



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112088155 A

(43) 申请公布日 2020.12.15

(21) 申请号 201980030849.4

(22) 申请日 2019.05.08

(30) 优先权数据

62/669,135 2018.05.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.11.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/031310 2019.05.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/217550 EN 2019.11.14

(71) 申请人 阿克比治疗有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 鲍里斯·I·戈林

克里斯托弗·M·兰迪尔

安妮·布欧·周·卢翁

詹姆斯·邓斯摩·科普

哈维尔·冈萨雷斯

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

代理人 刘明海 胡彬

(51) Int.Cl.

C07D 213/81 (2006.01)

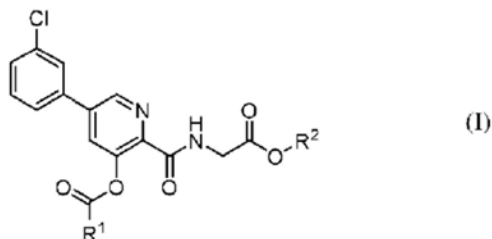
权利要求书5页 说明书18页

(54) 发明名称

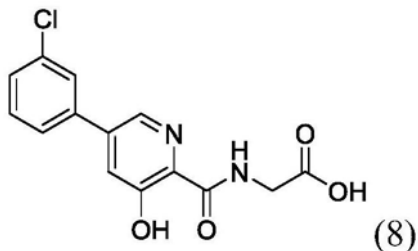
用于制备2-[[5-(3-氯苯基)-3-羟基吡啶-2-羰基]氨基]乙酸的方法

(57) 摘要

本文公开了制备伐度司他及其药学上可接受的盐的方法和工艺,以及可用于合成伐度司他的式(I)的中间体及其盐。

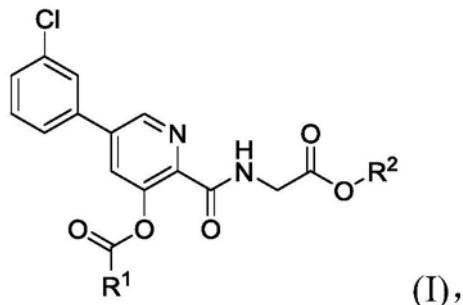


1. 一种用于制备式 (8) 的化合物



或其盐的方法, 包括:

使式 (I) 的化合物或其盐与水解剂接触,



其中:

$R^1$  是  $C_{1-4}$  烷基、 $CH_2Cl$ 、苯基或苄基, 其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个、两个或三个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代; 并且

$R^2$  是  $C_{1-4}$  烷基。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中  $R^1$  是叔丁基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中  $R^2$  是甲基。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的方法, 其中所述水解剂包括酸。

5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的方法, 其中所述水解剂包括碱。

6. 如权利要求 5 所述的方法, 其中所述碱是碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、聚合物-SK 或四丁基氟化铵 (TBAF)。

7. 如权利要求 5 所述的方法, 其中所述碱是选自氢氧化锂 (LiOH)、氢氧化钠 (NaOH)、氢氧化钾 (KOH)、氢氧化铯 (CsOH) 以及它们的任意组合的碱金属氢氧化物。

8. 如权利要求 5 所述的方法, 其中所述碱是选自碳酸锂 ( $Li_2CO_3$ )、碳酸钠 ( $Na_2CO_3$ )、碳酸钾 ( $K_2CO_3$ )、碳酸铯 ( $Cs_2CO_3$ ) 以及它们的任意组合的碱金属碳酸盐。

9. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述碱金属氢氧化物是氢氧化钾 (KOH)。

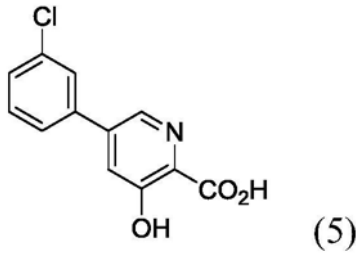
10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的方法, 所述方法在存在包含 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、叔丁醇、二甲氧基乙烷 (DME)、乙腈、二氯甲烷 (DCM)、四氢呋喃 (THF)、2-甲基四氢呋喃 (ME-THF)、异丙醇、甲醇、乙醇或它们的任意组合的溶剂的情况下进行。

11. 如权利要求 10 所述的方法, 其中所述溶剂包含 2-甲基四氢呋喃 (ME-THF)。

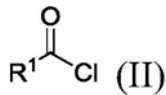
12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的方法, 其中所述式 (8) 的化合物的纯度为至少 99%。

13. 如权利要求 1-12 中任一项所述的方法, 其中所述式 (I) 的化合物或其盐是通过以下方法制备的, 所述方法包括:

a) 在存在碱的情况下使式 (5) 的化合物或其盐

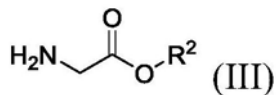


与式 (II) 的化合物或其盐接触,



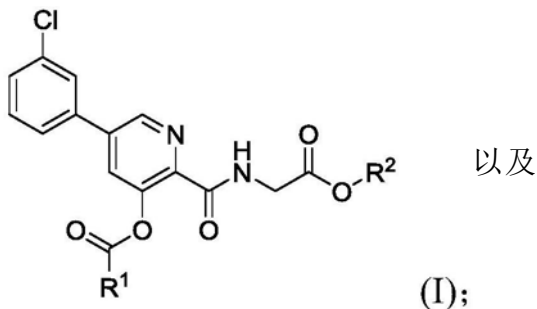
其中R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个、两个或三个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代;

b) 在存在碱的情况下使步骤a)中形成的产物与式 (III) 的化合物或其盐接触,



其中R<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基;

从而提供式 (I) 的化合物或其盐,



c) 任选地用含水和碱的溶剂洗涤步骤b)中的所述式 (I) 的化合物。

14. 如权利要求13所述的方法,其中步骤c)是必需的。

15. 权利要求13或14所述的方法,其中所述式 (I) 的化合物包含小于约0.5%的所述式 (5) 的化合物。

16. 权利要求13或14所述的方法,其中所述式 (I) 的化合物包含小于约0.3%的所述式 (5) 的化合物。

17. 权利要求13或14所述的方法,其中所述式 (I) 的化合物包含小于约0.2%的所述式 (5) 的化合物。

18. 权利要求13或14所述的方法,其中所述式 (I) 的化合物包含小于约0.1%的所述式 (5) 的化合物。

19. 权利要求13或14所述的方法,其中所述式 (I) 的化合物包含小于约0.05%的所述式 (5) 的化合物。

20. 如权利要求11-19中任一项所述的方法,其中每种所述碱独立地是有机碱。

21. 如权利要求20所述的方法,其中每种有机碱独立地是三乙胺 (TEA)、三异丙基胺、二异丙基胺 (DIPEA)、吡啶、2,6-二叔丁基吡啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮

杂二环(4.3.0)壬-5-烯(DBN)或它们的任意组合。

22. 如权利要求20所述的方法,其中每种有机碱独立地是二异丙基胺(DIPEA)。

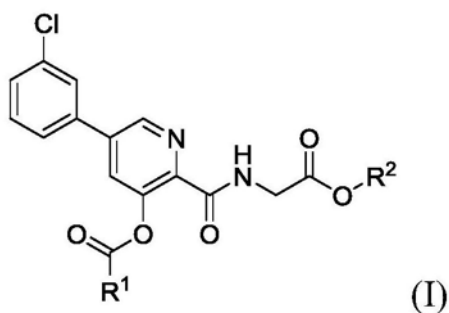
23. 如权利要求13-22中任一项所述的方法,所述方法在存在包含乙醇、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二乙基甲酰胺(DEF)、二甲基乙酰胺(DMA)、二乙基乙酰胺(DEA)、二甲基亚砜(DMSO)、二噁烷、二甲氧基乙烷(DME)、乙腈、二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(ME-THF)或它们的任意组合的溶剂的情况下进行。

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述溶剂是四氢呋喃(THF)。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述式(I)的化合物或其盐的纯度为至少约80%。

26. 如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述式(I)的化合物或其盐的纯度为至少约90%。

27. 一种式(I)的化合物:



或其盐,其中:

R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个、两个或三个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代;并且

R<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基。

28. 如权利要求27所述的化合物或其盐,其中R<sup>1</sup>是叔丁基。

29. 如权利要求27或28所述的化合物或其盐,其中R<sup>2</sup>是甲基。

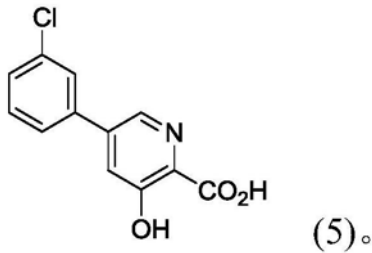
30. 如权利要求27-29中任一项所述的化合物或其盐,所述化合物或其盐的纯度为至少约80%。

31. 如权利要求27-29中任一项所述的化合物或其盐,所述化合物或其盐的纯度为至少约85%。

32. 如权利要求27-29中任一项所述的化合物或其盐,所述化合物或其盐的纯度为至少约90%。

33. 如权利要求27-29中任一项所述的化合物或其盐,所述化合物或其盐的纯度为至少约95%。

34. 如权利要求27-33中任一项所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含小于约0.5%的所述式(5)的化合物:



35. 如权利要求34所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含小于约0.3%的所述式(5)的化合物。

36. 如权利要求34所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含小于约0.2%的所述式(5)的化合物。

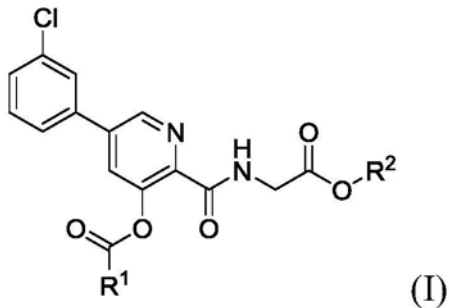
37. 如权利要求34所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含小于约0.1%的所述式(5)的化合物。

38. 如权利要求34所述的化合物或其盐,其中所述化合物包含小于约0.05%的所述式(5)的化合物。

39. 如权利要求27-38中任一项所述的化合物或其盐,其中所述式(I)的化合物是分离的。

40. 一种组合物,包含:

a) 80%或更多的式(I)的化合物或其盐,

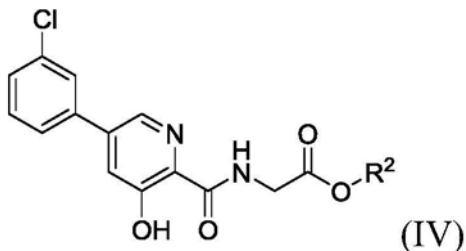


其中:

R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个、两个或三个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代;

R<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基;以及

b) 20%或更少的式(IV)的化合物或其盐,



其中R<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基;

其中所述式(I)的化合物或其盐与所述式(IV)的化合物或其盐的合并量在约99%和约100%之间。

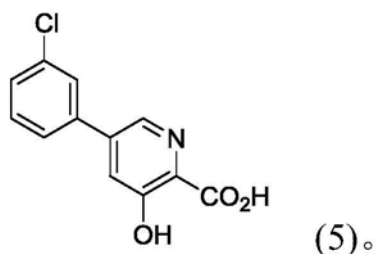
41. 如权利要求40所述的组合物,其中R<sup>1</sup>是叔丁基。

42. 如权利要求40或41所述的组合物,其中R<sup>2</sup>是甲基。

43. 权利要求40-42中任一项所述的组合物,包含85%或更多的所述式(I)的化合物或其盐,以及15%或更少的所述式(IV)的化合物或其盐。

44. 如权利要求40-42中任一项所述的组合物,包含90%或更多的所述式(I)的化合物或其盐,以及10%或更少的所述式(IV)的化合物或其盐。

45. 如权利要求40-44中任一项所述的组合物,包含小于约0.5%的所述式(5)的化合物:



46. 如权利要求45所述的组合物,包含小于约0.3%的所述式(5)的化合物。

47. 如权利要求45所述的组合物,包含小于约0.2%的所述式(5)的化合物。

48. 如权利要求45所述的组合物,包含小于约0.1%的所述式(5)的化合物。

49. 如权利要求45所述的组合物,包含小于约0.05%的所述式(5)的化合物。

50. 如前述权利要求中任一项所述的权利要求,其中纯度是通过HPLC测量的。

## 用于制备2-[[5-(3-氯苯基)-3-羟基吡啶-2-羰基]氨基]乙酸的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年5月9日提交的美国专利申请号62/669,135的权益,该美国专利申请的全文以引用方式并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明整体涉及合成方法和化学组合物,更具体地涉及可用于制备和制造伐度司他(vadadustat) (2-[[5-(3-氯苯基)-3-羟基吡啶-2-羰基]氨基]乙酸)的方法及其中间体。

### 背景技术

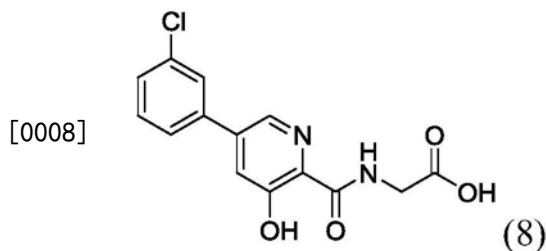
[0004] 伐度司他是一种可滴定的口服低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂,其诱导内源性促红细胞生成素合成并增强铁动员。虽然已经描述了合成伐度司他的方法,但是仍然需要改进的方法来制备基本上不含杂质的高纯度伐度司他或其药学上可接受的盐。

### 发明内容

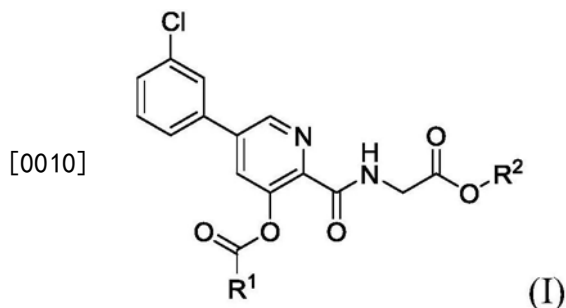
[0005] 本发明部分基于令人惊讶的发现,即可使用本文所述的方法和组合物来制备基本上不含杂质的高纯度的伐度司他或其药学上可接受的盐。

[0006] 本文公开了制备伐度司他及其药学上可接受的盐的方法和工艺,以及可用于合成伐度司他的中间体及其盐。

[0007] 在一个方面,本文公开了一种用于制备式(8)的化合物

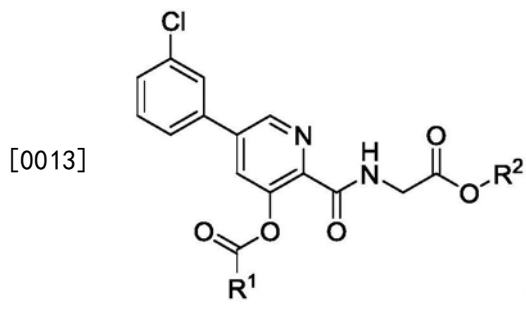


[0009] 或其盐的方法,包括:使式(I)的化合物或其盐与水解剂接触,



[0011] 其中:R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个、两个或三个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代;并且R<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基。

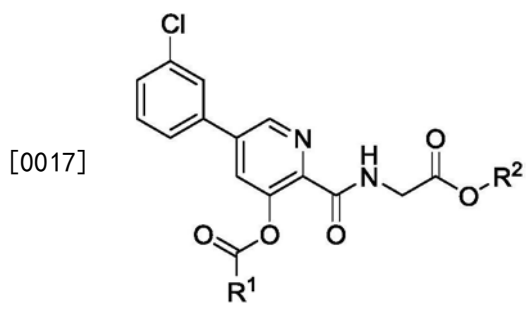
[0012] 在另一方面,本文公开了式(I)的化合物:



[0014] 或其盐,其中: $R^1$ 是 $C_{1-4}$ 烷基、 $CH_2Cl$ 、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个、两个或三个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代;并且 $R^2$ 是 $C_{1-4}$ 烷基。

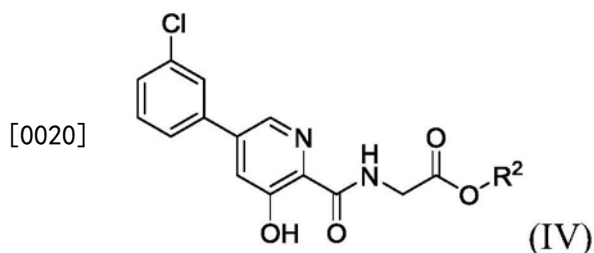
[0015] 在另一方面,本文公开了一种组合物,其包含:

[0016] a) 80%或更多的式(I)的化合物或其盐,



[0018] 其中 $R^1$ 和 $R^2$ 中的每个独立地如本文所定义;以及

[0019] b) 20%或更少的式(IV)的化合物或其盐,



[0021] 其中 $R^2$ 如本文所定义,并且其中式(I)的化合物或其盐与式(IV)的化合物或其盐的合并量在约99%和约100%之间。

### 具体实施方式

[0022] 通过参考以下对所公开主题的具体方面的详细描述和其中包括的实施例,可以更容易地理解本文所述的材料、化合物、组合物、制品和方法。

[0023] 在公开和描述本发明的材料、化合物、组合物、制品、装置和方法之前,应当理解,以下描述的方面不限于特定的合成方法或特定的试剂,因为它们当然可以变化。还应当理解,本文所用的术语仅出于描述特定方面的目的,而并非旨在进行限制。

[0024] 另外,在整个说明书中,引用了各种出版物。这些出版物的公开内容整体以引用方式并入本申请中,以便更全面地描述所公开的主题所属的技术水平。所公开的参考文献也单独地和具体地以引用方式并入本文,用于在依赖于该参考文献的句子中讨论的它们中包含的材料。

[0025] 定义

[0026] 除非另外指明,否则所有温度均以摄氏度(°C)为单位。

[0027] 除非另外说明,否则所有纯度和相关数值(%)均通过HPLC测定。

[0028] 如本文和所附权利要求中所用,单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代物,除非上下文另外明确指出。因此,例如,提及“一种化合物”包括多种此类试剂,并且提及“所述盐”包括提及本领域技术人员已知的一种或多种盐(或多种盐)及其等同物等等。当本文将范围用于物理性质(诸如分子量)或化学性质(诸如化学式)时,旨在包括范围的所有组合和子组合以及其中的具体实施方案。当提及数字或数值范围时,术语“约”是指所引用的数字或数值范围是实验可变性范围内(或统计学实验误差范围内)的近似值,因此,数字或数值范围可在所述数字或数字范围的1%和15%之间变化。

[0029] 如本说明书和所附权利要求中所用,除非相反地指明,否则以下术语具有以下指示的含义。

[0030] 分离的:如本文所用,术语“分离的”是指(1)与最初生产时(无论是天然的和/或在实验环境中)与之相关联的至少一些组分分离,和/或(2)由人工生产、制备和/或制造的物质和/或实体。分离的物质和/或实体可以与最初与它们相关联的其他组分的约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或大于约99%分离。在一些实施方案中,分离的试剂的纯度为约80%、约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或超过99%。如本文所用,如果一种物质基本上不含其他组分,则该物质是“纯的”。如本文所用,分离的物质和/或实体的纯度百分比的计算不应包括赋形剂(例如缓冲剂、溶剂、水等)。

[0031] 本文所公开的化合物可以包含一个或多个不对称中心,因此可能会产生可以根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-的对映异构体、非对映异构体和其他立体异构体形式。除非另行指出,否则本文所公开的化合物的所有立体异构形式都是本公开预期的。当本文所述的化合物包含烯烃双键时,并且除非另有说明,否则本公开意在包括E和Z几何异构体(例如,顺式或反式)。同样,也旨在包括所有可能的异构体,以及它们的外消旋和光学纯形式,以及所有互变异构形式。术语“几何异构体”是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如,顺式或反式)。术语“位置异构体”是指围绕中心环的结构异构体,诸如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

[0032] “氨基”是指-NH<sub>2</sub>基团。

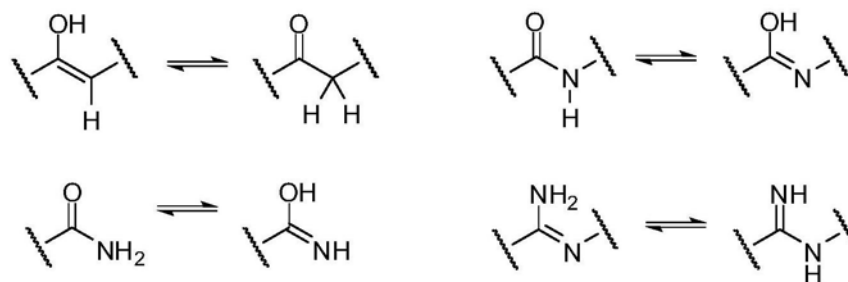
[0033] “烷基”是指直链或支链的烃链基团,其仅由不包含不饱和键的碳原子和氢原子组成,具有1至15个碳原子(例如,C<sub>1-15</sub>烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至13个碳原子(例如,C<sub>1-13</sub>烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至10个碳原子(例如,C<sub>1-10</sub>烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至8个碳原子(例如,C<sub>1-8</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至5个碳原子(例如,C<sub>1-5</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至4个碳原子(例如,C<sub>1-4</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至3个碳原子(例如,C<sub>1-3</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至2个碳原子(例如,C<sub>1-2</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1个碳原子(例如,C<sub>1</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至15个碳原子(例如,C<sub>5-15</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至10个碳原子(例如,C<sub>5-10</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至8个碳原子(例如,C<sub>5-8</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含2至5个碳原子(例如,C<sub>2-5</sub>烷基)。在其他实施方案中,烷基包含3

至5个碳原子(例如, C<sub>3-5</sub>烷基)。在其他实施方案中, 烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基通过单键连接到分子的其余部分。

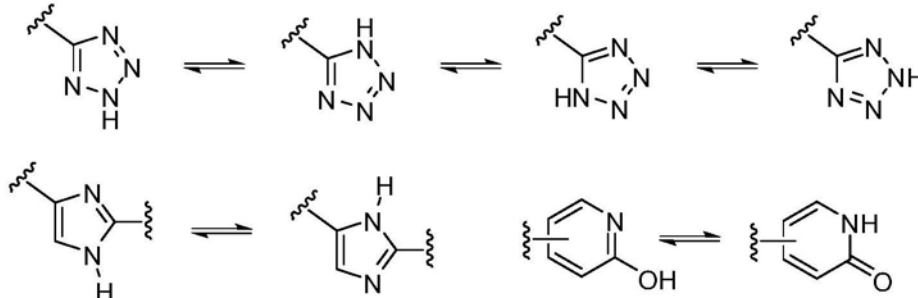
[0034] “芳基”是指通过从环碳原子上除去氢原子而衍生自芳族单环或多环烃环体系的基团。芳香族单环或多环烃环体系仅包含氢和5至18个碳原子的碳, 其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的, 即它包含根据Hückel理论的环状、离域的(4n+2)-电子体系。衍生出芳基的环系包括但不限于诸如苯、茛、茛满、茛、萘满和萘的基团。除非在说明书中另外特别说明, 否则术语“芳基”或前缀“ar-”(诸如在芳烷基中)旨在包括任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的芳基基团: 烷基、烯基、炔基、卤素、氟代烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基, 任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t为1或2)以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2), 其中每个R<sup>a</sup>独立地为氢、烷基(任选地被卤素取代、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟代烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代), 每个R<sup>b</sup>独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基烯链, 并且R<sup>c</sup>为直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且除非另外指出, 上述取代基中的每个均未被取代。

[0035] “卤”或“卤素”是指溴代、氯代、氟代或碘代取代基。

[0036] “互变异构体”是指其中质子可能从分子的一个原子转移到同一分子的另一个原子的分子。在某些实施方案中, 本文提出的化合物可以互变异构体形式存在。在可能互变异构的情况下, 将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于若干因素, 包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些示例包括:



[0037]



[0038] “药学上可接受的盐”包括酸和碱加成盐。本文所述的任何一种取代的杂环衍生化合物的药学上可接受的盐旨在涵盖任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述化合物的示例性药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0039] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物学有效性和性质的那些盐，其不是生物学上或其他方面不期望的，并且是与诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等的无机酸形成的。还包括与诸如脂族一元羧酸和二元羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等的有机酸并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等形成的盐。因此，示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸演、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还考虑了氨基酸的盐，诸如精氨酸盐、葡萄糖酸盐和半乳糖醛酸盐（参见例如，Berge S.M. 等人，“Pharmaceutical Salts,” *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)）。碱性化合物的酸加成盐可以根据本领域技术人员熟悉的方法和技术通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以制备盐来制备。

[0040] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物学有效性和性质的那些盐，这在生物学上或其他方面都不是不希望的。这些盐是通过将无机碱或有机碱添加到游离酸中来制备的。药学上可接受的碱加成盐可以与金属或胺，诸如碱金属和碱土金属或有机胺形成。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下物质的盐：伯胺、仲胺和叔胺，取代胺，包括天然存在的取代胺，环胺和碱性离子交换树脂，例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普

鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、乙烯二苯胺、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见 Berge 等人, 同上。

[0041] 除非另有说明, 否则本文描述的结构旨在包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如, 除了氢被氘或氚替代或碳被富含<sup>13</sup>C或富含<sup>14</sup>C的碳替代之外, 具有本发明结构的化合物在本公开的范围內。

[0042] 本公开的化合物任选地在构成此类化合物的一个或多个原子上包含非自然比例的原子同位素。例如, 化合物可以用诸如氘(<sup>2</sup>H)、氚(<sup>3</sup>H)、碘-125 (<sup>125</sup>I) 或碳-14 (<sup>14</sup>C) 的同位素标记。用<sup>2</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>C、<sup>12</sup>N、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>16</sup>N、<sup>16</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>14</sup>F、<sup>15</sup>F、<sup>16</sup>F、<sup>17</sup>F、<sup>18</sup>F、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>35</sup>Cl、<sup>37</sup>Cl、<sup>79</sup>Br、<sup>81</sup>Br <sup>125</sup>I 进行同位素取代都是预期的。本发明化合物的所有同位素变型, 无论是否具有放射性, 均涵盖在本发明的范围內。

[0043] 在某些实施方案中, 本文所公开的化合物的一些或全部<sup>1</sup>H原子被<sup>2</sup>H原子取代。含氘取代的杂环衍生化合物的合成方法是本领域已知的, 并且仅作为非限制性示例, 包括以下合成方法。

[0044] “保护基”是指当连接到分子中的反应性官能团时掩蔽、降低或阻止该官能团的反应性的原子基团。通常, 可以在合成过程中根据需要选择性地除去保护基。保护基的示例可见于Wuts, “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis,” 第5版, Wiley (2014) 和Harrison等人, Compendium of Synthetic Organic Methods, 第1-8卷, 1971-1996, John Wiley&Sons, NY。可具有保护基的官能团包括但不限于羟基、氨基和羧基。代表性的胺保护基包括但不限于甲酰基、乙酰基 (Ac)、三氟乙酰基、苄基 (Bn)、苯甲酰基 (Bz)、氨基甲酸酯、苄氧羰基 (“CBZ”)、对甲氧基苄基羰基 (Moz或MeOZ)、叔丁氧羰基 (“Boc”), 三甲基甲硅烷基 (“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基 (“SES”)、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙氧羰基、9-氟烯基甲氧羰基 (“FMOC”)、硝基-藜芦氧羰基 (“NVOC”)、对甲氧基苄基 (PMB)、甲苯磺酰基 (Ts) 等。

[0045] “溶剂化物”可以包括但不限于保留化合物的一种或多种活性和/或性质并且不是不希望的溶剂化物。溶剂化物的示例包括但不限于与水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸、乙醇胺或它们的组合结合的化合物。

[0046] “盐”可以包括但不限于保留游离酸和碱的一种或多种活性和性质并且不是不希望的盐。盐的说明性示例包括但不限于硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 $\gamma$ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0047] “溶剂”可包括但不限于非极性、极性非质子和极性质子溶剂。非极性溶剂的说明性示例包括但不限于戊烷、环戊烷、己烷、环己烷、苯、甲苯、1,4-二噁烷、氯仿、二乙醚和二氯甲烷 (DCM)。极性非质子溶剂的说明性示例包括但不限于四氢呋喃 (THF)、乙酸乙酯、丙

酮、二甲基甲酰胺 (DMF)、乙腈 (MeCN)、二甲基亚砷 (DMSO)、硝基甲烷和碳酸亚丙酯。极性质子溶剂的说明性示例包括但不限于甲酸、正丁醇、异丙醇 (IPA)、正丙醇、乙醇、甲醇、乙酸和水。

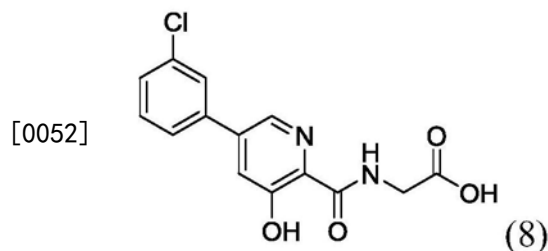
[0048] “酸”是指能够提供氢 (质子或氢离子 $H^+$ )，或者能够与电子对形成共价键的分子或离子 (例如，路易斯酸)。酸可包括但不限于无机酸、磺酸、羧酸、卤代羧酸、乙烯基羧酸和核酸。无机酸的说明性示例包括但不限于卤化氢及其溶液：氢氟酸 (HF)、盐酸 (HCl)、氢溴酸 (HBr)、氢碘酸 (HI)；卤素含氧酸：次氯酸 (HClO)、亚氯酸 (HClO<sub>2</sub>)、氯酸 (HClO<sub>3</sub>)、高氯酸 (HClO<sub>4</sub>) 以及溴和碘的相应类似物以及次氟酸 (HFO)；硫酸 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)；氟硫酸 (HSO<sub>3</sub>F)；硝酸 (HNO<sub>3</sub>)；磷酸 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)；氟对亚磺酸 (HSbF<sub>6</sub>)；氟硼酸 (HBF<sub>4</sub>)；六氟磷酸 (HPF<sub>6</sub>)；铬酸 (H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>)；以及硼酸 (H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>)。磺酸的说明性示例包括但不限于甲烷磺酸 (或甲磺酸、CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H)、乙烷磺酸 (或乙磺酸、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H)、苯磺酸 (或苯磺酸、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>H)、对甲苯磺酸 (或4-甲苯磺酸、CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H)、三氟甲烷磺酸 (或三氟甲磺酸、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H) 和聚苯乙烯磺酸 (磺化聚苯乙烯、[CH<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)SO<sub>3</sub>H]<sub>n</sub>)。羧酸的说明性示例包括但不限于乙酸 (CH<sub>3</sub>COOH)、柠檬酸 (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>)、甲酸 (HCOOH)、葡萄糖酸 (HOCH<sub>2</sub>-(CHOH)<sub>4</sub>-COOH)、乳酸 (CH<sub>3</sub>-CHOH-COOH)、草酸 (HOOC-COOH) 和酒石酸 (HOOC-CHOH-CHOH-COOH)。卤代羧酸的说明性示例包括但不限于氟乙酸、三氟乙酸、氯乙酸、二氯乙酸和三氯乙酸。乙烯基羧酸的说明性示例包括但不限于抗坏血酸。核酸的说明性示例包括但不限于脱氧核糖核酸 (DNA) 和核糖核酸 (RNA)。

[0049] “碱”是指能够接受来自质子供体的质子和/或产生氢氧根离子的分子或离子 (OH<sup>-</sup>)。碱的说明性示例包括但不限于氢氧化铝 (Al(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化铵 (NH<sub>4</sub>OH)、氢氧化砷 (As(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化钡 (Ba(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化铍 (Be(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化铋 (III) (Bi(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化硼 (B(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化镉 (Cd(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化钙 (Ca(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化铈 (III) (Ce(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化铯 (CsOH)、氢氧化铬 (II) (Cr(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化铬 (III) (Cr(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化铬 (V) (Cr(OH)<sub>5</sub>)、氢氧化铬 (VI) (Cr(OH)<sub>6</sub>)、氢氧化钴 (II) (Co(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化钴 (III) (Co(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化铜 (I) (CuOH)、氢氧化铜 (II) (Cu(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化镓 (II) (Ga(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化镓 (III) (Ga(OH)<sub>3</sub>)、金 (I) 氢氧化物 (AuOH)、氢氧化金 (III) (Au(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化铟 (I) (InOH)、氢氧化铟 (II) (In(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化铟 (III) (In(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化铱 (III) (Ir(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化铁 (II) (Fe(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化铁 (III) (Fe(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化镧 (La(OH))、氢氧化铅 (II) (Pb(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化铅 (IV) (Pb(OH)<sub>4</sub>)、氢氧化锂 (LiOH)、氢氧化镁 (Mg(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化锰 (II) (Mn(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化锰 (III) (Mn(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化锰 (IV) (Mn(OH)<sub>4</sub>)、氢氧化锰 (VII) (Mn(OH)<sub>7</sub>)、氢氧化汞 (I) (Hg<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化汞 (II) (Hg(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化钼 (Mo(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化钕 (Nd(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化镍 (NiOOH)、氢氧化镍 (II) (Ni(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化镍 (III) (Ni(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化铌 (Nb(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化锇 (IV) (Os(OH)<sub>4</sub>)、氢氧化钯 (II) (Pt(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化钯 (IV) (Pd(OH)<sub>4</sub>)、氢氧化铂 (II) (Pt(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化铂 (IV) (Pt(OH)<sub>4</sub>)、氢氧化钷 (IV) (Pu(OH)<sub>4</sub>)、氢氧化钾 (KOH)、氢氧化镭 (Ra(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化铷 (RbOH)、氢氧化钌 (III) (Ru(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化钪 (Sc(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化硅 (Si(OH)<sub>4</sub>)、氢氧化银 (AgOH)、氢氧化钠 (NaOH)、氢氧化锶 (Sr(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化钽 (V) (Ta(OH)<sub>5</sub>)、氢氧化铽 (II) (Tc(OH)<sub>2</sub>)、四甲基氢氧化铵 (C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>NOH)、氢氧化铊 (I) (TlOH)、氢氧化铊 (III) (Tl(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化钍 (Th(OH)<sub>4</sub>)、氢氧化锡 (II) (Sn(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化锡 (IV) (Sn(OH)<sub>4</sub>)、氢氧化钛 (II) (Ti(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化钛 (III) (Ti(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化钛 (IV) (Ti(OH)<sub>4</sub>)、氢氧化钨 (II) (W(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化铀酰 ((UO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>)、氢氧化钒 (II) (V(OH)<sub>2</sub>)、氢氧化钒 (III) (V(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化钒 (IV) (V(OH)<sub>5</sub>)、

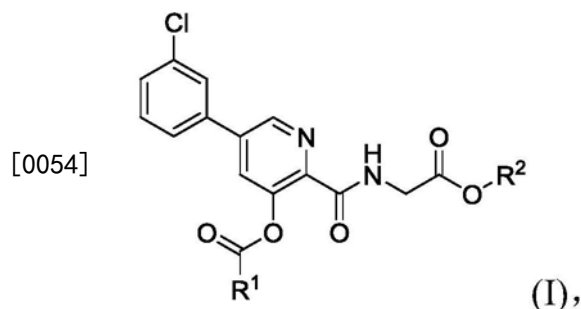
氢氧化镱 (Yb(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化钇 (Y(OH)<sub>3</sub>)、氢氧化锌 (Zn(OH)<sub>2</sub>) 和氢氧化锆 (Zr(OH)<sub>4</sub>)。

[0050] 在某些实施方案中,本文所公开的方法可以同时、以如本文所述的连续顺序或以任何可能的顺序发生。

[0051] 在一个方面,本文公开了一种用于制备式 (8) 的化合物



[0053] 或其盐的方法,包括:使式 (I) 的化合物或其盐与水解剂接触,



[0055] 其中R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个、两个或三个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代;并且R<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基。

[0056] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个或两个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个或两个选自甲基、甲氧基和卤素的取代基取代。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个或两个选自甲氧基和卤素的取代基取代。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个或两个甲氧基取代基取代。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基或CH<sub>2</sub>Cl。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是叔丁基。

[0057] 在一些实施方案中,R<sup>2</sup>是保护基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。在一些实施方案中,R<sup>2</sup>是甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R<sup>2</sup>是甲基或叔丁基。在一些实施方案中,R<sup>2</sup>是叔丁基。在一些实施方案中,R<sup>2</sup>是甲基。

[0058] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,并且R<sup>2</sup>是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基或苄基,并且R<sup>2</sup>是甲基、乙基或叔丁基。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基,并且R<sup>2</sup>是甲基或乙基。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是叔丁基并且R<sup>2</sup>是甲基。

[0059] 在一些实施方案中,R<sup>1</sup>是保护基、甲基苯、1,2-二甲基苯、1,3-二甲基苯、1,4-二甲基苯、1,2,3-三甲基苯、1,2,4-三甲基苯、1,3,5-三甲基苯、甲氧基苯、1,2-二甲氧基苯、1,3-二甲氧基苯、1,4-二甲氧基苯、1,2,3-三甲氧基苯、1,2,4-三甲氧基苯、1,3,5-三甲氧基苯、

硝基苯、1,2-二硝基苯、1,3-二硝基苯、1,4-二硝基苯、1,2,3-三硝基苯、1,2,4-硝基苯、1,3,5-三硝基苯、氟苯、1,2-二氟苯、1,3-二氟苯、1,4-二氟苯、1,2,3-三氟苯、1,2,4-氟苯、1,3,5-三氟苯、氯苯、1,2-二氯苯、1,3-二氯苯、1,4-二氯苯、1,2,3-三氯苯、1,2,4-三氯苯、1,3,5-三氯苯、溴苯、1,2-二溴苯、1,3-二溴苯、1,4-二溴苯、1,2,3-三溴苯、1,2,4-三溴苯、1,3,5-三溴苯、碘苯、1,2-二碘苯、1,3-二碘苯、1,4-二碘苯、1,2,3-三碘苯、1,2,4-三碘苯、1,3,5-三碘苯、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2,3-二甲基苄基、2,4-二甲基苄基、2,5-二甲基苄基、2,6-二甲基苄基、3,4-二甲基苄基、3,5-二甲基苄基、2,3-二甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、2,5-二甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、2,3-二硝基苄基、2,4-二硝基苄基、2,5-二硝基苄基、2,6-二硝基苄基、3,4-二硝基苄基、3,5-二硝基苄基、2,3-二氟苄基、2,4-二氟苄基、2,5-二氟苄基、2,6-二氟苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二氟苄基、2,3-二氯苄基、2,4-二氯苄基、2,5-二氯苄基、2,6-二氯苄基、3,4-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,3-二溴苄基、2,4-二溴苄基、2,5-二溴苄基、2,6-二溴苄基、3,4-二溴苄基、3,5-二溴苄基、2,3-二碘苄基、2,4-二碘苄基、2,5-二碘苄基、2,6-二碘苄基、3,4-二碘苄基或3,5-二碘苄基。

[0060] 在一些实施方案中,  $R^2$  是  $C_1$ - $C_{12}$  直链、 $C_3$ - $C_{12}$  支链或  $C_3$ - $C_{12}$  环状烷基;  $C_2$ - $C_{12}$  线性、 $C_3$ - $C_{12}$  支链或  $C_3$ - $C_{12}$  环状烯基; 或  $C_2$ - $C_{12}$  线性、 $C_3$ - $C_{12}$  支链或  $C_3$ - $C_{12}$  环状炔基或苄基。在一些实施方案中,  $R^2$  是  $C_1$ - $C_{12}$  直链或  $C_3$ - $C_{12}$  支链烯基;  $C_2$ - $C_{12}$  直链、 $C_3$ - $C_{12}$  或支链烯基;  $C_2$ - $C_{12}$  直链或  $C_3$ - $C_{12}$  炔基或苄基。在一些实施方案中,  $R^2$  是  $C_1$ - $C_{12}$  直链烯基;  $C_2$ - $C_{12}$  直链烯基; 或  $C_2$ - $C_{12}$  直链炔基或苄基。在一些实施方案中,  $R^2$  是  $C_1$ - $C_{12}$  直链烯基、 $C_2$ - $C_{12}$  直链烯基或苄基。在一些实施方案中,  $R^2$  是  $C_1$ - $C_{12}$  直链烯基或苄基。在一些实施方案中,  $R^2$  是  $C_1$ - $C_{12}$  直链烯基。

[0061] 在一些实施方案中, 水解剂包含酸。在一些实施方案中, 酸是甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、草酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、苯甲酸、碳酸、尿酸、牛磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、氨基甲基膦酸、三氟乙酸 (TFA)、膦酸、硫酸、硝酸、磷酸、盐酸、乙烷磺酸 (ESA) 或它们的任意组合。在一些实施方案中, 酸是乙酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸 (TFA)、硫酸或盐酸。在一些实施方案中, 酸是三氟乙酸 (TFA) 或盐酸。在一些实施方案中, 酸是盐酸。

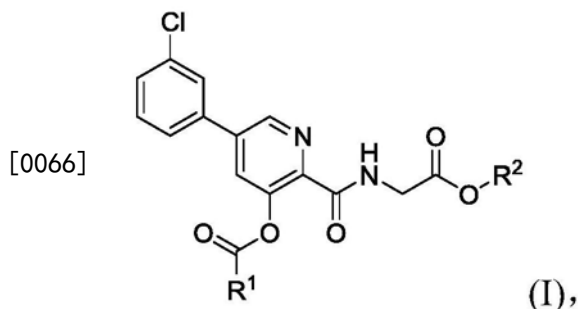
[0062] 在一些实施方案中, 水解剂包含碱。在一些实施方案中, 碱是碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、聚合物-SK (参见例如, MacCoss 等人, Synlett, 675, 2004) 或四丁基氟化铵 (TBAF) (参见例如, Ren 等人, J. Am. Chem. Soc., 129, 5381, 2007)。在一些实施方案中, 碱是碱金属氢氧化物或四丁基氟化铵 (TBAF)。在一些实施方案中, 碱是碱金属氢氧化物。在一些实施方案中, 碱是氢氧化锂 (LiOH)、氢氧化钠 (NaOH)、氢氧化钾 (KOH) 或氢氧化铯 (CsOH) 以及它们的任意组合。在一些实施方案中, 碱是氢氧化钠 (NaOH) 或氢氧化钾 (KOH)。在一些实施方案中, 碱是氢氧化钾 (KOH)。在一些实施方案中, 碱是碱金属碳酸盐。在一些实施方案中, 碱是碳酸锂 ( $Li_2CO_3$ )、碳酸钠 ( $Na_2CO_3$ )、碳酸钾 ( $K_2CO_3$ )、碳酸铯 ( $Cs_2CO_3$ ) 以及它们的任意组合。在一些实施方案中, 碱是碳酸钾 ( $K_2CO_3$ ) 或碳酸铯 ( $Cs_2CO_3$ )。在一些实施方案中, 碱是碳酸铯 ( $Cs_2CO_3$ )。

[0063] 在一些实施方案中, 在存在溶剂的情况下发生接触。在一些实施方案中, 溶剂包含 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、叔丁醇、二甲氧基乙烷 (DME)、乙腈、二氯甲烷 (DCM)、四氢呋喃 (THF)、2-甲基四氢呋喃 (ME-THF)、异丙醇、甲醇、乙醇或它们的任意组合。在一些实施方案中, 溶剂包含 THF。在一些实施方案中, 溶剂包含 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲氧基乙烷

(DME)、四氢呋喃 (THF) 或 2-甲基四氢呋喃 (ME-THF)。在一些实施方案中,溶剂包含 2-甲基四氢呋喃 (ME-THF)。

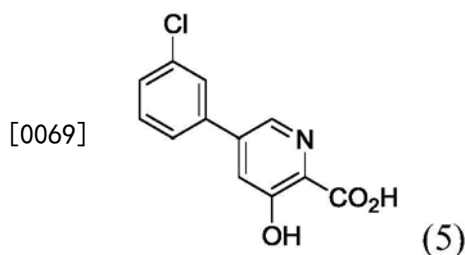
[0064] 在一些实施方案中,式 (8) 的化合物的纯度为至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、至少 99.1%、至少 99.2%、至少 99.3%、至少 99.4%、至少 99.5%、至少 99.6%、至少 99.7%、至少 99.8% 或至少 99.9%。在一些实施方案中,式 (8) 的化合物的纯度为至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、至少 99.1%、至少 99.2%、至少 99.3%、至少 99.4%、至少 99.5%、至少 99.6%、至少 99.7%、至少 99.8% 或至少 99.9%。在一些实施方案中,式 (8) 的化合物的纯度为至少 99%、至少 99.1%、至少 99.2%、至少 99.3%、至少 99.4%、至少 99.5%、至少 99.6%、至少 99.7%、至少 99.8% 或至少 99.9%。在一些实施方案中,式 (8) 的化合物的纯度为至少 99%、至少 99.1%、至少 99.2%、至少 99.3%、至少 99.4%、至少 99.5%、至少 99.6%、至少 99.7%、至少 99.8% 或至少 99.9%。在一些实施方案中,式 (8) 的化合物的纯度为至少 99%。

[0065] 在一些实施方案中,本文公开了制备式 (I) 的化合物的方法,

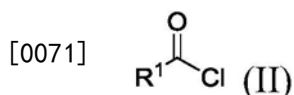


[0067] 包括:

[0068] a) 在存在碱的情况下使式 (5) 的化合物或其盐

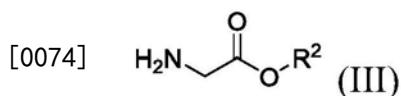


[0070] 与式 (II) 的化合物或其盐接触,



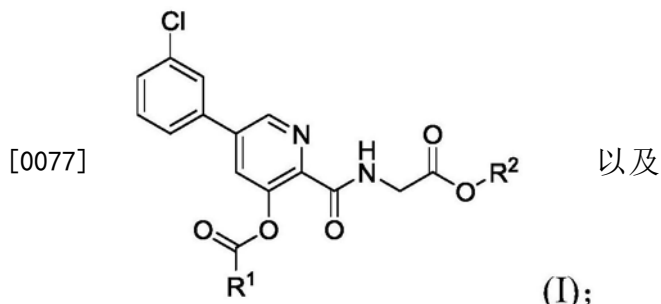
[0072] 其中 R<sup>1</sup> 是 C<sub>1-4</sub> 烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个、两个或三个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代;

[0073] b) 在存在碱的情况下使步骤 a) 中形成的产物与式 (III) 的化合物或其盐接触,



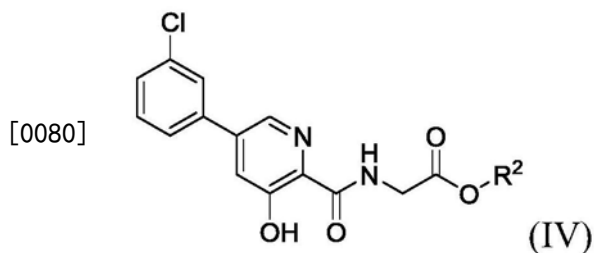
[0075] 其中 R<sup>2</sup> 是 C<sub>1-4</sub> 烷基;

[0076] 从而提供式 (I) 的化合物或其盐,



[0078] c) 任选地用包含水和碱的溶剂洗涤步骤b) 中形成的产物。

[0079] 在一些实施方案中,可以在步骤b) 或步骤c) 之后形成少量的式 (IV) 的化合物。如本文所述,可以通过水解将式 (I) 的化合物与式 (IV) 的化合物直接转化为式 (8) 的化合物。



[0081] 在一些实施方案中, $R^1$ 是 $C_{1-4}$ 烷基、 $CH_2Cl$ 、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个或两个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代。在一些实施方案中, $R^1$ 是 $C_{1-4}$ 烷基、 $CH_2Cl$ 、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个或两个选自甲基、甲氧基和卤素的取代基取代。在一些实施方案中, $R^1$ 是 $C_{1-4}$ 烷基、 $CH_2Cl$ 、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个或两个选自甲氧基和卤素的取代基取代。在一些实施方案中, $R^1$ 是 $C_{1-4}$ 烷基、 $CH_2Cl$ 、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个或两个甲氧基取代基取代。在一些实施方案中, $R^1$ 是 $C_{1-4}$ 烷基、 $CH_2Cl$ 、苯基或苄基。在一些实施方案中, $R^1$ 是 $C_{1-4}$ 烷基或 $CH_2Cl$ 。在一些实施方案中, $R^1$ 是 $C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, $R^1$ 是叔丁基。

[0082] 在一些实施方案中, $R^2$ 是保护基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。在一些实施方案中, $R^2$ 是甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中, $R^2$ 是甲基或叔丁基。在一些实施方案中, $R^2$ 是甲基。在一些实施方案中, $R^1$ 是叔丁基,并且 $R^2$ 是甲基。

[0083] 在一些实施方案中,在存在碱的情况下发生接触。在一些实施方案中,碱独立地是有机碱。在一些实施方案中,有机碱是三乙胺 (TEA)、三异丙基胺、二异丙基胺 (DIPEA)、吡啶、2,6-二叔丁基吡啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂二环(4.3.0)壬-5-烯 (DBN) 或它们的任意组合。在一些实施方案中,有机碱是三乙胺 (TEA)、二异丙基胺 (DIPEA)、吡啶或1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU)。在一些实施方案中,有机碱是三乙胺 (TEA) 或二异丙基胺 (DIPEA)。在一些实施方案中,有机碱是二异丙基胺 (DIPEA)。

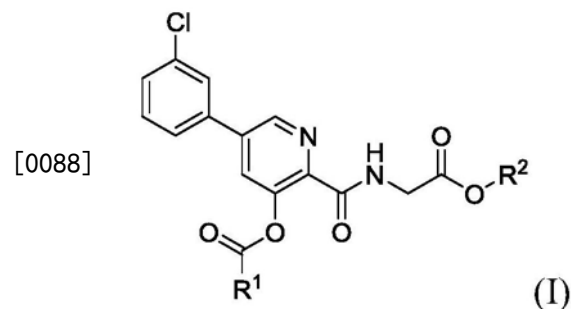
[0084] 在一些实施方案中,在存在溶剂的情况下发生接触。在一些实施方案中,溶剂包含乙醇、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二乙基甲酰胺 (DEF)、二甲基乙酰胺 (DMA)、二乙基乙酰胺 (DEA)、二甲基亚砜 (DMSO)、二噁烷、二甲氧基乙烷 (DME)、乙腈、二氯甲烷 (DCM)、四氢呋喃 (THF)、2-甲基四氢呋喃 (ME-THF) 或它们的任意组合。在一些实施方案中,溶剂包含乙醇、N,

N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基乙酰胺 (DMA)、二甲基亚砜 (DMSO)、二氯甲烷 (DCM)、四氢呋喃 (THF) 或 2-甲基四氢呋喃 (ME-THF)。在一些实施方案中,溶剂包含 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF) 或 2-甲基四氢呋喃 (ME-THF)。在一些实施方案中,溶剂包含 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或四氢呋喃 (THF)。在一些实施方案中,溶剂包含四氢呋喃 (THF)。

[0085] 在一些实施方案中,需要步骤 c)。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.5% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.4% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.3% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.2% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.1% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.09% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.08% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.07% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.06% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.05% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.04% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.03% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.02% 的式 (5) 的化合物。在一些实施方案中,步骤 c) 中形成的产物包含少于约 0.01% 的式 (5) 的化合物。

[0086] 在一些实施方案中,步骤 c) 中使用的溶剂包含水和碱。在一些实施方案中,水与碱的比率 (v/v) 为约 0.1%–1%、约 0.1%–5%、约 0.1%–10%、约 0.1%–20%、约 0.5%–1%、约 0.5%–5%、约 0.5%–10%、约 0.5%–20%、约 1%–5%、约 1%–10%、约 1%–20%、约 5%–10%、约 5%–20%、约 10%–20%、约 10%–30%、约 20%–30%、约 20%–40%、约 30%–40%、约 30%–50%、约 40%–50%、约 40%–60%、约 50%–60%、约 50%–70%、约 60%–70%、约 60%–80%、约 70%–80%、约 70%–90%、约 80%–90%、约 80%–95%、约 90%–95%、约 90%–99% 或约 95%–99%。在一些实施方案中,碱是有机碱。在一些实施方案中,有机碱是三乙胺 (TEA)、三异丙基胺、二异丙基胺 (DIPEA)、吡啶、2,6-二叔丁基吡啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂二环 (4.3.0) 壬-5-烯 (DBN) 或它们的任意组合。在一些实施方案中,有机碱是三乙胺 (TEA)、二异丙基胺 (DIPEA)、吡啶或 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU)。在一些实施方案中,有机碱是三乙胺 (TEA) 或二异丙基胺 (DIPEA)。在一些实施方案中,有机碱是二异丙基胺 (DIPEA)。

[0087] 在另一方面,本文公开了式 (I) 的化合物:



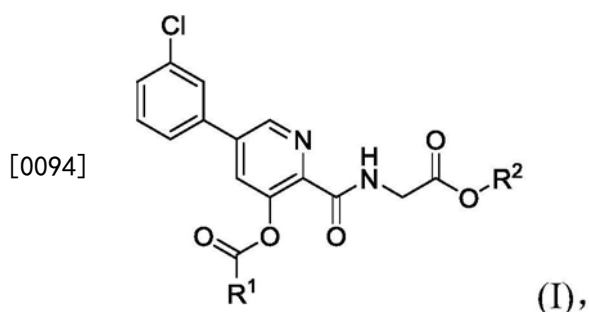
[0089] 或其盐,其中  $R^1$  是  $C_{1-4}$  烷基、 $CH_2Cl$ 、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个、两个或三个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代;并且  $R^2$  是  $C_{1-4}$  烷基。

[0090] 在一些实施方案中,式(I)的化合物的纯度为至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%。在一些实施方案中,式(I)的化合物的纯度为至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%至少99.8%或至少99.9%。在一些实施方案中,式(I)的化合物的纯度为至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%。在一些实施方案中,式(I)的化合物的纯度为至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%。在一些实施方案中,式(I)的化合物的纯度为至少99%。

[0091] 在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.5%的式(5)的化合物,即式(I)的化合物包含小于约0.5%的杂质,该杂质为式(5)的化合物。在整个权利要求书和说明书中,句子“式(I)的化合物包含小于约X%的式(5)的化合物”是指式(I)的化合物包含小于约X%的杂质,该杂质为式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.4%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.3%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.2%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.1%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.09%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.08%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.07%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.06%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.05%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.04%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.03%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.02%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物包含小于约0.01%的式(5)的化合物。

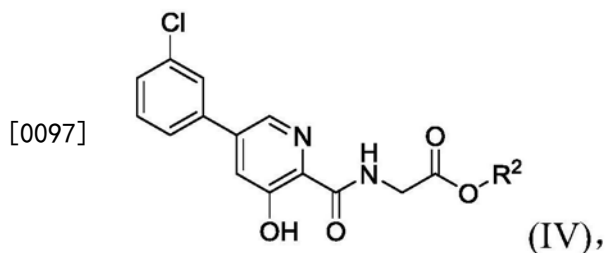
[0092] 在另一方面,本文公开了一种组合物,其包含:

[0093] a) 80%或更多的式(I)的化合物或其盐,



[0095] 其中R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个、两个或三个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代;并且R<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基;

[0096] b) 20%或更少的式(IV)的化合物或其盐,



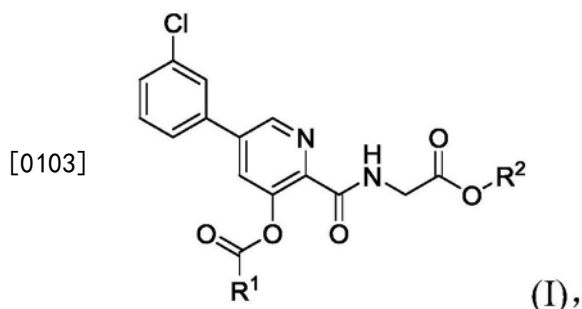
[0098] 其中R<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基,并且其中式(I)的化合物或其盐与式(IV)的化合物或其盐的合并量在约99%和约100%之间,例如为约99.1%、约99.2%、约99.3%、约99.4%、约99.5%、约99.6%、约99.7%、约99.8%或约99.9%。

[0099] 在一些实施方案中,R<sup>2</sup>是保护基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。在一些实施方案中,R<sup>2</sup>是甲基、乙基或叔丁基。在另一个实施方案中,R<sup>2</sup>是甲基或叔丁基。在一些实施方案中,R<sup>2</sup>是甲基。

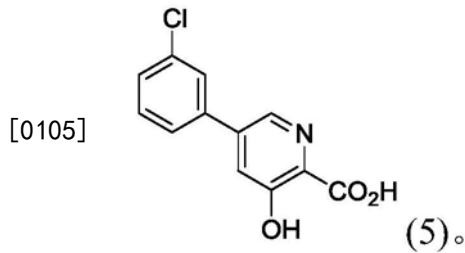
[0100] 在一些实施方案中,组合物包含约85%或更多的式(I)的化合物或其盐以及约15%或更少的式(IV)的化合物或其盐。在一些实施方案中,组合物包含约90%或更多的式(I)的化合物或其盐以及约10%或更少的式(IV)的化合物或其盐。在一些实施方案中,组合物包含约95%或更多的式(I)的化合物或其盐以及约5%或更少的式(IV)的化合物或其盐。在一些实施方案中,组合物包含99%或更多的式(I)的化合物或其盐以及约1%或更少的式(IV)的化合物或其盐。

[0101] 在一些实施方案中,组合物包含小于约0.5%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,组合物包含小于约0.4%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,组合物包含小于约0.3%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,组合物包含小于约0.2%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,组合物包含小于约0.1%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,组合物包含小于约0.05%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,组合物包含小于约0.01%的式(5)的化合物。

[0102] 在另一方面,本文公开了包含式(I)的化合物或其盐的组合物,



[0104] 其中R<sup>1</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基、CH<sub>2</sub>Cl、苯基或苄基,其中苯基和苄基中的每个可以独立地被一个、两个或三个选自甲基、甲氧基、硝基和卤素的取代基取代;R<sup>2</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基;并且包含小于约0.5%的式(5)的化合物:

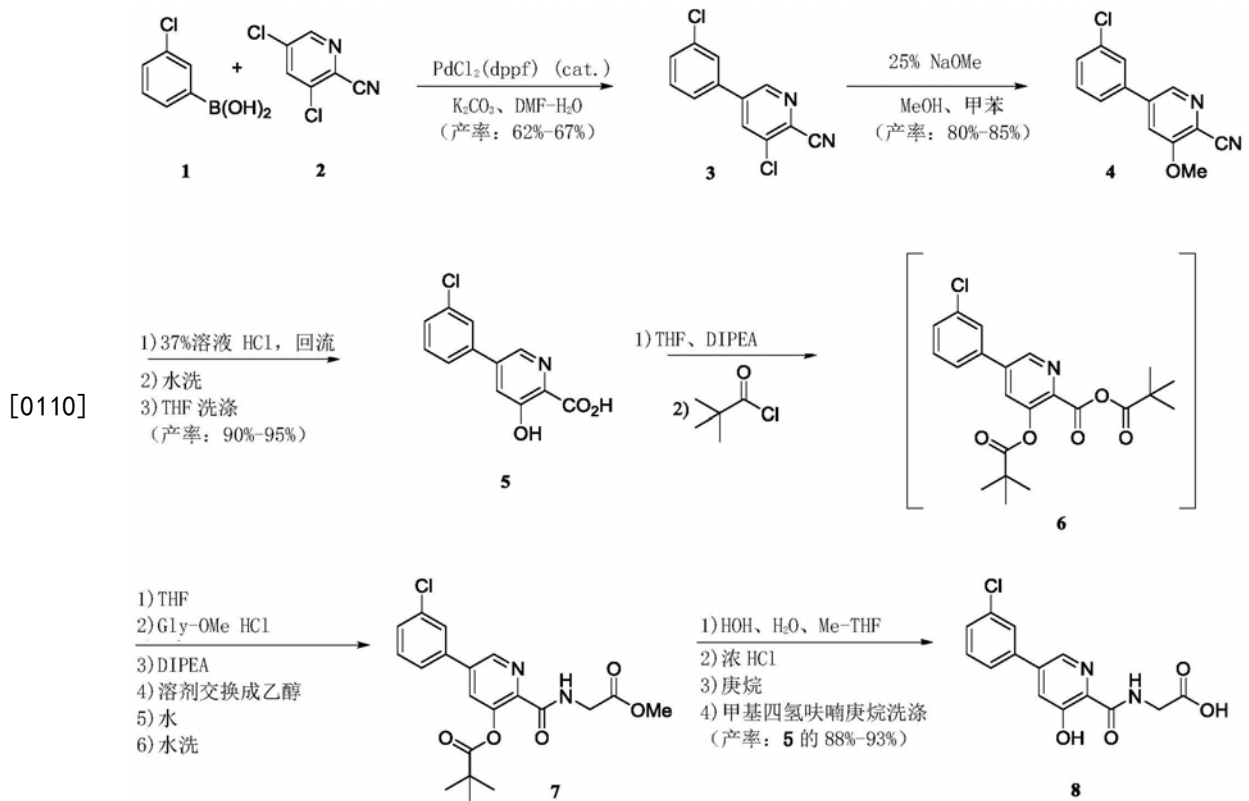


[0106] 在一些实施方案中,组合物包含小于约0.4%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,组合物包含小于约0.3%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,组合物包含小于约0.2%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,组合物包含小于约0.1%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,组合物包含小于0.05%的式(5)的化合物。在一些实施方案中,组合物包含小于约0.01%的式(5)的化合物。

[0107] 在整个权利要求书和说明书中,除非另有说明,否则化合物的数字百分比(%)是指通过HPLC测量的该化合物的纯度或杂质。

[0108] 制备方法

[0109] 方案1



[0111] 使用钯催化剂将硼酸1偶联至二氯氰基吡啶2,以提供化合物3。用甲醇钠处理氯氰基吡啶3,以提供化合物4。使用盐酸水溶液将化合物4转化为酸5。用新戊酰氯处理化合物5,以提供混合酸酐6,其在与甘氨酸甲酯盐酸盐反应时转化为化合物7(可能会在吡啶-3-醇位置形成少量的化合物7的去保护形式,其无需进一步纯化即可直接转化为化合物8)。使用氢氧化钾将化合物7转化为化合物8。

[0112] 实施例

[0113] 以下实施例说明了本发明的一些实施方案和方面。对于相关领域的技术人员显而

易见的是,在不改变本发明的精神或范围的情况下,可以进行各种修改、增加、替换等,并且此类修改和变型涵盖在如权利要求书所限定的本发明中。通过以下实施例进一步说明了本文所公开的本发明,这些实施例决不应理解为限制性的。

[0114] 实施例1:5-(3-氯苯基)-3-氯-2-氰基吡啶(化合物3)的制备:

[0115] 在装有机械搅拌器、汲取管、温度计和氮气入口的20L反应器中装入(3-氯苯基)硼酸(550g,3.52mol)、3,5-二氯-2-氰基吡啶(639g,3.69mol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.5g,40mmol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II) [PdCl<sub>2</sub>(dppf)](11.5g,140mmol)和二甲基甲酰胺(3894g,4.125L)。搅拌反应溶液,并通过汲取管用氮气吹扫30分钟。然后将脱气的水(413g)添加到反应混合物中,同时保持温度低于50℃25小时。用乙酸乙酯/甲醇(4:1)作为流动相,用UV 435nm观察反应组分,通过TLC分析测定3,5-二氯-2-氰基吡啶的消失,从而确定反应完成。然后将反应溶液冷却至5℃,将庚烷(940g,1.375L)装入,并搅拌30分钟。将水(5.5L)装入,并且随着温度升至15℃,将混合物进一步搅拌1小时。通过过滤分离固体产物,并用水(5.5L)洗涤,然后用庚烷(18881g,2750ML)洗涤。将所得的滤饼在真空下空气干燥18小时,然后在50℃下与2-丙醇(6908g,8800mL)和庚烷(1g,2200mL)的混合物研磨4小时,冷却至环境温度,然后在环境温度下搅拌1小时。然后通过过滤分离产物,并用冷的2-丙醇(3450g,4395mL)洗涤,然后用庚烷(3010g,4400mL)洗涤。将所得的固体在高真空下在40℃下干燥64小时,得到565.9g(65%产率)期望产物,为米色固体。HPLC测定纯度为98.3%。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12(d,1H),8.70(d,1H),8.03(t,1H)7.88(m,1H)和7.58(m,2H)。

[0116] 实施例2:5-(3-氯苯基)-3-甲氧基-2-氰基吡啶(化合物4)的制备

[0117] 在装有机械搅拌器、冷凝器、温度计和氮气入口的20L反应器中装入5-(3-氯苯基)-3-氯-2-氰基吡啶,1,(558g,2.24mol)并根据需要将甲醇装入,然后将甲醇钠(25%的甲醇溶液,726.0g,3.36mol)装入。在搅拌下,将反应溶液加热至回流24小时,得到米色悬浮液。用己烷/乙酸乙酯(6:3)作为流动相,用UV 435nm观察反应组分,通过TLC分析测定5-(3-氯苯基)-3-氯-2-氰基吡啶的消失,从而确定反应完成。将反应混合物冷却至5℃,然后将水(5580mL)装入。将所得的浆液在5℃下搅拌3小时。通过过滤分离固体产物,并用水(5580mL)洗涤,直到滤液的pH为7。将滤饼在真空下风干16小时。然后将滤饼加回到反应器中,并在环境温度下于MeOH(2210g,2794mL)中研磨1小时。通过过滤收集固体,并用MeOH(882g,1116mL,5℃)洗涤,然后用庚烷(205mL,300mL)洗涤,并在高真空下在45℃下干燥72小时,得到448g(82%产率)所需产物,为灰白色固体。HPLC测定纯度为97.9%。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.68(d,1H),8.05(d,1H),8.01(s,1H)7.86(m,1H),7.59(s,1H),7.57(s,1H)和4.09(s,3H)。

[0118] 实施例3:5-(3-氯苯基)-3-羟基吡啶-2-羧酸(化合物5)的制备:

[0119] 向装有机械搅拌器、冷凝器、温度计、氮气入口和25%NaOH水溶液捕集器的20L反应器中装入5-(3-氯苯基)-3-甲氧基-2-氰基吡啶,2,(440.6g,1.8mol)和37%的HCl水溶液(5302g)。在搅拌的同时,将反应溶液加热至102℃24小时。将另外的37%HCl水溶液(2653g)装入,然后在104℃下搅拌18小时。然后将反应内容物冷却至5℃,将水(4410g)装入,然后在0℃下搅拌16小时。通过过滤分离所得的沉淀产物,并用水洗涤直至滤液的pH为6(约8,000L水)。将滤饼在减压下干燥2小时。然后将滤饼转移回到反应器中,并在环境温度下于THF(1958g,2201mL)中研磨2小时。然后通过过滤分离固体产物,并用THF(778g,875mL)洗涤,并在5℃下在减压下干燥48小时,得到385g(89%收率)所需产物,为灰白色固体。HPLC测定纯

度为96.2%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.52 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.57 (s, 1H) 和7.55 (s, 1H)。

[0120] 实施例4a: 5-(3-氯苯基)-2-(N-甘氨酸甲酯羧酰胺)-3-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)吡啶(化合物7)的制备

[0121] 将3-羟基5-(3-氯苯基)-2-羧基吡啶(1.00重量)和四氢呋喃(4.48重量/重量)装入反应器中,然后将N,N-二异丙基乙胺(1.21重量/重量)装入。在约0°C下添加新戊酰氯(1.05重量/重量),搅拌混合物直至认为反应完成。在约0°C下添加四氢呋喃(2.59重量/重量)和甘氨酸甲酯盐酸盐(0.64重量/重量),并在约0°C下添加N,N-二异丙基乙胺(0.78重量/重量)。在约0°C和环境温度下搅拌混合物直至认为反应完成。在真空下在高温下,将反应溶剂四氢呋喃交换为乙醇。在约40°C下添加水(8.00重量/重量)。将所得的悬浮液在环境温度下搅拌,过滤并用乙醇和水洗涤。分离的化合物7包含约0.5%的化合物5,难以除去。

[0122] 实施例4b: 5-(3-氯苯基)-2-(N-甘氨酸甲酯羧酰胺)-3-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)吡啶(化合物7)的制备

[0123] 将3-羟基5-(3-氯苯基)-2-羧基吡啶(1.00重量)和四氢呋喃(4.48重量/重量)装入反应器中,然后将N,N-二异丙基乙胺(1.21重量/重量)装入。在约0°C下添加新戊酰氯(1.05重量/重量),搅拌混合物直至认为反应完成。在约0°C下添加四氢呋喃(2.59重量/重量)和甘氨酸甲酯盐酸盐(0.64重量/重量),并在约0°C下添加N,N-二异丙基乙胺(0.78重量/重量)。在约0°C和环境温度下搅拌混合物直至认为反应完成。在真空下在高温下,将反应溶剂四氢呋喃交换为乙醇。在约40°C下添加水(8.00重量/重量),随后添加额外量的N,N-二异丙基乙胺(0.077重量/重量)。将悬浮液在环境温度下搅拌,过滤并用乙醇和水洗涤。分离的化合物7不含可检测量的化合物5或通过HPLC检测低于0.05%的化合物5。化合物7无需进一步纯化即可用于后续步骤。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.064 (t, j=6.1Hz, 1H), 8.947 (d, j=2.0Hz, 1H), 8.161 (d, j=2.0Hz, 1H), 7.999 (m, 1H), 7.870 (m, 1H), 7.568 (m, 2H), 4.024 (d, j=6.1Hz, 2H), 3.656 (s, 3H), 1.332 (s, 9H)。化合物7的分子量为404.11,这是由其质谱图证实的,该质谱图显示质量为405.1的主峰,其为分子的[M+1]离子。

[0124] 实施例5: 5-(3-氯苯基)-2-(N-甘氨酸羧酰胺)-3-羟基吡啶(化合物8)的制备

[0125] 将5-(3-氯苯基)-2-(N-甘氨酸甲酯羧酰胺)-3-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)吡啶、2-甲基-四氢呋喃(6.92重量/重量)和水(3.24重量/重量)装入反应器中。添加约45%(1.50重量/重量)的氢氧化钾溶液,并在环境温度下搅拌混合物直至认为反应完成。将水(3.73重量/重量)装入,并在环境温度下用浓HCl水溶液(约1.3重量/重量)酸化混合物。排出下部水相,并在约45°C下将水添加到有机萃取物中。排出下部水相,并将有机相进行研磨过滤。将2-甲基-四氢呋喃(8.30重量/重量)装入,并将混合物在约45°C下真空浓缩至约5体积。添加正庚烷(0.99重量/重量),并在约45°C下添加5-(3-氯苯基)-2-(N-甘氨酸羧酰胺)-3-羟基吡啶种子(0.005重量/重量)。在约2小时内将正庚烷(5.62重量/重量)装入,并将悬浮液在约45°C下搅拌约1小时。将悬浮液在升高的温度下真空浓缩至约6.5体积,然后在约75°C下搅拌。将悬浮液冷却至环境温度,搅拌并过滤。用正庚烷(3.31重量/重量)洗涤润湿的滤饼,并在约50°C和真空下干燥,以约90%的产率产生白色至米色晶体,并且通过HPLC测定加入量的3-羟基5-(3-氯苯基)-2-羧基-吡啶(化合物5)的纯度约为100%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.84 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 9.39 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (m, 2H),

7.55 (q, 2H) 和4.02 (d, 2H)。

[0126] 尽管已经在本文中示出和描述了本发明的实施方案,但是对于本领域技术人员显而易见的是,这些实施方案仅以举例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域的技术人员现在将想到许多变型、改变和替换。应当理解,本文所述的本发明的实施方案的各种替代方案可以用于实施本发明。以下权利要求旨在限定本发明的范围,并且由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。