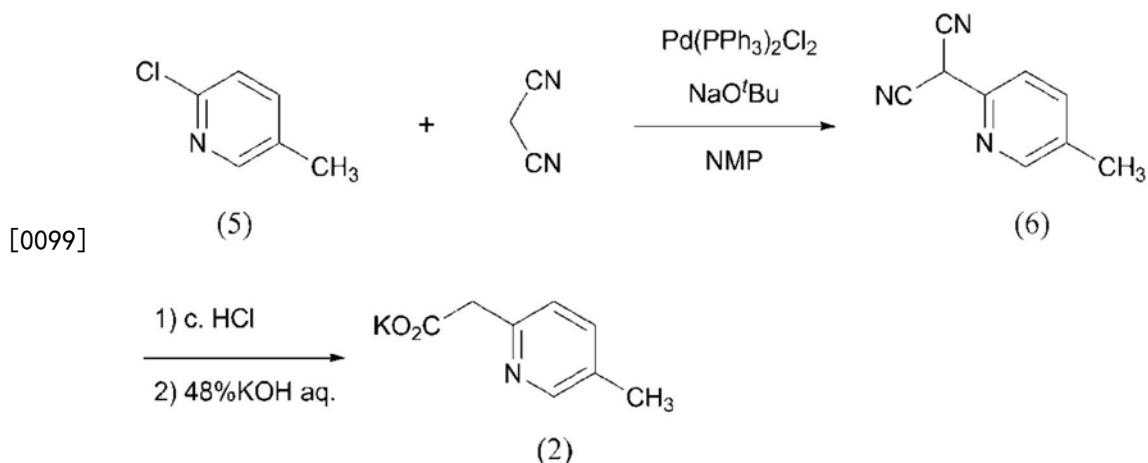
[0094] (5-甲基吡啶-2-基) 乙酸钾 (2) 的制备



[0096] 在氮气氛围下,向反应容器中加入甲苯(315mL)、2-氟-4-甲基吡啶(3)(45g, 405mmol)、乙腈(20.0g, 487mmol),在0℃下进行搅拌。将六甲基二硅叠氮化钾的甲苯溶液(0.5mol/L, 1.78L, 890mmol)保持在0℃以上且10℃以下地缓慢滴加。在25℃下搅拌1小时后,在50℃下搅拌6小时。冷却至5℃后,添加普通水(450mL),搅拌30分钟。在5℃状态下进行分液,丢弃水层。向有机层加入2N盐酸水溶液(522mL)将pH调整为2.4。升温至25℃搅拌15分钟后,用4N氢氧化钠水溶液将pH调整为8.7。在25℃下搅拌15分钟后,丢弃水层,在5℃下加入浓盐酸135mL。在25℃下搅拌15分钟,丢弃有机层。将水层升温至80℃,搅拌4小时。保持在-5℃以上且25℃以下地加入48%氢氧化钾水溶液(204g)后,在25℃下搅拌45分钟。接着加入1-丙醇(450mL),减压浓缩至液量为225mL。加入48%氢氧化钾水溶液(11.8g),将pH调整为11.8后,加入1-丙醇(450mL),减压浓缩至液量为225mL。再加入1-丙醇(450mL),减压浓缩至液量为338mL,向其中加入1-丙醇(338mL)。升温至50℃,在该温度下进行热过滤,用50℃的1-丙醇(135mL)进行清洗,除去不溶物。冷却至25℃,确认开始结晶后,浓缩至液量为135mL。在50℃下滴加乙酸丙酯585mL。在25℃下搅拌8小时后,将析出的固体滤出,用乙酸丙酯/1-丙醇溶液(乙酸丙酯122mL,1-丙醇13.5mL)进行清洗,在40℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(2)(68.9g,收率89.9%)。

[0097] (参考例3)

[0098] (5-甲基吡啶-2-基) 乙酸钾 (2) 的制备



[0100] (工序1) (5-甲基吡啶-2-基) 丙二腈 (6) 的制备

[0101] 在氮气氛下,向反应容器中加入N-甲基吡咯烷酮(7L)、丙二腈(797g,12.1mol),分4次加入叔丁醇钠(2.64kg,27.4mol)。接着加入2-氯-4-甲基吡啶(5)(1.40kg,11.0mol),通入氮气降低溶液中的氧浓度。加入双三苯基膦二氯化钯(77.0g,0.11mol),在55℃下搅拌1.5小时后,在80℃下搅拌1小时。冷却至50℃后,在该温度下滴加乙酸水溶液(乙酸1.0kg,普通水2.1kg),再加入普通水(18.9kg)进行搅拌。冷却至25℃后,用6N盐酸水溶液(0.95kg)将pH调整为5.6。再搅拌1小时后,将析出的固体滤出,依次用N-甲基吡咯烷酮水溶液(N-甲基吡咯烷酮1.4L,普通水4.2L)、普通水(5.6L)进行清洗,在40℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(6)(1.67kg,收率96.7%)。

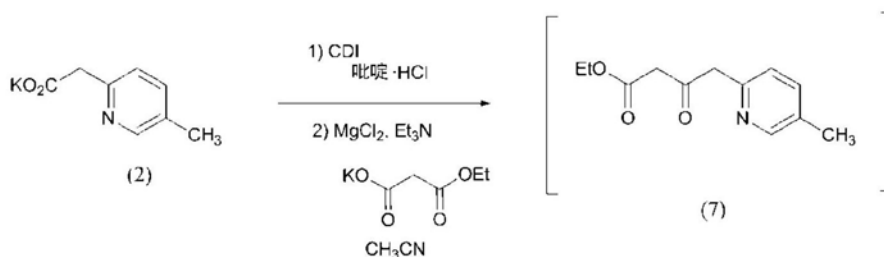
[0102] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ =2.15(s,3H),7.04(d, J =9.0Hz,1H),7.63-7.66(m,2H),12.85(brs,1H)。

[0103] (工序2) (5-甲基吡啶-2-基) 乙酸钾 (2) 的制备

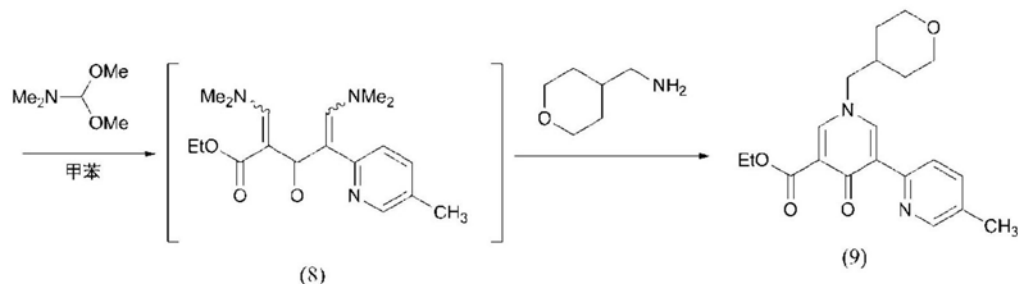
[0104] 在氮气氛下,在40℃下搅拌浓盐酸(150mL),分5次每次间隔1小时加入(5-甲基吡啶-2-基) 丙二腈(6)(50g,318mmol)。添加结束后,在40℃下搅拌1小时,再在80℃下搅拌1.5小时。保持在-5℃以上且10℃以下地加入48%氢氧化钾水溶液(241.7g),升温至25℃后,再加入普通水(50mL)。升温至50℃后,进行热过滤,用50℃的普通水(75mL)进行清洗,除去不溶物。对得到的溶液进行减压浓缩至液量为250mL,在45-50℃下滴加1-丙醇(500mL)。用浓盐酸(12.4mL)将pH调整为12.6后,减压浓缩至液量为250mL,在45-50℃下滴加1-丙醇(500mL)。再次减压浓缩至液量为250mL,在45-50℃下滴加1-丙醇(500mL)。在50℃下进行热过滤,用50℃的1-丙醇(150mL)进行清洗,除去不溶物。向滤液中加入普通水(50mL),减压浓缩至液量为200mL。在40℃下加入乙酸丙酯(400mL),减压浓缩至液量为200mL。再次在40℃下加入乙酸丙酯(400mL),减压浓缩至液量为200mL。将该浓缩液冷却至25℃,再搅拌1小时后,将析出的固体滤出,用乙酸丙酯/1-丙醇溶液(乙酸丙酯135mL,1-丙醇15mL)进行清洗,在40℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(2)(57.05g,收率94.8%)。

[0105] (参考例4)

[0106] 5-甲基-4'-氧代-1'-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1',4'-二氢-2,3'-联吡啶-5'-羧酸乙酯(9)的制备



[0107]



[0108] 在氮气氛围下，向反应釜中加入乙腈 (257L)、(5-甲基吡啶-2-基) 乙酸钾 (2) (17.15kg, 90.6mol)，在82℃下加热回流2小时。常压浓缩至液量为86L，在25℃下加入乙腈 (171.5L)。在0℃下加入吡啶盐酸盐 (12.57kg, 109mol) 搅拌30分钟，在0℃下加入羰基二咪唑 (16.16kg, 100mol)，搅拌40分钟。接着，在0℃下加入丙二酸乙酯钾 (23.14kg, 136mol)、三乙胺 (18.34kg, 181mol)，分10次加入氯化镁 (12.08kg, 127mol)。在0℃下搅拌1小时后，在55℃下搅拌1小时。加入甲苯 (137.2L)、普通水 (51.5L)，用6N盐酸水溶液将pH调整为5.01。丢弃水层后，用10%氯化钠水溶液 (51.5L) 清洗2次。对有机层进行减压浓缩至液量为69L，加入甲苯 (85.8L)，再次减压浓缩至液量为69L。将其作为4-(5-甲基吡啶-2-基)-3-氧代丁酸乙酯 (7) 溶液用于下一步反应。

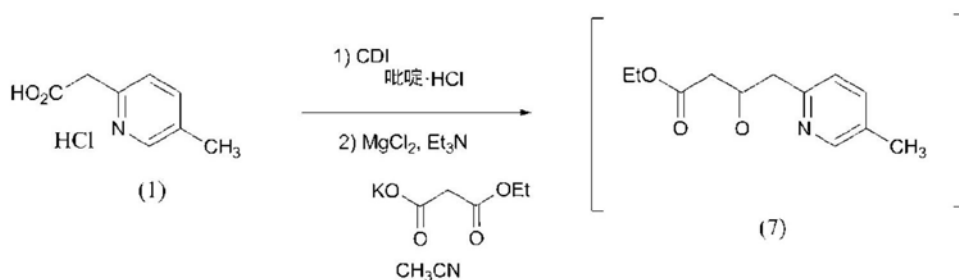
[0109] 在氮气氛围下，向另一反应釜中加入N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛 (76.8kg, 645mol)，使其为60℃。将4-(5-甲基吡啶-2-基)-3-氧代丁酸乙酯 (7) 溶液脱盐过滤，在60℃下加入至反应釜中。用甲苯 (17.2L) 进行清洗，在60℃的状态下搅拌2.5小时。接着，减压浓缩至液量为86L，重复4次添加甲苯 (85.8L) 的操作。再次减压浓缩至液量为86L，在25℃下添加1-(四氢-2H-吡喃-4-基) 甲胺 (10.44kg, 90.6mol)。在25℃下搅拌4小时后，添加晶种 (9) (2g)。确认开始结晶之后，冷却至-5℃，搅拌16小时。将析出的固体滤出，用冷却至-5℃的甲苯 (51.5L) 进行清洗，在40℃下进行减压干燥，以固体形式得到标记化合物 (9) (17.84kg, 收率55.2%)。

[0110] * 晶种 (9) 是通过采集一部分反应溶液进行减压浓缩而得到的。

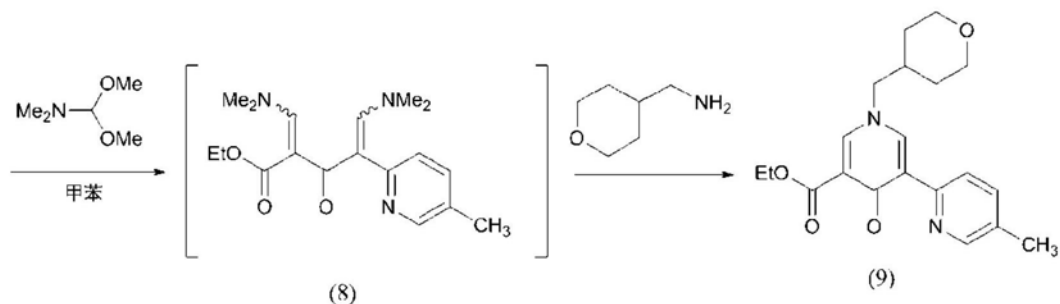
[0111] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ = 1.24-1.29 (m, 5H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 10.0, 10.0Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 11.5, 3.0Hz, 2H), 4.01 (d, J = 7.5Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7.0Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.5, 2.5Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.5Hz, 1H)。

[0112] (参考例5)

[0113] 5-甲基-4'-氧代-1'-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1',4'-二氢-2,3'-联吡啶-5'-羧酸乙酯 (9) 的制备



[0114]



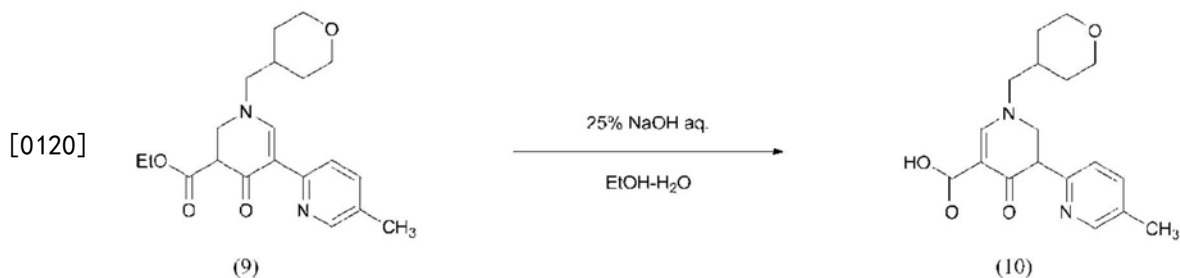
[0115] 在氮气氛围下,向反应釜中加入乙腈(97.5mL)、(5-甲基吡啶-2-基)乙酸一盐酸盐(1)(6.5g,0.035mol),在0℃下加入三乙胺(2.74g,0.027mol)搅拌30分钟,在0℃下加入羰基二咪唑(6.18g,0.038mol)搅拌1小时。接着,在0℃下加入丙二酸乙酯钾(8.84g,0.052mol)、三乙胺(7.01g,0.069mol),分10次加入氯化镁(4.62g,0.049mol)。在0℃下搅拌1小时后,在57℃下搅拌2小时。加入甲苯(52mL)、普通水(20mL),用5N盐酸水溶液将pH调整为约5。在约50℃下进行分液,丢弃水层之后,用10%氯化钠水溶液(20mL)进行清洗。在50℃下进行分液,丢弃水层之后,冷却至室温,加入2N盐酸水溶液32.5mL搅拌约5分钟。丢弃掉分液后的有机层之后,加入甲苯32.5mL,用25%氯化钠水溶液调整为约pH5后,搅拌约5分钟。向分液后的水层加入甲苯20mL,搅拌约5分钟。丢弃水层之后,合并有机层,减压浓缩至液量为26mL,加入甲苯(32.5mL),再次减压浓缩至液量为26mL。将其作为4-(5-甲基吡啶-2-基)-3-氧代丁酸乙酯(7)溶液用于下一步反应。

[0116] 在氮气氛围下,向另一反应容器中加入N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(29.12g,0.244mol),使其为60℃。将4-(5-甲基吡啶-2-基)-3-氧代丁酸乙酯(7)溶液脱盐过滤,在60℃下用约1小时滴加至反应容器中。用甲苯(6.5mL)进行清洗,在60℃的状态下搅拌2小时。接着,减压浓缩至液量为32.5mL,重复4次添加甲苯(32.5mL)的操作。再次减压浓缩至液量为32.5mL,在25℃下添加1-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(3.96g,0.034mol)。在25℃下搅拌4小时后,添加晶种(9)(7mg)。确认开始结晶之后,冷却至-5℃,搅拌过夜。将析出的固体滤出,用冷却至-5℃的甲苯(20mL)进行清洗,在40℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(9)(5.87kg,收率47.5%)。

[0117] *晶种(9)是通过采集一部分反应溶液进行减压浓缩而得到的。

[0118] (参考例6)

[0119] 5-甲基-4'-氧代-1'-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1',4'-二氢-2,3'-联吡啶-5'-羧酸(10)的制备

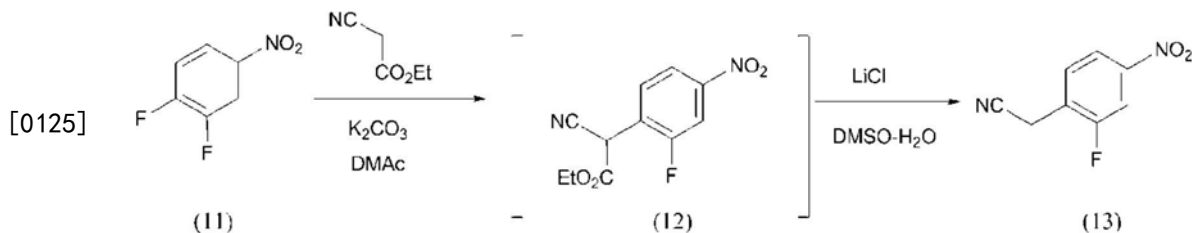


[0121] 在氮气氛围下,向反应容器中加入乙醇(50mL)、普通水(225mL)、5-甲基-4'-氧代-1'- (四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1',4'-二氢-2,3'-联吡啶-5'-羧酸乙酯(9)(50g, 14.0mmol)、25%氢氧化钠水溶液(26.9g,16.8mmol),在25℃下搅拌2.5小时。加入甲苯(150mL)、普通水(50mL),丢弃有机层。向水层加入乙醇(185mL),用6N盐酸水溶液(28mL)将pH调整为4.8。再在25℃下搅拌30分钟后,将析出的固体滤出,依次用乙醇水溶液(乙醇75mL,普通水75mL)、普通水(150mL)进行清洗,在40℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(10)(42.93g,收率93.1%)。

[0122] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ = 1.29-1.33 (m, 2H), 1.43-1.45 (m, 2H), 2.06-2.07 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 10.0, 9.5Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 11.5, 2.5Hz, 2H), 4.23 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.0, 2.5Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)。

[0123] (参考例7)

[0124] (2-氟-4-硝基苯基)乙腈(13)的制备



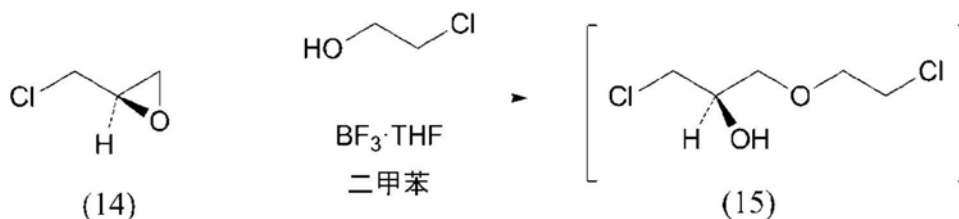
[0126] 在氮气氛围下,在25℃下搅拌N,N-二甲基乙酰胺(5.00L),添加碳酸钾(0.956kg, 6.92mol)、1,2-二氟-4-硝基苯(11)(1.00kg,6.29mol)、氰基乙酸乙酯(0.782kg,6.91mol)之后,升温至90℃。在该温度下搅拌4小时后,冷却至25℃。向该溶液用30分钟滴加普通水(3.50L),接着用15分钟滴加2N盐酸水溶液(6.91L)之后,添加乙酸乙酯(10.0L)。在25℃下搅拌5分钟,静置之后,丢弃水层。向有机层添加普通水(8.50L)、氯化钠(1.50kg),在25℃下搅拌5分钟,静置之后,丢弃水层。将得到的有机层减压浓缩至液量3.0L,添加二甲基亚砜(2.50L)。将该溶液减压浓缩至液量4.0L之后,添加普通水(1.50L)和氯化锂(0.400kg)的混合物。升温至100℃后,在该温度下搅拌5小时,冷却至50℃。向该溶液添加甲醇(5.00L)之后,用10分钟滴加普通水(2.00L),接着加入晶种(13)(1.00g),使晶体析出。确认晶体析出之后,在50℃下搅拌30分钟,用1小时滴加普通水(2.50L)。在该温度下搅拌1小时后,用1小时冷却至25℃。然后,升温至50℃,用45分钟滴加普通水(4.50L)。在该温度下搅拌30分钟之后,用1小时冷却至25℃。在该温度下搅拌1小时后,将析出的固体滤出,用水/甲醇溶液(水3.00L,甲醇1.00L)进行清洗,在50℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(1.05kg,收率92.8%)。

[0127] *晶种(13)是通过采集一部分反应溶液进行减压浓缩而得到的。

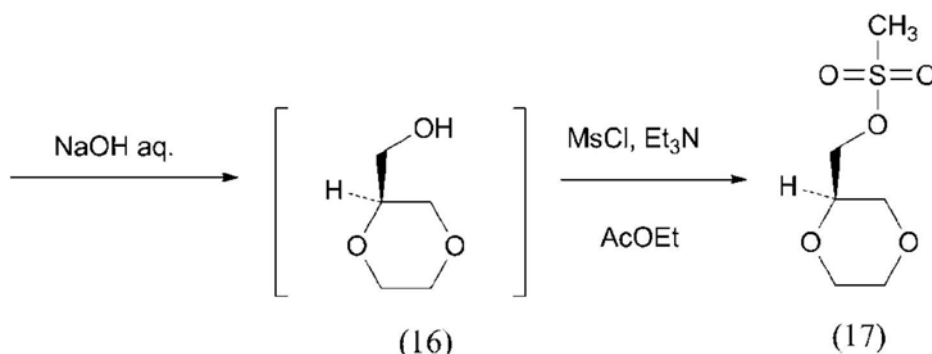
[0128] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): $\delta=3.89$ (s, 2H), 7.71 (dd, $J=8.5, 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.12 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H).

[0129] (参考例8)

[0130] (2R)-1,4-二恶烷-2-基甲基-甲磺酸酯 (17) 的制备



[0131]



[0132] (工序1) (2S)-1,4-二恶烷-2-基甲醇 (16) 的制备

[0133] 在氮气氛围下,向反应容器中添加2-氯乙醇 (210.0kg)、三氟化硼四氢呋喃 (0.26kg, 1.86mol) 进行搅拌,升温至75℃。用1小时滴加(R)-表氯醇 (14) (35.00kg, 378.3mol), 添加二甲苯 (17.5L)。在75℃下搅拌1.5小时后,减压浓缩至液量70L。向该溶液添加二甲苯 (105.0L), 再次减压浓缩至液量70L。将添加二甲苯、减压浓缩的操作重复总计3次。将得到的浓缩液冷却至15℃, 添加25% (w/w) 氢氧化钠水溶液 (302.64kg, 1.89kmol)。升温至65℃, 在该温度下搅拌5.5小时后, 冷却至25℃。向该溶液添加甲苯 (105.0L), 在25℃下搅拌5分钟, 静置之后, 丢弃有机层。向水层再次添加甲苯 (105.0L), 在25℃下搅拌5分钟, 静置之后, 丢弃有机层。向得到的水层添加浓盐酸 (127.89kg), 将pH调整为7.2。向该溶液添加1-丙醇 (175.0L), 减压浓缩至液量350L。向该溶液添加1-丙醇 (210.0L), 减压浓缩至液量290L。向该溶液添加1-丙醇 (297.5L), 减压浓缩至液量210L。向该溶液添加1-丙醇 (367.5L), 减压浓缩至液量175L。向该溶液添加1-丙醇 (70.0L), 减压浓缩至液量175L。将由浓缩得到的悬浊液用1-丙醇 (175.0L) 过滤, 除去析出的无机盐。将得到的滤液减压浓缩至液量30L, 添加甲苯 (52.5L)。将该悬浊液用甲苯 (17.5L) 过滤, 除去析出的无机盐。将得到的滤液减压浓缩至液量30L, 添加甲苯 (70.0L)。再将液量减压浓缩至约20L, 得到标记化合物 (16) (22.47kg, 收率45.3%)。

[0134] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=3.26$ (dd, $J=10.0, 11.5\text{Hz}$, 1H), 3.25-3.49 (m, 4H), 3.54 (ddd, $J=2.5, 11.0, 11.5\text{Hz}$, 1H), 3.62 (dd, $J=2.5, 11.5\text{Hz}$, 1H), 3.68 (dd, $J=3.0, 11.5\text{Hz}$, 1H), 3.73 (dd, $J=2.5, 11.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)。

[0135] (工序2) (2R)-1,4-二恶烷-2-基甲基-甲磺酸酯 (17) 的制备

[0136] 将得到的 (2S)-1,4-二恶烷-2-基甲醇 (16) (22.00kg, 186.2mol) 添加至另一反应

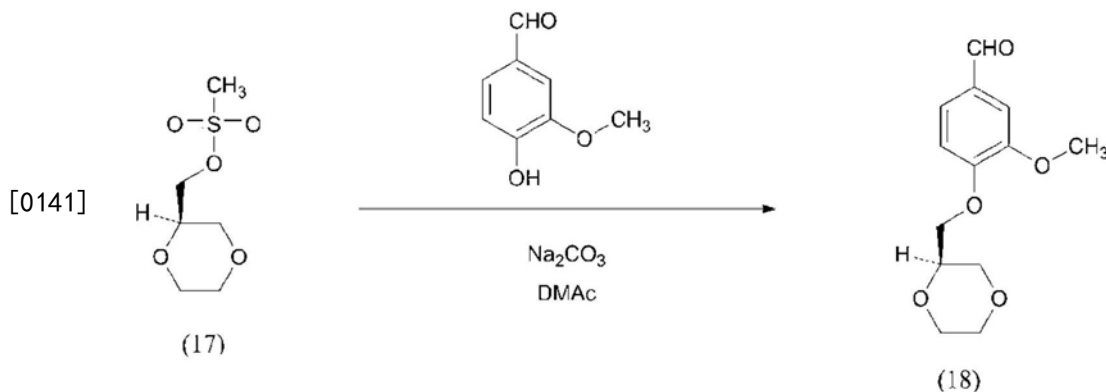
容器中,接着添加乙酸乙酯(440.0L)、三乙胺(26.57kg,262.6mol)、甲磺酰氯(32.64kg,284.9mol)之后,在30℃下搅拌1小时。向该溶液添加普通水(112.2L),在25℃下搅拌15分钟,静置之后,丢弃水层。将得到的有机层减压浓缩至液量40L。向该溶液添加甲醇(68.2L),减压浓缩至液量40L。向该溶液添加甲醇(68.2L),再次减压浓缩至液量40L。向该溶液添加甲醇(220.0L),冷却至5℃后,添加晶种(17)(1g),使晶体析出。晶体析出之后,在5℃下搅拌1小时。然后,用2小时冷却至-15℃后,在该温度下搅拌24小时。将析出的固体滤出,用冷却至-15℃的甲醇(88.0L)进行清洗,在25℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(17)(21.19kg,收率63.6%)。

[0137] *晶种(17)是通过采集一部分反应溶液进行减压浓缩而得到的。

[0138] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ =3.07(s,3H),3.46(dd, J =10.0,11.5Hz,1H),3.62(dt, J =3.0,11.0Hz,1H),3.70-3.92(m,5H),4.16-4.25(m,2H)。

[0139] (参考例9)

[0140] 4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯甲醛(18)的制备



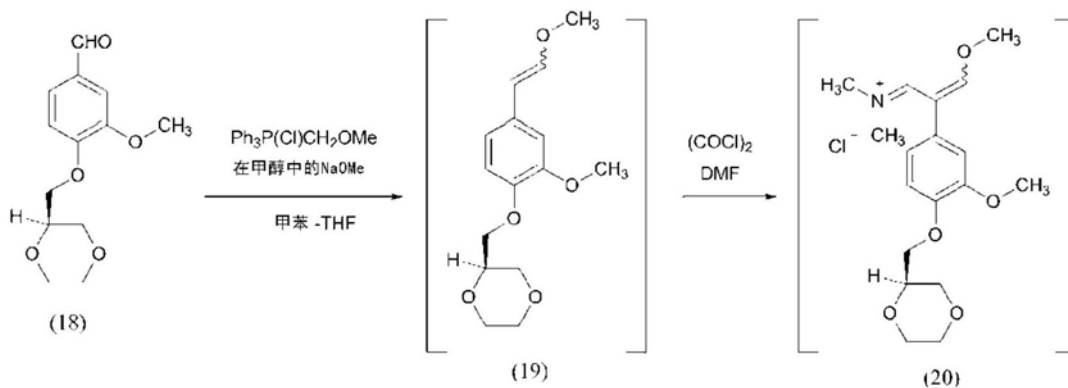
[0142] 在氮气氛围下,添加N,N-二甲基乙酰胺(45.5L)、碳酸钠(9.96kg,93.97mol)、香草醛(13.00kg,85.44mol),在20℃下搅拌5分钟。向该悬浊液添加(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲基-甲磺酸酯(17)(17.60kg,89.70mol),升温至120℃后,在该温度下搅拌6.5小时。冷却至70℃后,在维持该温度的状态下用1小时滴加普通水(97.5L)。向该溶液添加晶种(18)(13g),使晶体析出。晶体析出之后,在70℃下搅拌1小时。在维持60℃的状态下用1.5小时向该悬浊液滴加普通水(84.5L),在该温度下搅拌1小时。用1小时冷却至30℃之后,在该温度下搅拌30分钟。再用1.5小时冷却至0℃之后,在该温度下搅拌15小时。将析出的固体滤出,用普通水(104.0L)进行清洗,在40℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(18)(20.51kg,收率95.2%)。

[0143] *晶种(18)是通过采集一部分反应溶液进行减压浓缩而得到的。

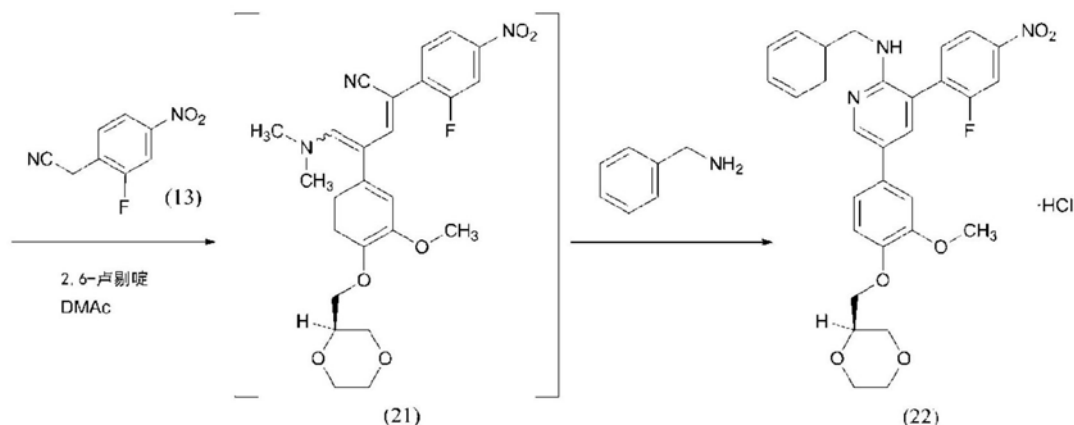
[0144] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ =3.40(dd, J =10.0,11.0Hz,1H),3.47-3.53(m,1H),3.60-3.70(m,2H),3.74-3.79(m,1H),3.80-3.86(m,4H),3.87-3.93(m,1H),4.03-4.10(m,2H),7.19(d, J =8.5Hz,1H),7.40(d, J =2.0Hz,1H),7.53(dd, J =2.0,8.5Hz,1H),9.84(s,1H)。

[0145] (实施例1)

[0146] N-苄基-5-{4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯基}-3-(2-氟-4-硝基苯基)吡啶-2-胺一盐酸盐(22)的制备



[0147]



[0148] 在氮气氛下,添加甲苯(475mL)、4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯甲醛(18)(39.0g,0.155mol)、(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(58.3g,0.17mol),减压浓缩至液量220g。将添加甲苯(136g)、减压浓缩至135g的操作实施2次。添加四氢呋喃(243g),冷却至0℃。用2小时向该溶液滴加28%甲氧基钠/甲醇溶液(13.31g,0.185mol),在该温度下搅拌36小时。向反应液添加普通水(156.0mL),在25℃下搅拌1分钟,静置之后,丢弃水层。向有机层添加普通水(156.0mL)、食盐(15.6g),在25℃下搅拌5分钟,静置之后,丢弃水层。对得到的有机层进行减压浓缩至流出液为477g。接着添加甲苯(169.7g),再次减压浓缩至流出液为166g。向该溶液添加二甲基甲酰胺(33.9g,0.464mol)、甲苯(18g),冷却至约0℃。然后,用20分钟在维持10℃以下的状态下滴加草酰氯(27.5g,0.217mol),升温至30℃之后,在该温度下搅拌14小时。反应结束后,冷却至25℃后,进行4次脱气操作。然后,冷却至15℃,用20分钟滴加N,N-二甲基乙酰胺(110g)、(2-氟-4-硝基苯基)乙腈(13)(30.6g,0.17mol)的混合溶液,用20分钟滴加N,N-二甲基乙酰胺(147g),最后用15分钟在维持15℃的状态下滴加2,6-卢剔啶(49.7g,0.464mol)。升温至25℃,在该温度下搅拌17小时。将反应液冷却至10℃,用15分钟在维持20℃的状态下滴加苄基胺(49.7g,0.464mol)。升温至25℃,在该温度下搅拌9小时。反应结束后,添加普通水(546mL)、甲基异丁基酮(468g)、4N氢氧化钠水溶液(39g),在25℃下搅拌5分钟,静置之后,丢弃水层。然后,向有机层添加普通水(585L),在25℃下搅拌5分钟,静置之后,丢弃水层。向得到的有机层添加甲基异丁基酮(156g)、普通水(156g),升温至40℃后,用20分钟在维持40℃的状态下滴加7%盐酸水溶液(58.5g)。向该溶液添加晶种(22)(39mg),使晶体析出。确认晶体析出之后,在40℃下搅拌30分钟,用2N盐酸水溶液(39g)将悬浊液的pH调整为6.67。冷却至25℃后,用2N盐酸水溶液(19.5g)将悬浊液的pH调整为

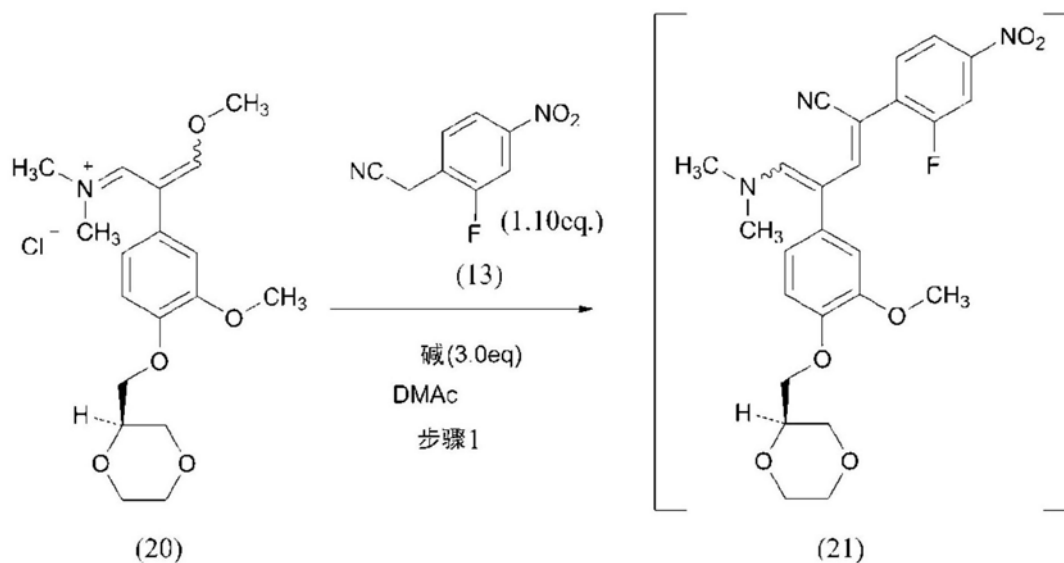
6.78。搅拌15分钟以上之后,将析出的固体滤出,用甲基异丁基酮(374g)进行清洗,在40℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(22)(62.56g,收率69.5%)。

[0149] *晶种(22)是通过采集一部分反应溶液进行减压浓缩而得到的。

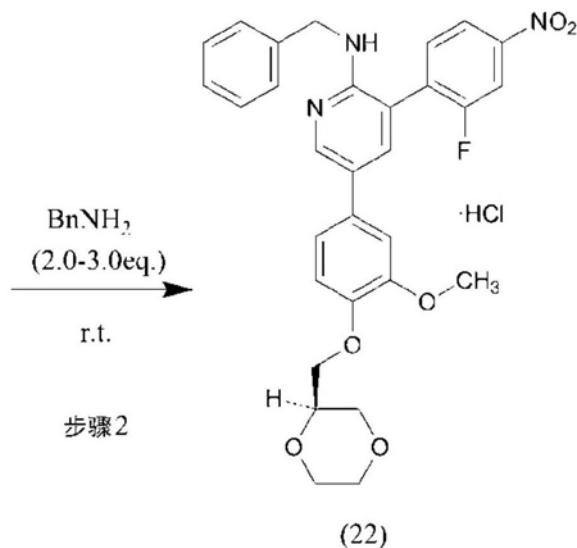
[0150] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ =3.39 (dd, J =11.5, 10Hz, 1H), 3.49 (dt, J =3, 11Hz, 1H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.79-3.90 (m, 5H), 3.93-4.04 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.09 (d, J =8.5Hz, 1H), 7.28-7.52 (m, 7H), 7.91 (dd, J =7.0, 8.0Hz, 1H), 8.26-8.38 (m, 4H), 8.48 (d, J =2.5Hz, 1H), 8.87 (d, J =1.5Hz, 1H)。

[0151] (实施例2)

[0152] N-苄基-5-{4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯基}-3-(2-氟-4-硝基苯基)吡啶-2-胺一盐酸盐(22)的制备条件研究



[0153]



[0154] 基于与实施例1同样的方法,用各种碱进行了对吡啶环化反应的研究。

[0155] [表1]

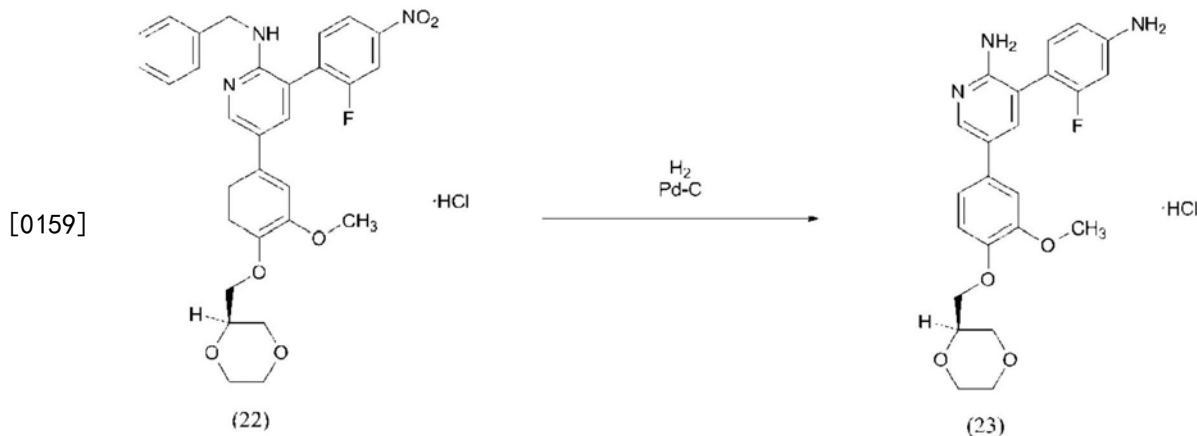
[0156]

Ent.	碱	条件(步骤1)	收率(%)
1	20%wtNaOEt/EtOH	0℃, 1h	45

2	DBU	0℃, 3h	56
3	Et ₃ N	0℃, 26h	53
4	吡啶	r. t., 25h	66
5	2,6-卢剔啶	r. t., 7h	72

[0157] (实施例3)

[0158] 3-(4-氨基-2-氟苯基)-5-{4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯基}吡啶-2-胺-盐酸盐(23)的制备



[0160] 在氮气氛围下,加入普通水(41.7L)、N-苄基-5-{4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯基}-3-(2-氟-4-硝基苯基)吡啶-2-胺-盐酸盐(22)(6.95kg,119mol)、1-丙醇(97.3L)、5%Pd/C(TYPE PE,0.76kg),以0.3mPaG的压力进行3次氮置换。升温至50℃,以0.3mPaG的压力进行3次氢置换。然后,在50℃、氢0.3mPaG的压力条件下搅拌2小时。升温至70℃,搅拌7小时后,对体系内进行氮置换。在该温度下进行过滤,除去催化剂之后,用70℃的普通水/1-丙醇溶液(普通水6.3L,1-丙醇14.6L)进行清洗,将得到的滤液冷却至40℃。在维持40℃的状态下将该滤液减压浓缩至52L,加入1-丙醇(69.5L)。再次在维持40℃的状态下减压浓缩至液量为52L,加入1-丙醇(52.1L)。将该溶液加温至55℃,搅拌2小时。然后,冷却至25℃,搅拌18小时后,将析出的固体滤出,用1-丙醇(34.8L)进行清洗,在40℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(23)(4.97kg,收率90.1%)。

[0161] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ=3.43(dd,J=10,11Hz,1H),3.53(dt,J=3.0,11Hz,1H),3.64-3.72(m,2H),3.80(dd,J=2.0,11.5Hz,1H),3.85-3.92(m,5H),3.97-4.04(m,2H),5.86(br,1H),6.51(dd,J=2.0,12.5Hz,1H),6.57(dd,J=2.0,8.5Hz,1H),7.08(d,J=8.5Hz,1H),7.17(t,J=8.5Hz,1H),7.26(dd,J=2.0,8.5Hz,1H),7.33(d,J=2.0Hz,1H),7.65(br,2H),8.17(d,J=2.0Hz,1H),8.37(d,J=2.0Hz,1H)。

[0162] (实施例4)

[0163] 3-(4-氨基-2-氟苯基)-5-{4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯基}吡啶-2-胺-盐酸盐(23)的制备

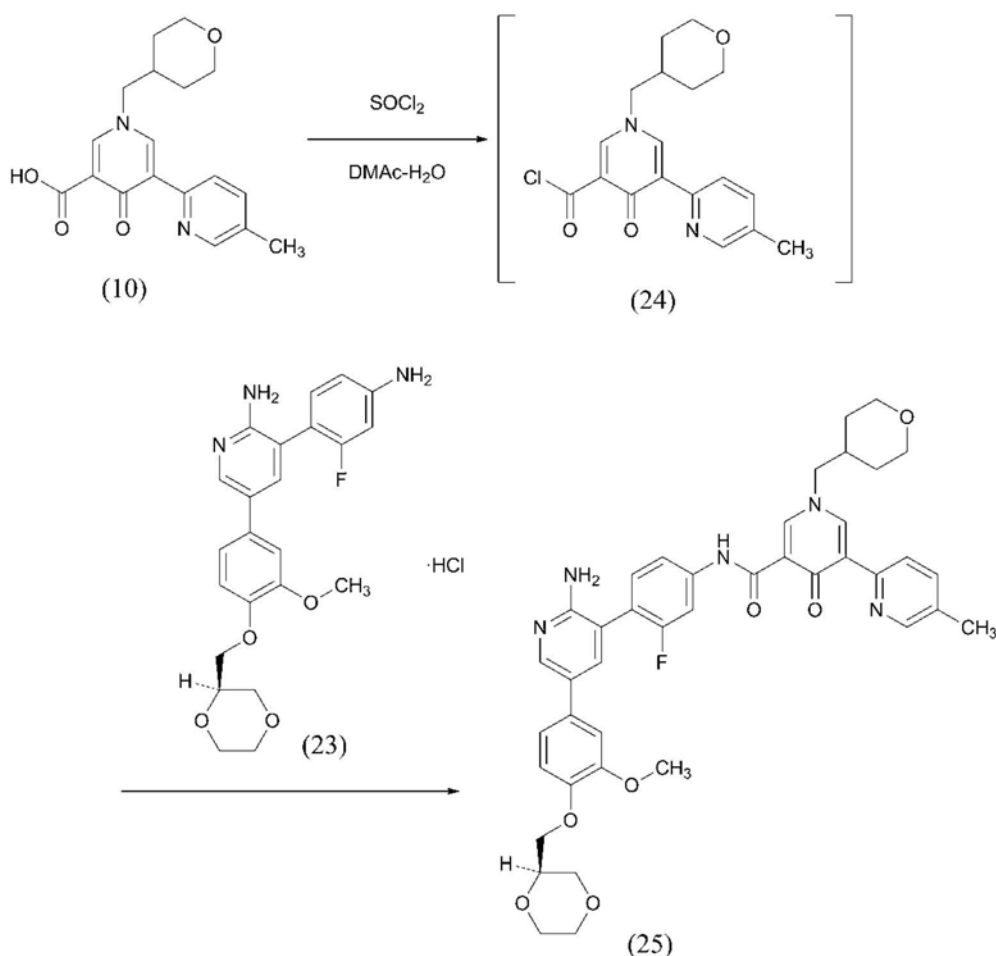
[0164] 在氮气氛围下,加入N-苄基-5-{4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯基}-3-(2-氟-4-硝基苯基)吡啶-2-胺-盐酸盐(22)(40g,0.069mol)、N-甲基吡咯烷酮(200mL)、5%Pd/C(TYPE PE,4.5g),以0.3mPaG的压力将氮置换、氢置换各进行3次。然后升温至50℃,在氢0.3mPaG的压力下搅拌1小时。升温至70℃,搅拌2小时后,对体系内进行氮置

换。冷却至室温,加入50%氢氧化钠水溶液(8.08g,0.069mol),搅拌过夜。然后,进行过滤,除去催化剂之后,用N-甲基吡咯烷酮(40mL)进行清洗,在该温度下加入2-丙醇(240mL),添加6N-盐酸水溶液(4g),添加晶种(23)(40mg)。确认开始结晶之后,搅拌2小时,加入2-丙醇(240mL),用6N-盐酸水溶液调整为pH3.5之后,搅拌3小时。将析出的固体滤出,第1次用N-甲基吡咯烷酮(28mL)和2-丙醇(56mL)的混合液进行清洗,第2次用2-丙醇(80mL)进行清洗。然后,在40℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(23)(29.90kg,收率94.2%)。

[0165] *晶种(23)是通过采集一部分反应溶液进行减压浓缩而得到的。

[0166] (实施例5)

[0167] N-[4-(2-氨基-5-{4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-甲基-4'-氧代-1'-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1',4'-二氢-2,3'-联吡啶-5'-羧酰胺(25)的制备



[0169] 在氮气氛下,添加N,N-二甲基乙酰胺(35.6L)、5-甲基-4'-氧代-1'-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1',4'-二氢-2,3'-联吡啶-5'-羧酸(10)(3.56kg,10.8mol)、纯化水(152g),冷却至-8℃。然后,用50分钟滴加亚硫酸氯(2.46kg,20.7mol),在该温度下搅拌1.5小时。接着添加3-(4-氨基-2-氟苯基)-5-{4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯基}吡啶-2-胺一盐酸盐(23)(4.77kg,10.3mol)、N,N-二甲基乙酰胺(3.6L),在-8℃下搅拌40小时。然后,添加N,N-二甲基乙酰胺(14.3L)和普通水(3.6L)的混合液,在-8℃下搅拌1.5小时后,升温至60℃。向该溶液添加普通水(7.1L)之后,用三乙胺将溶液的pH调整为5.5。然后,添加晶种(25)(0.4g),使晶体析出。确认晶体析出之后,在60℃下搅拌3.5小时,在维持该温

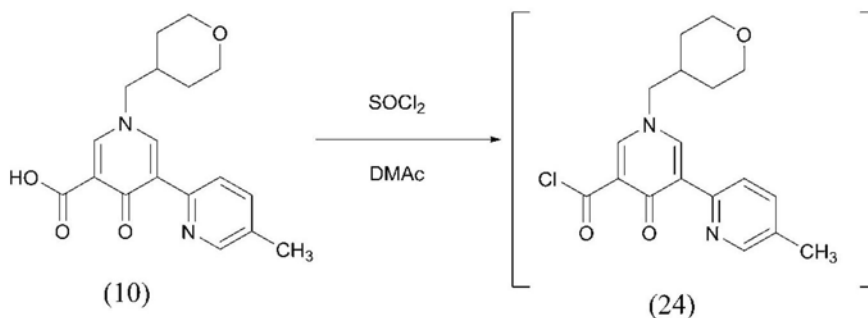
度的状态下用1小时滴加普通水(16.0L)。向该悬浊液加入三乙胺将pH调整为5.7后,用1小时冷却至25℃。在该温度下搅拌14小时后,将析出的固体滤出,依次用33%N,N-二甲基乙酰胺水溶液(N,N-二甲基乙酰胺11.7L,普通水23.8L)和普通水(35.6L)进行清洗,在40℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(25)(7.17kg,收率94.4%)。

[0170] *晶种(25)是通过采集一部分反应溶液进行减压浓缩而得到的。

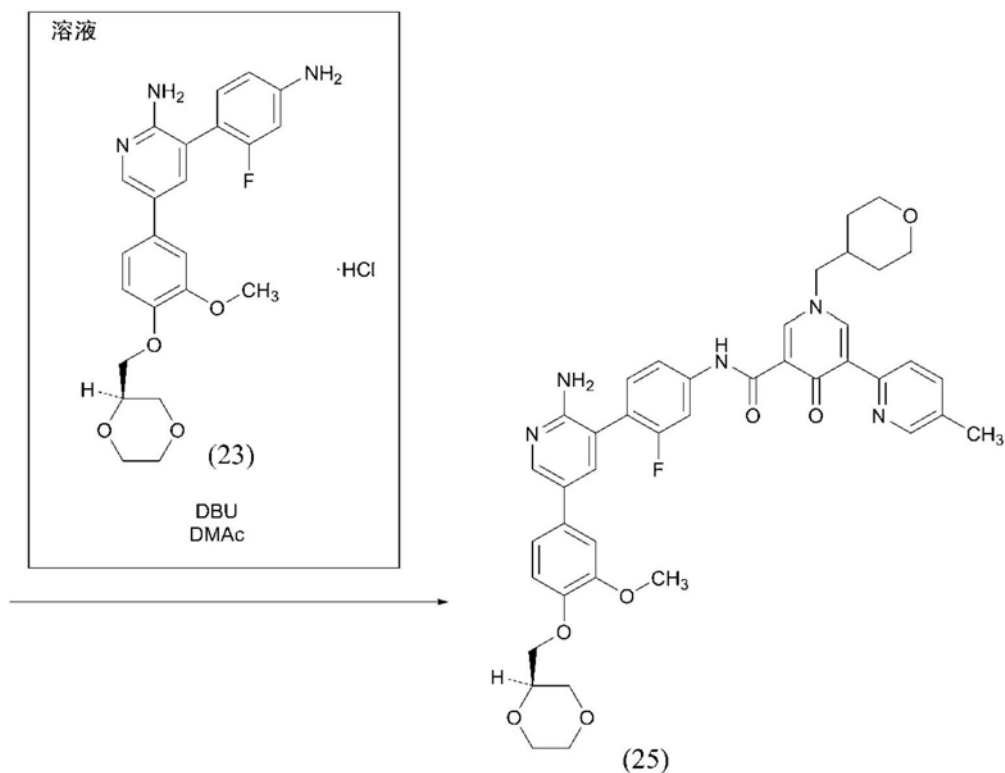
[0171] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ = 1.42-1.62 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.39 (dt, J = 2.0, 12Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 12, 10Hz, 1H), 3.65-3.89 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.93-4.10 (m, 8H), 4.55 (br, 2H), 6.96 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 2.0, 8.5Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.0, 8.5Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.5, 8.0Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 4.0, 12Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.47-8.48 (m, 2H), 8.56 (d, J = 2.5Hz, 1H), 13.01 (s, 1H)。

[0172] (实施例6)

[0173] N-[4-(2-氨基-5-{4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-甲基-4'-氧代-1'-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1',4'-二氢-2,3'-联吡啶-5'-羧酰胺(25)的制备



[0174]



[0175] 在氮气氛下,向反应容器1添加N,N-二甲基乙酰胺(67.5mL)、5-甲基-4'-氧代-1'-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1',4'-二氢-2,3'-联吡啶-5'-羧酸(10)(6.72g,0.020mol),冷却至-10℃。然后,用50分钟滴加亚硫酰氯(2.55g,0.021mol),在该温度下搅拌4小时。

[0176] 在氮气氛下,向反应容器2添加N,N-二甲基乙酰胺(49.5mL)、3-(4-氨基-2-氟苯基)-5-{4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯基}吡啶-2-胺一盐酸盐(23)(9.00g,0.019mol)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)(3.11g,0.020mol),常温下搅拌0.5小时使其完全溶解之后,冷却至-10℃。

[0177] 接着,将反应容器2的溶液在维持-10℃的状态下用1小时滴加至反应容器1。在该温度下搅拌2小时后,添加普通水(18mL),升温至60℃。向该溶液添加三乙胺将溶液的pH调整为7.5后,添加晶种(25)(1.0mg)使晶体析出。确认晶体析出之后,在60℃下搅拌3小时,在维持该温度的状态下用1小时滴加普通水(45.0mL)。然后,用1小时冷却至25℃。在该温度下搅拌16小时后,将析出的固体滤出,依次用33%N,N-二甲基乙酰胺水溶液(N,N-二甲基乙酰胺45.2mL,普通水22.3mL)和普通水(67.5mL)进行清洗,在40℃下进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(25)(13.55g,收率94.5%)。

[0178] *晶种(25)是通过采集一部分反应溶液进行减压浓缩而得到的。

[0179] (实施例7)

[0180] N-[4-(2-氨基-5-{4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-甲基-4'-氧代-1'-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1',4'-二氢-2,3'-联吡啶-5'-羧酰胺硫酸盐水合物(26)的制备

[0181] 在氮气氛下,添加丙酮(49mL)、N-[4-(2-氨基-5-{4-[(2R)-1,4-二恶烷-2-基甲氧基]-3-甲氧基苯基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-甲基-4'-氧代-1'-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-1',4'-二氢-2,3'-联吡啶-5'-羧酰胺(25)(10.00g,0.014mol)、纯化水(1.7mL),升温至45℃后,在维持45℃的状态下添加25%硫酸水溶液(5.87g)。确认晶体溶解之后,在该温度下进行过滤操作以除去不溶物,用纯化水/丙酮的混合溶液(纯化水9mL,丙酮21mL)进行清洗。然后,依次添加25%硫酸水溶液(4.27g)、晶种(26)(10mg),使晶体析出。确认晶体析出,搅拌过夜之后,加入纯化水(3mL),升温至55℃搅拌1小时。冷却至45℃后,用30分钟滴加丙酮(40mL)。在45℃下搅拌30分钟后,用30分钟滴加丙酮(40mL)。在45℃下搅拌30分钟后,用30分钟滴加丙酮(40mL)。在45℃下搅拌30分钟后,用1小时滴加丙酮(80mL)。然后,用60分钟冷却至25℃,在该温度下搅拌过夜。将析出的固体滤出,第1次用丙酮/纯化水的混合液(丙酮44mL,纯化水6mL)清洗晶体,第2次用丙酮(50mL)清洗晶体,以35℃、3kPa的条件进行减压干燥,以固体形式得到标记化合物(26)(11.95g)。

[0182] *晶种(26)是通过采集一部分反应溶液进行减压浓缩而得到的。

[0183] 对得到晶体进行X射线粉末晶体结构分析。结果如图1和表2所示。

[0184] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ =1.37(dq,J=4.0,12Hz,2H),1.52(d,J=11.5Hz,2H),2.15(m,1H),2.49(s,1H),3.31(dt,J=1.5,11.5Hz,2H),3.44(dd,J=10,11.5Hz,1H),3.53(dt,J=1.5,11Hz,1H),3.64-3.73(m,2H),3.80(dd,J=2.0,12Hz,1H),3.85-3.92(m,5H),3.98-4.05(m,2H),4.26(d,J=7.5Hz,2H),7.10(d,J=8.5Hz,1H),7.30(dd,J=2.5,8.5Hz,1H),7.36(d,J=2.5Hz,1H),7.57-7.62(m,2H),7.77(br,2H),8.04(dd,J=2.0,13Hz,1H),8.11(br,1H),8.38(dd,J=2.5,9.0Hz,2H),8.48(d,J=8.5Hz,1H),8.69(s,1H),

8.88 (dd,2.0,7.0Hz,2H) ,13.02 (br,1H) .

[0185] [表2]

[0186]

峰编号	2θ	d值		峰编号	2θ	d值
1	3.71	23.80		6	11.01	8.03
2	6.48	13.64		7	18.44	4.81
3	7.37	11.99		8	20.53	4.32
4	9.80	9.02		9	22.91	3.88
5	10.29	8.59		10	24.15	3.68

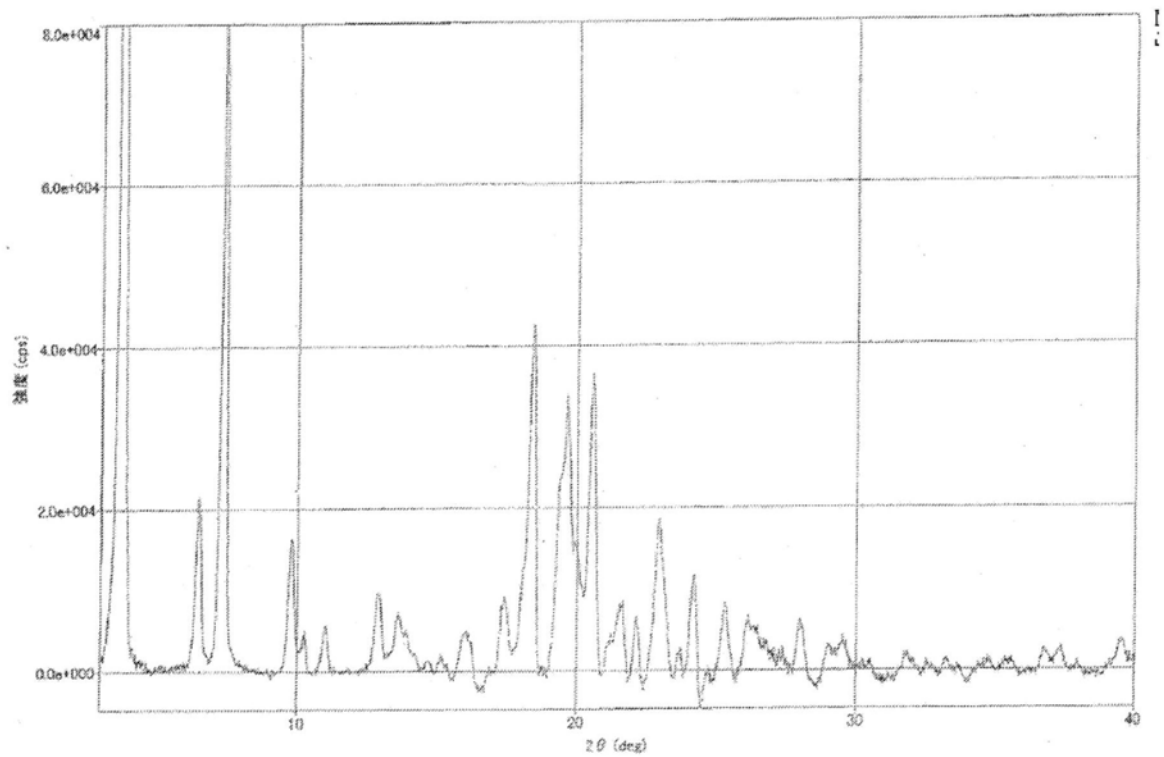


图1