

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106232120 B

(45) 授权公告日 2021.01.08

(21) 申请号 201580020246.8

(72) 发明人 迪诺·阿尔贝里克

(22) 申请日 2015.02.18

克雷格·狄克逊 鲍里斯·戈林  
扬·欧登尼斯

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106232120 A

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理  
有限公司 11262

(43) 申请公布日 2016.12.14

代理人 郑霞

(30) 优先权数据

61/941,540 2014.02.19 US

(51) Int.CI.

A61K 31/497 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 401/06 (2006.01)

2016.10.17

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

US 4508898 A, 1985.04.02

PCT/US2015/016243 2015.02.18

CN 102595896 A, 2012.07.18

(87) PCT国际申请的公布数据

暖心.碘化钾.《中文百科在线》.2011,1-6.

W02015/126860 EN 2015.08.27

审查员 崔义文

(73) 专利权人 爱尔皮奥治疗有限公司

权利要求书4页 说明书18页

地址 美国俄亥俄州

(54) 发明名称

制备N-苄基-3-羟基-4-取代的-吡啶-2-

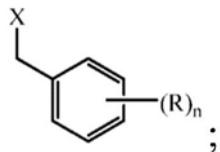
(1H)-酮的方法

(57) 摘要

本文公开了一种制备在吡啶环4-位上被4-氨基甲酰基哌嗪-1-基部分所取代的N-苄基-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮的方法。该方法包括A) 在提供至少2个当量的甲硅烷基保护基团的甲硅烷基化试剂和质子源的存在下,使3-羟基吡啶-2-(1H)-酮与苄化剂反应,以形成N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮;以及B) 在甲醛源和酸的存在下,使步骤(A)中形成的N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮与氨基甲酰基哌嗪反应,以形成取代的N-苄基-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮。

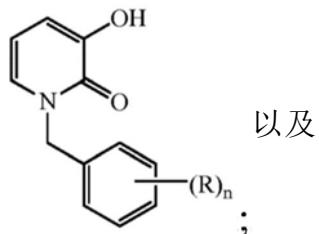
1. 一种制备化合物的方法,所述方法包括:

A) 在 i) 提供至少2个当量的甲硅烷基保护基团的量的甲硅烷基化试剂和 ii) 质子源的存在下,使3-羟基吡啶-2(1H)-酮与具有下式的苄化剂反应:

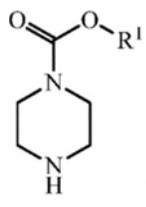


其中X为离去基团;

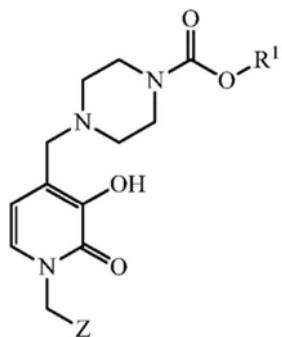
以形成具有下式的N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮:



B) 在甲醛源和酸的存在下,使步骤(A)中形成的N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮与具有下式的化合物反应:

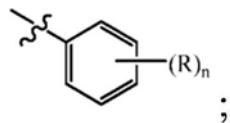


以形成具有式(I)的化合物:



(I) ;

其中Z为具有下式的取代或未取代的苯基环:



下标n为0至5的整数;

每个R独立地为:

i) 烷基;

ii) 烷氧基;

- iii) 卤素;或  
iv) 氰基;以及  
 $R^1$ 为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>直链或C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>支链烷基。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中 $R^1$ 为甲基、乙基或叔丁基。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中 $R^1$ 为叔丁基。
4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中R为卤素。
5. 根据权利要求1或2所述的方法,其中R为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷基。
6. 根据权利要求1或2所述的方法,其中R为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷氧基。
7. 根据权利要求1或2所述的方法,其中Z为2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-碘苯基、3-碘苯基或4-碘苯基。
8. 根据权利要求1或2所述的方法,其中Z为4-氯苯基。
9. 根据权利要求1或2所述的方法,Z为2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-乙基苯基、3-乙基苯基、4-乙基苯基、2-(正丙基)苯基、3-(正丙基)苯基、4-(正丙基)苯基、2-(正丁基)苯基、3-(正丁基)苯基、4-(正丁基)苯基、2-(正戊基)苯基、3-(正戊基)苯基、4-(正戊基)苯基、2-(正己基)苯基、3-(正己基)苯基、4-(正己基)苯基、2-(异丙基)苯基、3-(异丙基)苯基、4-(异丙基)苯基、2-(异丁基)苯基、3-(异丁基)苯基、4-(异丁基)苯基、2-(仲丁基)苯基、3-(仲丁基)苯基、4-(仲丁基)苯基、2-(叔丁基)苯基、3-(叔丁基)苯基、4-(叔丁基)苯基、2-(异戊基)苯基、3-(异戊基)苯基、4-(异戊基)苯基、2-(异己基)苯基、3-(异己基)苯基或4-(异己基)苯基。
10. 根据权利要求1或2所述的方法,其中Z为2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、3-乙氧基苯基、4-乙氧基苯基、2-(正丙氧基)苯基、3-(正丙氧基)苯基、4-(正丙氧基)苯基、2-(正丁氧基)苯基、3-(正丁氧基)苯基、4-(正丁氧基)苯基、2-(正戊氧基)苯基、3-(正戊氧基)苯基、4-(正戊氧基)苯基、2-(正己氧基)苯基、3-(正己氧基)苯基、4-(正己氧基)苯基、2-(异丙氧基)苯基、3-(异丙氧基)苯基、4-(异丙氧基)苯基、2-(异丁氧基)苯基、3-(异丁氧基)苯基、4-(异丁氧基)苯基、2-(仲丁氧基)苯基、3-(仲丁氧基)苯基、4-(仲丁氧基)苯基、2-(叔丁氧基)苯基、3-(叔丁氧基)苯基、4-(叔丁氧基)苯基、2-(异戊氧基)苯基、3-(异戊氧基)苯基、4-(异戊氧基)苯基、2-(异己氧基)苯基、3-(异己氧基)苯基、4-(异己氧基)苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、2,3,4,5-四氟苯基、2,3,4,6-四氟苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,3,4-三氯苯基、2,3,5-三氯苯基、2,4,6-三氯苯基、3,4,5-三氯苯基、2,3,4,6-三氯苯基、3,4,5-三氯苯基、2,3,4,5-四氯苯基、2,3,4,6-四氯苯基、2,3,4,5,6-五氯苯基、2,3-二溴苯基、2,4-二溴苯基、2,5-二溴苯基、2,6-二溴苯基、3,4-二溴苯基、3,5-二溴苯基、2,3,4-三溴苯基、2,3,5-三溴苯基、2,4,6-三溴苯基、3,4,5-三溴苯基、2,3,4,5-四溴苯基、2,3,4,6-四溴苯基、2,3,4,5,6-五溴苯基、2,3-二碘苯基、2,4-二碘苯基、2,5-二碘苯基、2,6-二碘苯基、3,4-二碘苯基、3,5-二碘苯基、2,3,4-三碘苯基、2,3,5-三碘苯基、2,3,4,5-四碘苯基、2,3,4,6-四碘苯基、2,3,4,5,6-五碘苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,3,4-三甲基苯基、2,3,5-三甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基。

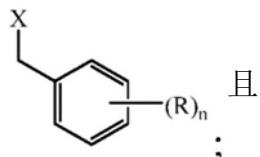
苯基、3,4,5-三甲基苯基、2,3,4,5-四甲基苯基、2,3,4,6-四甲基苯基、2,3,4,5,6-五甲基苯基、2,3-二乙基苯基、2,4-二乙基苯基、2,5-二乙基苯基、2,6-二乙基苯基、3,4-二乙基苯基、3,5-二乙基苯基、2,3,4-三乙基苯基、2,3,5-三乙基苯基、2,4,6-三乙基苯基、3,4,5-三乙基苯基、2,3,4,5-四乙基苯基、2,3,4,6-四乙基苯基、2,3,4,5,6-五乙基苯基、2,3-二溴苯基、2,4-二溴苯基、2,5-二溴苯基、2,6-二溴苯基、3,4-二溴苯基、3,5-二溴苯基、2,3,4-三溴苯基、2,3,5-三(正丙基)苯基、2,4,6-三(正丙基)苯基、3,4,5-三(正丙基)苯基、2,3,4,5-四(正丙基)苯基、2,3,4,6-四(正丙基)苯基、2,3,4,5,6-五(正丙基)苯基、2,3-二(正丁基)苯基、2,4-二(正丁基)苯基、2,5-二(正丁基)苯基、2,6-二(正丁基)苯基、3,4-二(正丁基)苯基、3,5-二(正丁基)苯基、2,3,4-三(正丁基)苯基、2,3,5-三(正丁基)苯基、2,4,6-三(正丁基)苯基、3,4,5-三(正丁基)苯基、2,3,4,5-四(正丁基)苯基、2,3,4,6-四(正丁基)苯基或2,3,4,5,6-五(正丁基)苯基。

11. 根据权利要求1或2所述的方法,其中至少一个R选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷基,且至少一个R选自卤素。

12. 根据权利要求1或2所述的方法,其中至少一个R选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷氧基,且至少一个R选自卤素。

13. 根据权利要求1或2所述的方法,其中至少一个R选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷基,且至少一个R选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷氧基。

14. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述苄化剂具有下式:



所述离去基团X为氯代、溴代、碘代、甲苯磺酰基或甲磺酰基。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述离去基团X为氯代。

16. 根据权利要求14所述的方法,其中原始苄化剂被转化为活化的苄化剂。

17. 根据权利要求1或2所述的方法,其中步骤(A)中的甲硅烷基化试剂的当量数为至少2至4。

18. 根据权利要求1或2所述的方法,其中步骤(A)中的质子源是硫酸铵。

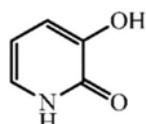
19. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述甲醛源是甲醛的水溶液。

20. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述甲硅烷基化试剂是六甲基二硅氮烷。

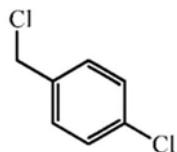
21. 根据权利要求1或2所述的方法,其中步骤(B)中的酸是乙酸。

22. 一种制备4-((1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的方法,所述方法包括:

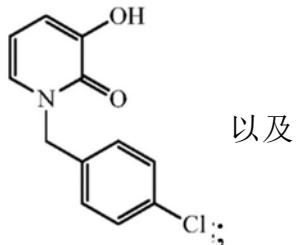
A) 在2个当量的甲硅烷基化试剂、质子源和碘化钾的存在下,使具有下式的3-羟基吡啶-2(1H)-酮:



与具有下式的4-氯苄基氯反应:

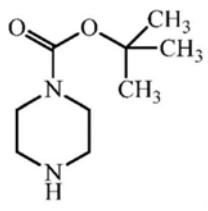


以形成具有下式的1-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮：



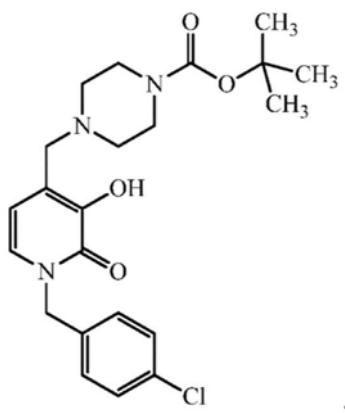
以及

B) 在甲醛水溶液和质子酸的存在下,使1-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮与具有下式的哌嗪-1-甲酸叔丁酯反应：



；

以形成具有下式的4-((1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯：



。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述甲硅烷基化试剂是六甲基二硅氮烷。
24. 根据权利要求22或23所述的方法,其中步骤(A)中的质子源是硫酸铵。
25. 根据权利要求22或23所述的方法,其中步骤(B)中的质子酸是乙酸。
26. 根据权利要求22或23所述的方法,其中产物中还包含乙酸。

## 制备N-苄基-3-羟基-4-取代的-吡啶-2-(1H)-酮的方法

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求2014年2月19日提交的系列号为61/941,540的美国临时专利申请的优先权，该临时申请的全文通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本文公开了一种制备在吡啶环4-位上被4-氨基甲酰基哌嗪-1-基部分所取代的N-苄基-3-羟基吡啶-2-(1H)-酮的方法。

### 具体实施方式

[0004] 一般定义

[0005] 在本说明书和所附的权利要求书中，将会提到许多术语，这些术语将被定义为具有以下含义：

[0006] 除非另有说明，否则本文中所有的百分比、比值和比例均按重量计。除非另有说明，否则所有温度均为摄氏度(℃)。

[0007] 在整篇说明书和权利要求书中，词语“包含”和该词语的其他形式，如“包括”和“含有”，意思是包括但不限于，而并非意在排除，例如，其他添加剂、组分、整数或步骤。

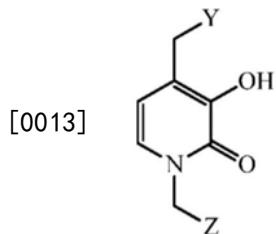
[0008] 如在说明书和所附权利要求书中使用的，单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式的指示物，除非上下文另有明确规定。

[0009] 先行词“约”表示该值是近似的。例如，“约1个当量(equiv.)至约50个当量”的范围表示该值是近似值。“约1个当量至约50个当量”的范围包括近似值和具体值，例如，该范围包括约1个当量、1个当量、约50个当量和50个当量。

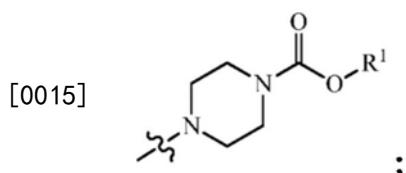
[0010] 当描述一个范围时，该范围包括该范围的端点以及它们之间的所有数字。例如，“1个当量与10个当量之间”包括1个当量、10个当量和1个当量与10个当量之间的所有量。同样，“1个当量至10个当量”包括1个当量、10个当量和1个当量与10个当量之间的所有量。

[0011] 化合物

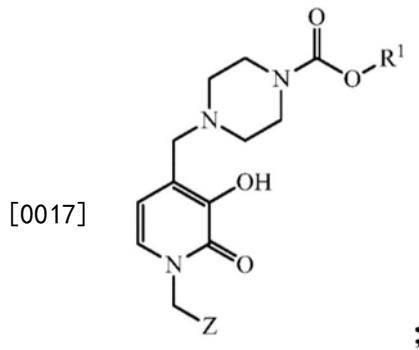
[0012] 本公开内容提供了一种制备具有以下通式的化合物的方法：



[0014] 其中Y为具有下式的4-氨基甲酰基哌嗪-1-基单元：

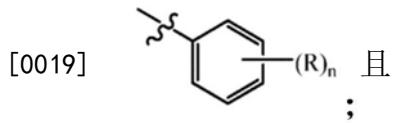


[0016] 从而提供具有下式的化合物：



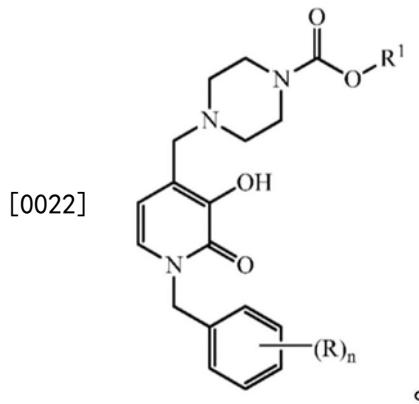
(I)

[0018] 其中R<sup>1</sup>如本文所定义。Z为具有下式的取代或未取代的苯基环：

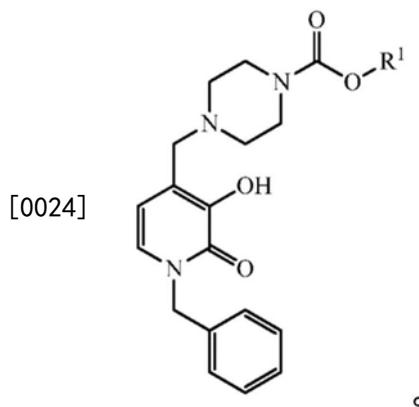


[0020] 下标n为0至5的整数。

[0021] 这样，可通过所公开的方法制备的化合物也由下式表示：



[0023] R单元在存在时表示对所示苯基环上的氢原子的1至5个取代。于是，当存在一个或多个取代时，下标n为1至5的整数。当下标n为0时，R不存在，因此氢没有取代，所得到的亚组由下式表示：



[0025] R单元

[0026] R单元独立地选自：

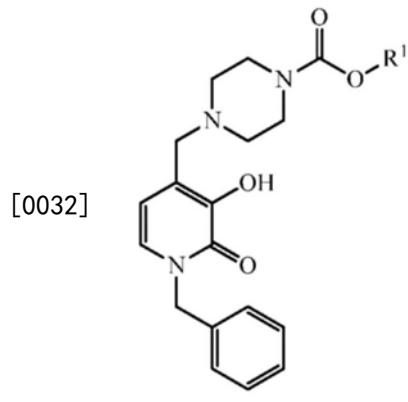
[0027] i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷基。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>直链烷基单元的非限制性实例包括甲基(C<sub>1</sub>)、乙基(C<sub>2</sub>)、正丙基(C<sub>3</sub>)、正丁基(C<sub>4</sub>)、正戊基(C<sub>5</sub>)和正己基(C<sub>6</sub>)。C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷基单元的非限制性实例包括异丙基(C<sub>3</sub>)、环丙基(C<sub>3</sub>)、仲丁基(C<sub>4</sub>)、异丁基(C<sub>4</sub>)、叔丁基(C<sub>4</sub>)、环丁基(C<sub>4</sub>)、新戊基(C<sub>5</sub>)、环戊基(C<sub>5</sub>)、异己基(C<sub>6</sub>)、环己基(C<sub>6</sub>)等；

[0028] ii) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷氧基。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>直链烷氧基单元的非限制性实例包括甲氧基(C<sub>1</sub>)、乙氧基(C<sub>2</sub>)、正丙氧基(C<sub>3</sub>)、正丁氧基(C<sub>4</sub>)、正戊氧基(C<sub>5</sub>)和正己氧基(C<sub>6</sub>)。C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷氧基单元的非限制性实例包括异丙氧基(C<sub>3</sub>)、环丙氧基(C<sub>3</sub>)、仲丁氧基(C<sub>4</sub>)、异丁氧基(C<sub>4</sub>)、叔丁氧基(C<sub>4</sub>)、环丁氧基(C<sub>4</sub>)、新戊氧基(C<sub>5</sub>)、环戊氧基(C<sub>5</sub>)、异己氧基(C<sub>6</sub>)、环己氧基(C<sub>6</sub>)等；

[0029] iii) 卤素，其中每个包含卤素的R单元独立地选自氟代、氯代、溴代或碘代；或

[0030] iv) 氰基。

[0031] 本公开内容的一个方面涉及其中下标n等于0的化合物，因此R单元取代不存在，因此得到具有下式的亚组：



[0033] 本公开内容的另一个方面涉及其中下标n等于1的化合物。该方面的一个实施方案涉及其中R为卤素的化合物。以下是该实施方案的非限制性实例，其中Z单元选自2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-碘苯基、3-碘苯基和4-碘苯基。

[0034] 在该实施方案的一个具体方案中，Z为4-氯苯基。

[0035] 该方面的另一个实施方案涉及其中R选自一个或多个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链烷基单元的化合物。该实施方案的非限制性实例是选自2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-乙基苯基、3-乙基苯基、4-乙基苯基、2-(正丙基)苯基、3-(正丙基)苯基、4-(正丙基)苯基、2-(正丁基)苯基、3-(正丁基)苯基、4-(正丁基)苯基、2-(正戊基)苯基、3-(正戊基)苯基、4-(正戊基)苯基、2-(正己基)苯基、3-(正己基)苯基和4-(正己基)苯基的Z单元。

[0036] 该方面的另一个实施方案涉及其中R选自一个或多个C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链烷基单元的化合物。该实施方案的非限制性实例是选自2-(异丙基)苯基、3-(异丙基)苯基、4-(异丙基)苯基、2-(异丁基)苯基、3-(异丁基)苯基、4-(异丁基)苯基、2-(仲丁基)苯基、3-(仲丁基)苯基、4-(仲丁基)苯基、2-(叔丁基)苯基、3-(叔丁基)苯基、4-(叔丁基)苯基、2-(异戊基)苯基、3-(异戊基)苯基、4-(异戊基)苯基、2-(异己基)苯基、3-(异己基)苯基和4-(异己基)苯基的Z单元。

[0037] 该方面的再一个实施方案涉及其中R选自一个或多个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链烷氧基单元的化合

物。该实施方案的非限制性实例是选自2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、3-乙氧基苯基、4-乙氧基苯基、2-(正丙氧基)苯基、3-(正丙氧基)苯基、4-(正丙氧基)苯基、2-(正丁氧基)苯基、3-(正丁氧基)苯基、4-(正丁氧基)苯基、2-(正戊氧基)苯基、3-(正戊氧基)苯基、4-(正戊氧基)苯基、2-(正己氧基)苯基、3-(正己氧基)苯基和4-(正己氧基)苯基的Z单元。

[0038] 该方面的又一个实施方案涉及其中R选自一个或多个C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链烷氧基单元的化合物。该实施方案的非限制性实例是选自2-(异丙氧基)苯基、3-(异丙氧基)苯基、4-(异丙氧基)苯基、2-(异丁氧基)苯基、3-(异丁氧基)苯基、4-(异丁氧基)苯基、2-(仲丁氧基)苯基、3-(仲丁氧基)苯基、4-(仲丁氧基)苯基、2-(叔丁氧基)苯基、3-(叔丁氧基)苯基、4-(叔丁氧基)苯基、2-(异戊氧基)苯基、3-(异戊氧基)苯基、4-(异戊氧基)苯基、2-(异己氧基)苯基、3-(异己氧基)苯基和4-(异己氧基)苯基的Z单元。

[0039] 本公开内容的进一步的方面涉及其中下标n大于1的化合物。该方面的一个实施方案涉及其中R为卤素的化合物。以下是该实施方案的非限制性实例，其中Z单元选自2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、2,4,6-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、2,3,4,5-四氟苯基、2,3,4,6-四氟苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,3,4-三氯苯基、2,3,5-三氯苯基、2,4,6-三氯苯基、3,4,5-三氯苯基、2,3,4,5-四氯苯基、2,3,4,6-四氯苯基、2,3,4,5,6-五氯苯基、2,3-二溴苯基、2,4-二溴苯基、2,5-二溴苯基、2,6-二溴苯基、3,4-二溴苯基、3,5-二溴苯基、2,3,4-三溴苯基、2,3,5-三溴苯基、2,4,6-三溴苯基、2,3,4,5-四溴苯基、2,3,4,6-四溴苯基、2,3,4,5,6-五溴苯基、2,3-二碘苯基、2,4-二碘苯基、2,5-二碘苯基、2,6-二碘苯基、3,4-二碘苯基、3,5-二碘苯基、2,3,4-三碘苯基、2,3,5-三碘苯基、2,4,6-三碘苯基、3,4,5-三碘苯基、2,3,4,5-四碘苯基、2,3,4,6-四碘苯基和2,3,4,5,6-五碘苯基。

[0040] 该方面的另一个实施方案涉及其中R为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链烷基的化合物。以下是该实施方案的非限制性实例，其中Z单元选自2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,3,4-三甲基苯基、2,3,5-三甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、3,4,5-三甲基苯基、2,3,4,5-四甲基苯基、2,3,4,6-四甲基苯基、2,3,4,5,6-五甲基苯基、2,3-二乙基苯基、2,4-二乙基苯基、2,5-二乙基苯基、2,6-二乙基苯基、3,4-二乙基苯基、3,5-二乙基苯基、2,3,4-三乙基苯基、2,3,5-三乙基苯基、2,4,6-三乙基苯基、3,4,5-三乙基苯基、2,3,4,5-四乙基苯基、2,3,4,6-四乙基苯基、2,3,4,5,6-五乙基苯基、2,3-二溴苯基、2,4-二溴苯基、2,5-二溴苯基、2,6-二溴苯基、3,4-二溴苯基、3,5-二溴苯基、2,3,4-三(正丙基)苯基、2,3,5-三(正丙基)苯基、2,4,6-三(正丙基)苯基、3,4,5-三(正丙基)苯基、2,3,4,5-四(正丙基)苯基、2,3,4,6-四(正丙基)苯基、2,3,4,5,6-五(正丙基)苯基、2,3-二(正丁基)苯基、2,4-二(正丁基)苯基、2,5-二(正丁基)苯基、2,6-二(正丁基)苯基、3,4-二(正丁基)苯基、3,5-二(正丁基)苯基、2,3,4-三(正丁基)-苯基、2,3,5-三(正丁基)苯基、2,4,6-三(正丁基)苯基、3,4,5-三(正丁基)苯基、2,3,4,5-四(正丁基)苯基、2,3,4,6-四(正丁基)苯基和2,3,4,5,6-五(正丁基)苯基。

[0041] 本公开内容的再一方面涉及其中下标n大于1且其中至少一个R选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷基且至少一个R选自卤素的化合物。

[0042] 本公开内容的又一方面涉及其中下标n大于1且其中至少一个R选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷氧基且至少一个R选自卤素的化合物。

[0043] 本公开内容的另一方面涉及其中下标n大于1且其中至少一个R选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷基且至少一个R选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环状烷氧基的化合物。

[0044] R<sup>1</sup>单元

[0045] R<sup>1</sup>单元是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>直链或C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>支链烷基。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>直链烷基单元的非限制性实例包括甲基(C<sub>1</sub>)、乙基(C<sub>2</sub>)、正丙基(C<sub>3</sub>)和正丁基(C<sub>4</sub>)。C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>支链烷基单元的非限制性实例包括异丙基(C<sub>3</sub>)、仲丁基(C<sub>4</sub>)、异丁基(C<sub>4</sub>)和叔丁基(C<sub>4</sub>)。

[0046] 在一个实施方案中,R<sup>1</sup>为叔丁基。

[0047] 在另一个实施方案中,R<sup>1</sup>为甲基。

[0048] 在又一个实施方案中,R<sup>1</sup>为乙基。

[0049] 以下是可通过所公开的方法制备的化合物的非限制性实例：

[0050] 4-((1-(2-氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0051] 4-((1-(3-氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0052] 4-((1-(4-氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0053] 4-((1-(2,3-二氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0054] 4-((1-(2,4-二氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0055] 4-((1-(2,5-二氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0056] 4-((1-(2,6-二氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0057] 4-((1-(3,4-二氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0058] 4-((1-(3,5-二氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0059] 4-((1-(2-氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0060] 4-((1-(3-氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0061] 4-((1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0062] 4-((1-(2,3-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

- [0063] 4-((1-(2,4-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0064] 4-((1-(2,5-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0065] 4-((1-(2,6-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0066] 4-((1-(3,4-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0067] 4-((1-(3,5-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0068] 4-((1-(2-溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0069] 4-((1-(3-溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0070] 4-((1-(4-溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0071] 4-((1-(2,3-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0072] 4-((1-(2,4-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0073] 4-((1-(2,5-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0074] 4-((1-(2,6-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0075] 4-((1-(3,4-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0076] 4-((1-(3,5-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0077] 4-((1-(2-碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0078] 4-((1-(3-碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0079] 4-((1-(4-碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0080] 4-((1-(2,3-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0081] 4-((1-(2,4-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0082] 4-((1-(2,5-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸

甲酯；

[0083] 4-((1-(2,6-二碘苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0084] 4-((1-(3,4-二碘苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0085] 4-((1-(3,5-二碘苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；

[0086] 4-((1-(2-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0087] 4-((1-(3-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0088] 4-((1-(4-氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0089] 4-((1-(2,3-二氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0090] 4-((1-(2,4-二氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0091] 4-((1-(2,5-二氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0092] 4-((1-(2,6-二氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0093] 4-((1-(3,4-二氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0094] 4-((1-(3,5-二氟苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0095] 4-((1-(2-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0096] 4-((1-(3-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0097] 4-((1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0098] 4-((1-(2,3-二氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0099] 4-((1-(2,4-二氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0100] 4-((1-(2,5-二氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

[0101] 4-((1-(2,6-二氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

- [0102] 4-((1-(3,4-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0103] 4-((1-(3,5-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0104] 4-((1-(2-溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0105] 4-((1-(3-溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0106] 4-((1-(4-溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0107] 4-((1-(2,3-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0108] 4-((1-(2,4-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0109] 4-((1-(2,5-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0110] 4-((1-(2,6-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0111] 4-((1-(3,4-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0112] 4-((1-(3,5-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0113] 4-((1-(2-碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0114] 4-((1-(3-碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0115] 4-((1-(4-碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0116] 4-((1-(2,3-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0117] 4-((1-(2,4-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0118] 4-((1-(2,5-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0119] 4-((1-(2,6-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0120] 4-((1-(3,4-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0121] 4-((1-(3,5-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸

乙酯；

- [0122] 4-((1-(2-氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0123] 4-((1-(3-氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0124] 4-((1-(4-氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0125] 4-((1-(2,3-二氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0126] 4-((1-(2,4-二氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0127] 4-((1-(2,5-二氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0128] 4-((1-(2,6-二氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0129] 4-((1-(3,4-二氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0130] 4-((1-(3,5-二氟苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0131] 4-((1-(2-氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0132] 4-((1-(3-氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0133] 4-((1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0134] 4-((1-(2,3-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0135] 4-((1-(2,4-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0136] 4-((1-(2,5-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0137] 4-((1-(2,6-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0138] 4-((1-(3,4-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0139] 4-((1-(3,5-二氯苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0140] 4-((1-(2-溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；

- [0141] 4-((1-(3-溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0142] 4-((1-(4-溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0143] 4-((1-(2,3-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0144] 4-((1-(2,4-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0145] 4-((1-(2,5-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0146] 4-((1-(2,6-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0147] 4-((1-(3,4-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0148] 4-((1-(3,5-二溴苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0149] 4-((1-(2-碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0150] 4-((1-(3-碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0151] 4-((1-(4-碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0152] 4-((1-(2,3-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0153] 4-((1-(2,4-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0154] 4-((1-(2,5-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0155] 4-((1-(2,6-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0156] 4-((1-(3,4-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0157] 4-((1-(3,5-二碘苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
[0158] 4-((1-(2-甲基苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0159] 4-((1-(3-甲基苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0160] 4-((1-(4-甲基苄基)-3-羟基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯。

酯；

- [0161] 4-((1-(2,3-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0162] 4-((1-(2,4-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0163] 4-((1-(2,5-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0164] 4-((1-(2,6-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0165] 4-((1-(3,4-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0166] 4-((1-(3,5-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0167] 4-((1-(2-甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0168] 4-((1-(3-甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0169] 4-((1-(4-甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0170] 4-((1-(2,3-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0171] 4-((1-(2,4-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0172] 4-((1-(2,5-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0173] 4-((1-(2,6-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0174] 4-((1-(3,4-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0175] 4-((1-(3,5-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯；  
[0176] 4-((1-(2-甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0177] 4-((1-(3-甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0178] 4-((1-(4-甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；  
[0179] 4-((1-(2,3-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

- [0180] 4-((1-(2,4-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0181] 4-((1-(2,5-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0182] 4-((1-(2,6-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0183] 4-((1-(3,4-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0184] 4-((1-(3,5-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0185] 4-((1-(2-甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0186] 4-((1-(3-甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0187] 4-((1-(4-甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0188] 4-((1-(2,3-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0189] 4-((1-(2,4-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0190] 4-((1-(2,5-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0191] 4-((1-(2,6-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0192] 4-((1-(3,4-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0193] 4-((1-(3,5-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯；
- [0194] 4-((1-(2-甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；
- [0195] 4-((1-(3-甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；
- [0196] 4-((1-(4-甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；
- [0197] 4-((1-(2,3-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；
- [0198] 4-((1-(2,4-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；
- [0199] 4-((1-(2,5-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲

酸叔丁酯；

[0200] 4-((1-(2,6-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；

[0201] 4-((1-(3,4-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；

[0202] 4-((1-(3,5-二甲基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；

[0203] 4-((1-(2-甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；

[0204] 4-((1-(3-甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；

[0205] 4-((1-(4-甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；

[0206] 4-((1-(2,3-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；

[0207] 4-((1-(2,4-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；

[0208] 4-((1-(2,5-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；

[0209] 4-((1-(2,6-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；

[0210] 4-((1-(3,4-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯；和

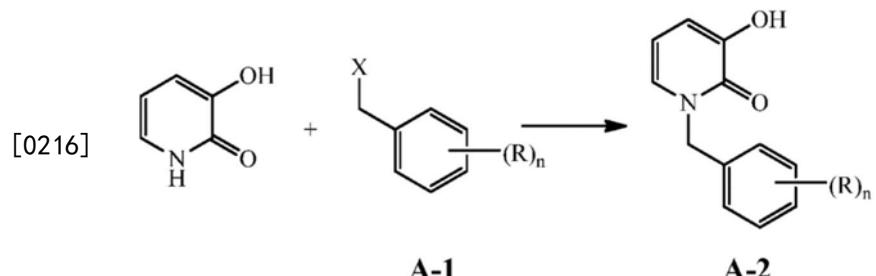
[0211] 4-((1-(3,5-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[0212] 方法

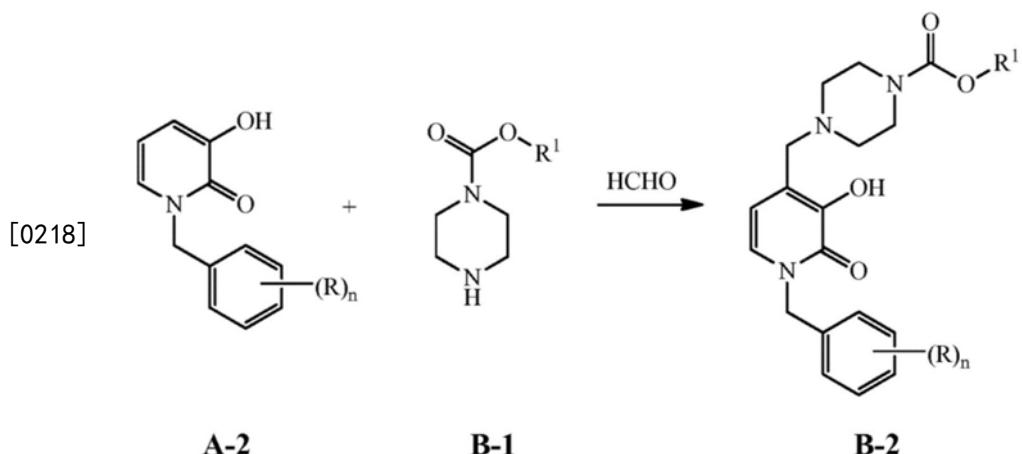
[0213] 所公开的方法在下文流程I中概述。

[0214] 流程I

[0215] 步骤A

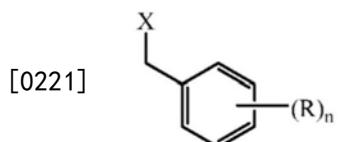


[0217] 步骤B



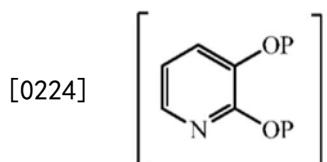
[0219] 步骤A

[0220] 步骤A涉及用具有下式的苄化剂在吡啶-2(1H)-酮环氮处对3-羟基吡啶-2(1H)-酮(2,3-二羟基-吡啶)的苄化:



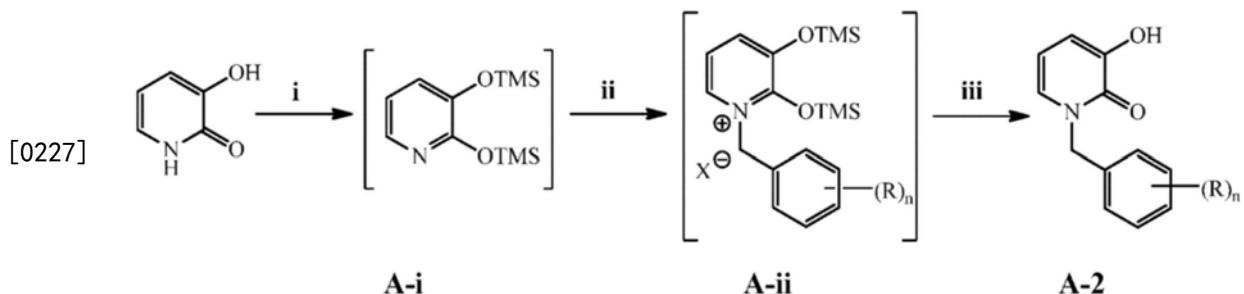
[0222] 其中X为离去基团。离去基团的非限制性实例包括氯代、溴代、碘代、甲苯磺酰基、甲磺酰基等。R和下标n如上文所定义。

[0223] 步骤A中描述的反应在改进的Silyl-Hilbert-Johnson条件下进行。不希望受理论束缚,步骤A中描述的反应包括二甲硅烷基化中间体的形成。该双保护的中间体阻止了苄化剂A-1对吡啶互变异构形式3-羟基吡啶-2(1H)-酮的3-羟基和2-羟基单元的不希望的O-苄化。所得到的二甲硅烷基保护的中间体具有下式:



[0225] 其中P表示甲硅烷基保护基团。以下流程II概述了步骤A的一个非限制性实例,其中使用两个当量的六甲基二硅氮烷形成中间体A-i。

[0226] 流程II



[0228] 步骤A(i)涉及添加至少约2个当量的甲硅烷基化试剂以形成二-O-甲硅烷基中间体,或添加至少一个当量的可提供两个当量的甲硅烷基保护基团的甲硅烷基化试剂,以形成中间体,例如,如流程II阐述的实例所述的A-i。在一个非限制性实例中,该中间体可以通

过二(三甲基甲硅烷基)胺(HMDS)与3-羟基吡啶-2(1H)-酮的反应而形成。如所示的,在步骤A(ii)过程中,中间体A-i不进行分离,而是通过添加试剂A-1原位转化为中间体A-ii。也如流程II中所示的,也不分离产物A-ii。水性处理(Aqueous work-up)去除甲硅烷基保护基团,使吡啶鎓盐A-ii瓦解并互变异构化为3-羟基-吡啶-2(1H)-酮形式,从而释放具有式A-2的N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮。

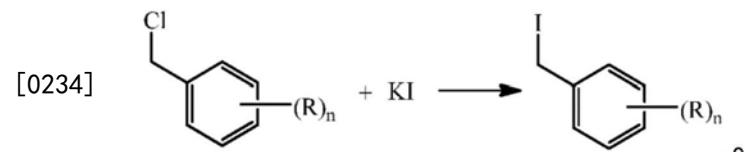
[0229] 步骤A可以使用一定量的任何甲硅烷基化试剂进行,其中该试剂提供两个或更多个当量的保护基团。例如,一个当量的六甲基二硅氮烷提供两个当量的甲硅烷基保护基团。在所公开的方法的一个实施方案中,使用六甲基二硅氮烷作为甲硅烷基化试剂。甲硅烷基化试剂的非限制性实例包括三甲基甲硅烷基氯化物、叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物、三甲基甲硅烷基咪唑、N,N-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺、N,N'-二(三甲基甲硅烷基)脲、N,O-二(三甲基甲硅烷基)三氟乙酰胺、七甲基二硅氮烷、1,1,3,3-四甲基-1,3-二乙烯基-二硅氮烷等。

[0230] 步骤A在质子源即强或弱质子酸以及强无机酸的一些盐的存在下进行。一般来说,该酸以催化量存在。在一个实施方案中,该质子源是硫酸铵 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 。在另一个实施方案中,该酸是氢碘酸HI,或氢溴酸HBr。在另一个实施方案中,该酸是磷酸 $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,或硫酸 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 。

[0231] 步骤A可以在任何相容的溶剂或相容溶剂的混合物的存在下进行。溶剂的非限制性实例包括乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、1,1,1-三氯乙烷、甲苯、间二甲苯及其混合物。在一个实施方案中,使用乙腈作为溶剂。

[0232] 在所公开的方法的一个实施方案中,反应物A-1针对3-羟基吡啶-2(1H)-酮的亲核攻击而活化。这通过将原始离去基团X替换为离去基团 $X^1$ 来完成,后者对3-羟基吡啶-2(1H)-酮氮的攻击更不稳定。在一个实施方案中,采用原位Finkelstein反应来活化离去基团。活化苄化剂形成的一个非限制性实例在下文流程III中描述。

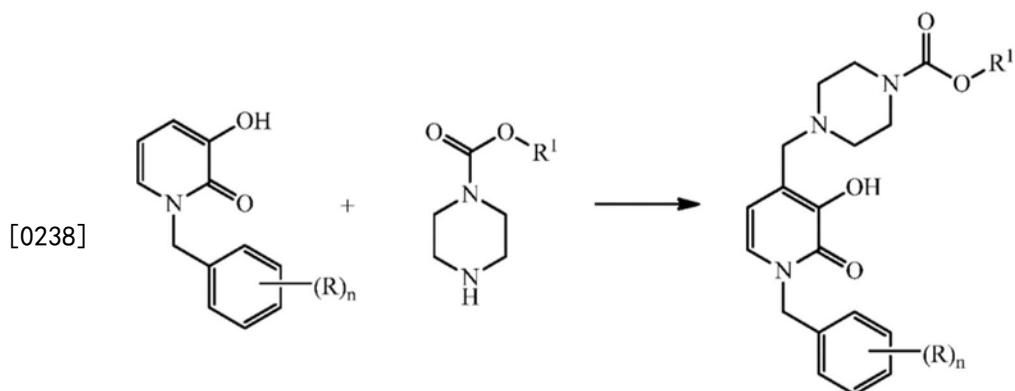
[0233] 流程III



[0235] 步骤B

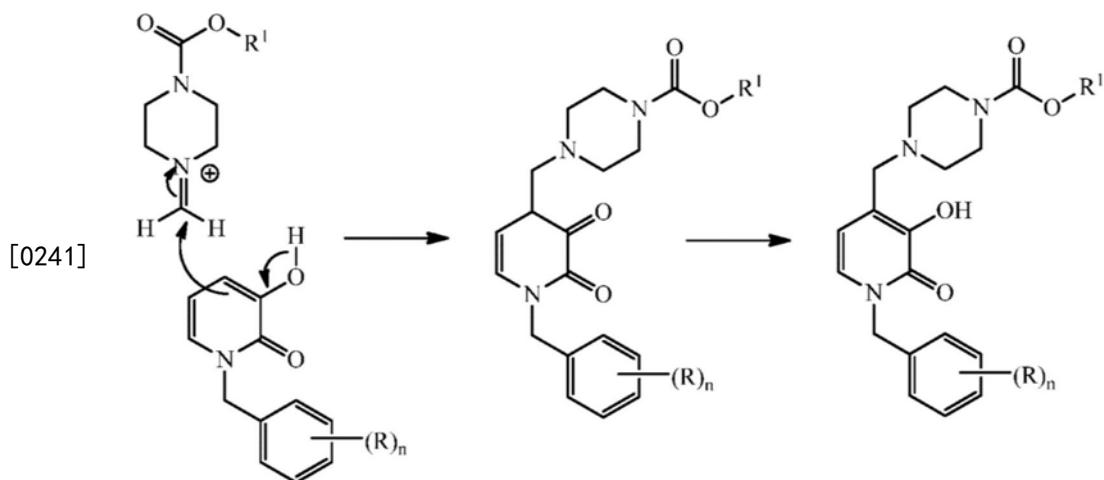
[0236] 步骤B涉及步骤A中形成的N-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮与4-氨基甲酰基哌嗪B-1之间的曼尼希反应(Mannich Reaction)。步骤B在以下流程IV中描述。

[0237] 流程IV

**A-2****B-1****B-2**

[0239] 不希望受理论束缚,所公开的方法的步骤B包括在标准曼尼希反应条件下,在甲醛的存在下,A-2与B-1的缩合。原位生成的B-1亚胺与中间体A-2按照下文提出的流程V反应。

[0240] 流程V



[0242] 将中间体A-2和加合物B-1与甲醛源和质子酸混合在一起。该反应可在室温下或在等于或低于回流的任何温度下进行,这取决于任选的溶剂的选择。

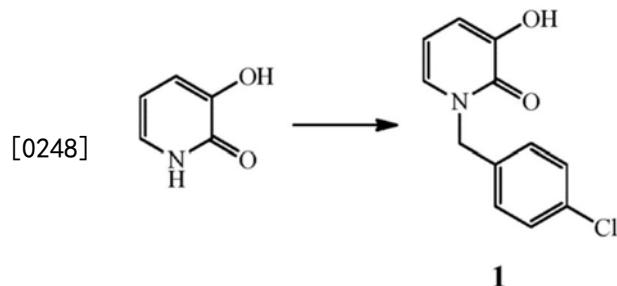
[0243] 该反应可以在相容溶剂的存在下进行。溶剂的非限制性实例包括水、甲酸、乙酸;醇,例如,甲醇、乙醇、2,2,2-三氯乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等;酯,例如,乙酸甲酯、乙酸乙酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯等;醚,例如,二乙醚、甲基叔丁醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、二(2-甲氧基乙基)醚(二甘醇二甲醚)、1,4-二氧杂环己烷等;烷烃,例如,戊烷、异戊烷、石油醚、己烷,己烷、环己烷、庚烷、异庚烷、辛烷、异辛烷等的混合物;卤化溶剂,例如,二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,1-二氯乙烷、1,1,1-三氯乙烷、1,2-二氯乙烷、氯苯等;芳香烃,例如,苯、甲苯、1,2-二甲基苯(邻二甲苯)、1,3-二甲基苯(间二甲苯)、1,4-二甲基苯(对二甲苯)、硝基苯等;偶极非质子溶剂,例如,乙腈、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二乙基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二硫化碳和六甲基磷酰胺;和一种或多种溶剂的混合物。

[0244] 在所公开的方法的一个实施方案中,所述溶剂是醇,例如,甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇。在一个非限制性实例,使用乙醇作为溶剂。配制者可以根据反应加热至的所需温度例如回流温度来选择不同的醇。

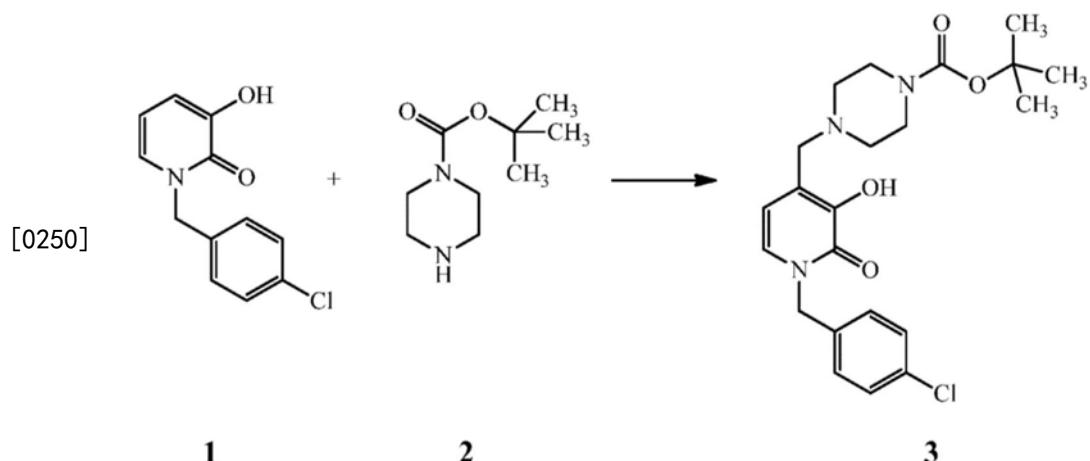
[0245] 在所公开的方法的一个实施方案中,所述甲醛源是37%重量百分比的水溶液。可以使用形成或释放甲醛或甲醛等效物的其他试剂。

[0246] 以下是在流程VI中概述并在实施例1中描述的所公开方法的一个非限制性实例。

[0247] 流程VI



[0249] 试剂和条件: (i) HMDS,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 回流, 4hr; (ii) KI, 4-氯苄基氯。



[0251] 试剂和条件:HCHO (水溶液),  $\text{AcOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ;  $50^\circ\text{C}$ , 18hr。

[0252] 实施例1

[0253] 4-((1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)

[0254] 1-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮(1)的制备:向氮气吹扫的配备有机械搅拌器、直立式冷凝器和温度计的1-L圆底烧瓶中充入3-羟基吡啶-2(1H)-酮[2,3-二羟基吡啶](40.0g,0.36mol,1个当量)[CAS No. 16867-04-2]、硫酸铵(2.4g,0.02mol,0.05个当量)和乙腈(200mL,5份v/w)。在室温下搅拌所得的悬浮液。逐滴加入六甲基二硅氮烷(116.2g,0.72mol,2个当量)。将得到的悬浮液加热至回流4小时。然后使该溶液冷却至室温,随后添加4-氯苄基氯(63.8g,0.4mol,1.1个当量)的乙腈(40mL,1份v/w)的溶液。然后加入碘化钾(59.8g,0.36mol,1个当量)。然后使该溶液回流16小时。将该溶液冷却至5℃,并在15分钟内缓慢加水(240mL)。使反应混合物升温至室温,并继续搅拌2小时。该溶液在真空下过滤,并用水(360mL)漂洗。然后用甲基叔丁醚(360mL)洗涤滤饼。真空干燥所得到的棕绿色固体,得到63.5g(86.2%)所需产物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.4 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.1 (t, 1H) 和 5.1 (s, 2H)。

[0255] 4-((1-(4-氯苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)的制备:向氮气吹扫的配备有机械搅拌器、直立式冷凝器和温度计的2-L圆底烧瓶中充入1-(4-氯苄基)-3-羟基吡啶-2(1H)-酮(1)(50.0g,0.21mol,1个当量)、哌嗪-1-甲酸叔

丁酯(2) (79.0g, 0.42mol, 2个当量) [CAS No. 57260-71-6] 和乙醇 (750mL, 15份v/w)。搅拌该溶液并加入37%甲醛水溶液 (34.7mL, 0.47mol, 2.2个当量) 和乙酸 (36.4mL, 0.64mol, 3个当量), 搅拌该溶液1小时, 之后将反应溶液加热至50℃保持18小时。然后在低于室温下冷却反应混合物, 并在真空下过滤。所得到的固体用乙醇 (250mL) 漂洗, 并在氮气流下干燥, 得到77.2g (83.9%) 所需产物。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.4 (d, 2 H), 7.3 (d, 2 H), 7.2 (d, 1 H), 6.2 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 3.4–3.2 (m部分地在brs水峰下, 6 H), 2.3 (m, 4 H), 1.4 (s, 9 H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) [实测]  $\delta$  ppm 157.24, 153.77, 144.36, 136.33, 132.15, 129.67, 128.48, 126.86, 124.56, 107.01, 78.74, 54.68, 52.49, 50.64, 43.48和28.03。

[0256] 本发明所固有的显而易见的其他优点对于本领域技术人员而言将是明显的。