

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(10) 国际公布号

WO 2019/011200 A1

(43) 国际公布日

2019 年 1 月 17 日 (17.01.2019)

(51) 国际专利分类号:

C07D 405/14 (2006.01) C07D 405/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01) C07D 307/87 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/094947

(22) 国际申请日: 2018 年 7 月 9 日 (09.07.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201710554683.9 2017 年 7 月 10 日 (10.07.2017) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 姚飞 (YAO, Fei); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。邱振均 (QIU, Zhenjun); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,

(54) Title: PREPARATION METHOD OF PYRIDINECARBOXAMIDE DERIVATIVE AND INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 一种吡啶甲酰胺类衍生物的制备方法及其中间体

(57) Abstract: The invention relates to a preparation method of a pyridinecarboxamide derivative and an intermediate thereof wherein the reaction step is shortened, the reaction yield is improved, the method is simple and easy to control, and is advantageous for industrial expansion.

(57) 摘要: 本发明涉及一种吡啶甲酰胺类衍生物的制备方法及其中间体, 该方法缩短了反应步骤、提高了反应产率、简单易操控、利于工业扩大生产。



WO 2019/011200 A1

一种吡啶甲酰胺类衍生物的制备方法及其中间体

技术领域

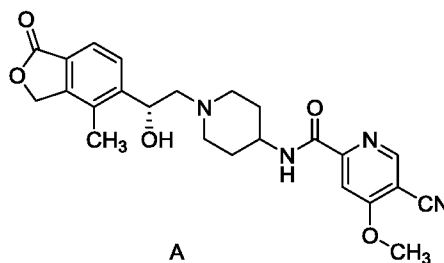
5 本发明涉及一种吡啶甲酰胺类衍生物的制备方法及其中间体。

背景技术

利尿剂在各国高血压指南中被普遍推荐为一线降压药物，适用于轻中度高血压，尤其是老年高血压或并发心力衰竭时。

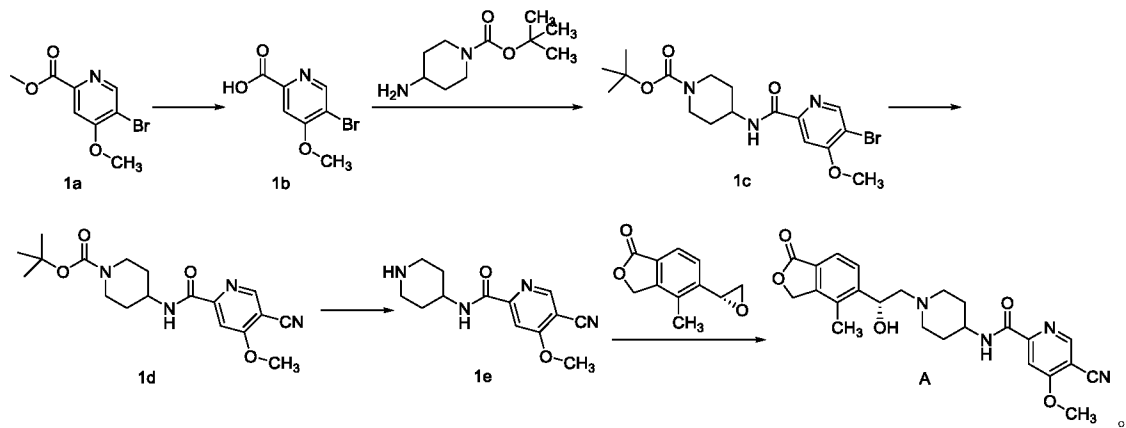
10 临床上，传统的利尿剂有导致低血钾症的风险。ROMK 是抗高血压利尿剂开发的新靶点，ROMK 为内向整流钾通道(inwardly rectifying K channels, Kir)家族的一员，属于 Kir1 型，对维持肾脏钾离子平衡起到至关重要的作用。在鼠肾中，至少存在三种亚型的 ROMK 通道：ROMK1、ROMK2 和 ROMK3 型。ROMK2 大部分分布于髓袢升支粗段(ascending limb of Henle, TALH)；ROMK1 和 ROMK3 主要
15 在集合管上(Cortical collecting duct, CCD)表达。表达于 TALH 的 ROMK 与 Na⁺/K⁺/2Cl⁻转运体一起调节钠钾离子的分泌和重吸收，表达于 CCD 的 ROMK 与 Na⁺/K⁺转运体一起调节钾离子的分泌。因此，阻断 ROMK 位点既可以通过抑制 Na⁺的重吸收利尿降压，又不至于使血钾过度降低导致低钾血症，是一个良好的利尿剂研究方向。

20 WO2016091042A1(公开日 2016-06-16)公开了一类肾外髓质分泌钾通道(RMK)抑制剂，化学名为(*R*)-5-氰基-*N*-(1-(2-羟基-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡啶甲酰胺的化合物，相对于其他 ROMK 抑制剂，该化合物增加了极性基团，在保持 ROMK 抑制剂活性的基础上，降低了 ClogP，提升了 hERG 选择性，增加了安全性，其结构如式(A)所示。



25

WO2016091042A1 的实施例 1 公开了化合物 A 的制备方法，总计五步反应，具体反应如下所示：



该方法存在反应步数较多、批量小、后处理方法使用薄层色谱法纯化、产率低等问题,其中第二步反应的产率为22.4%,最后一步制备产物的产率仅为11.3%,不利于工业扩大生产,有必要改进其制备方法。

5

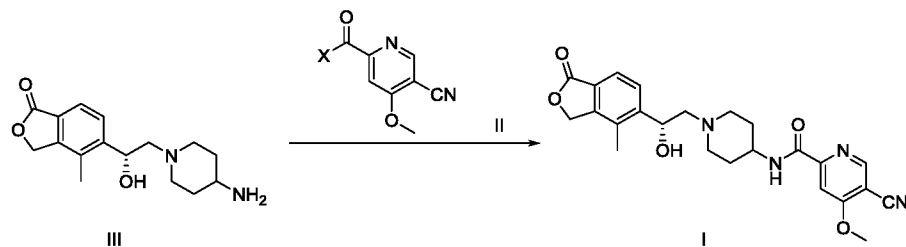
发明内容

本发明要解决的技术问题是提供一种与现有技术完全不同的制备式(I)所示化合物的方法,改变起始原料和中间体制备目标产物,通过缩短反应步骤、起始原料等反应物简单易购买、反应条件简单可控、反应后处理方法简单等途径优化

10 制备方法,提高产率、利于工业扩大生产。

本发明的技术方案如下:

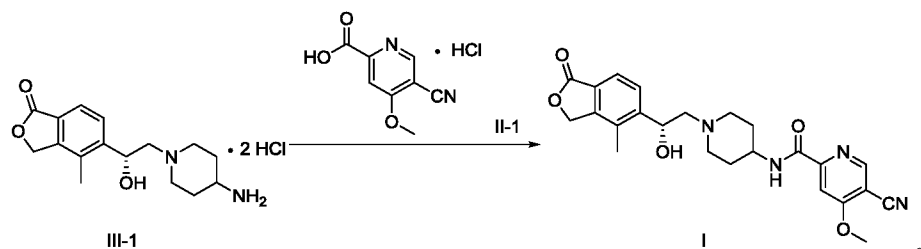
本发明提供一种制备式(I)所示化合物的方法,其特征在于,所述方法包括式(III)所示化合物或其盐与式(II)所示化合物或其盐在缩合剂作用下得到式(I)所示化合物的步骤,



15

所述 X 选自 -OH、烷氧基、烷氧基取代的酰基、卤素,优选 -OH。

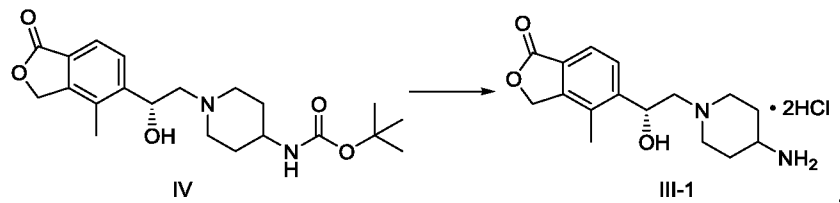
在本发明一个优选的方案中,所述方法为



将式(III-1)所示化合物与式(II-1)所示化合物在缩合剂的条件下发生酰化反应,

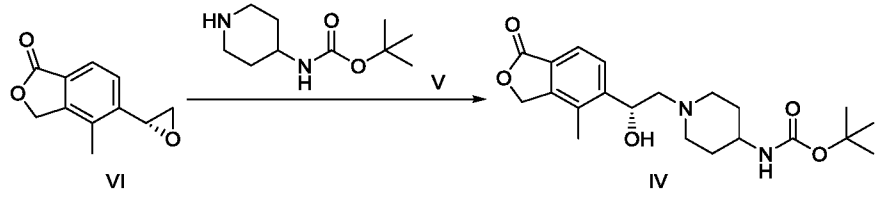
20 所述缩合剂选自 CDI、EDC.HCl/HOBT、DIC/HOBT、EDC.HCl/DMAP、HATU、HBTU、DIC/DMAP,优选 DIC/HOBT。

上述方案中,所述方法还包括



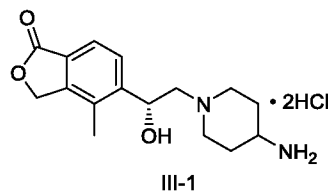
将式(IV)所示化合物在酸性条件下进行脱除 Boc 保护基反应;所述酸性条件选自采用 HCl 气体/乙醇, HCl 气体/四氢呋喃, HCl 气体/乙酸乙酯, HCl 气体/1,4-二氧六环,使产物可以与盐酸成盐从反应液中析出,优选 HCl 气体/乙酸乙酯。

上述方案中,所述方法还包括

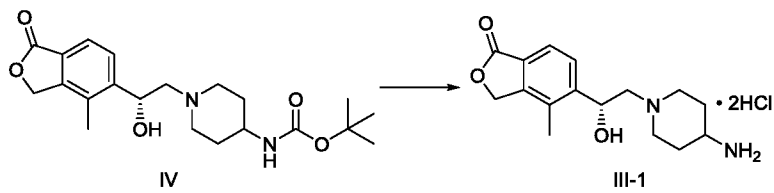


将式(VI)所示化合物与式(V)所示化合物在有机溶剂中发生亲核取代反应;所述有机溶剂选自醇类溶剂或腈类溶剂,优选甲醇、乙醇、异丙醇或乙腈;更优选乙醇。

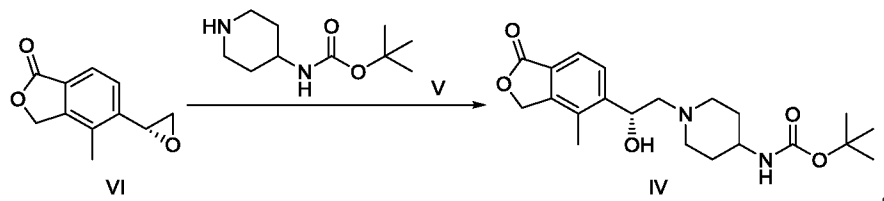
本发明还提供一种式(III-1)所示化合物,



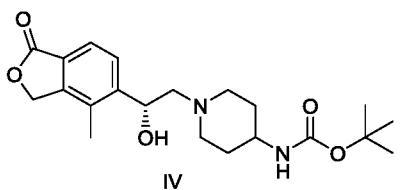
本发明进一步提供一种制备式(III-1)所示化合物的方法,其特征在于,所述方法包括式(IV)所示化合物反应后得到式(III-1)所示化合物的步骤,



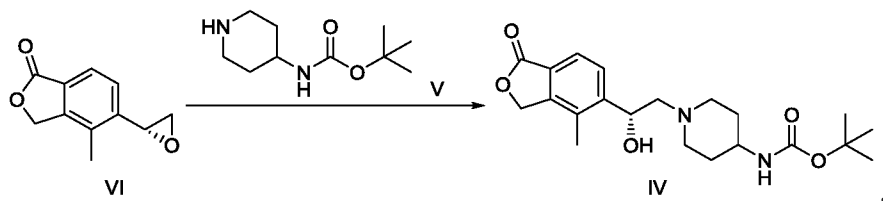
上述方案中,所述方法还包括



本发明还提供一种式(IV)所示化合物,

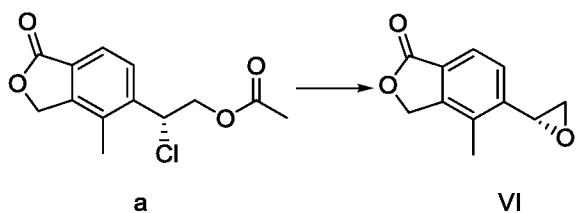


本发明进一步提供一种制备式(IV)所示化合物或其盐的方法, 其特征在于, 所述方法包括式(VI)所示化合物与式(V)所示化合物反应得到式(IV)所示化合物的步骤,

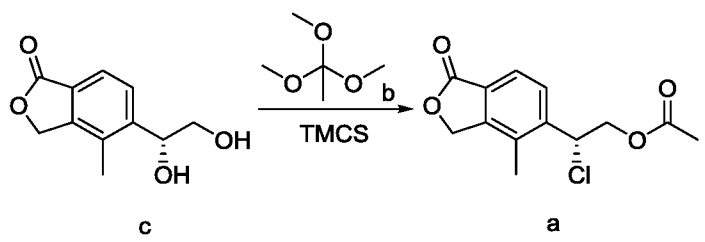


5

上述方案中, 所述方法为

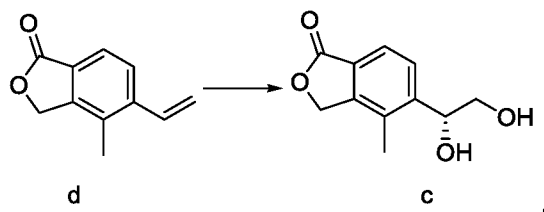


上述方案中, 所述方法还包括

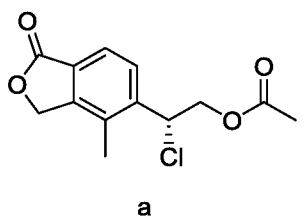


10

上述方案中, 所述方法还包括

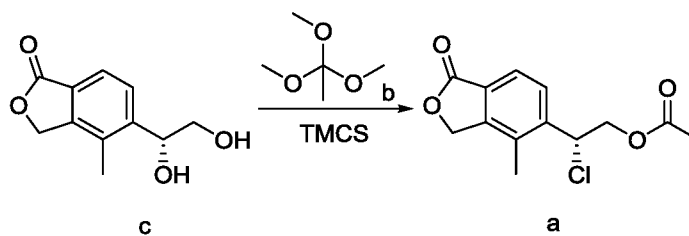


本发明还提供一种式(a)所示化合物,

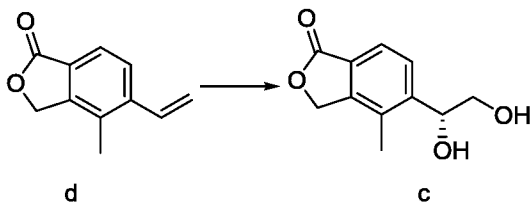


本发明进一步提供一种制备式(a)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法包括式(c)所示化合物与式(b)所示化合物反应得到式(a)所示化合物的步骤,

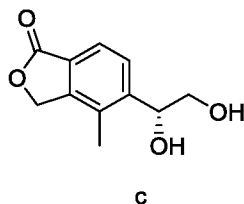
15



上述方案中, 所述方法还包括

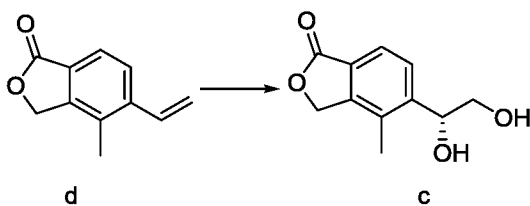


本发明还提供一种式(c)所示化合物,



5

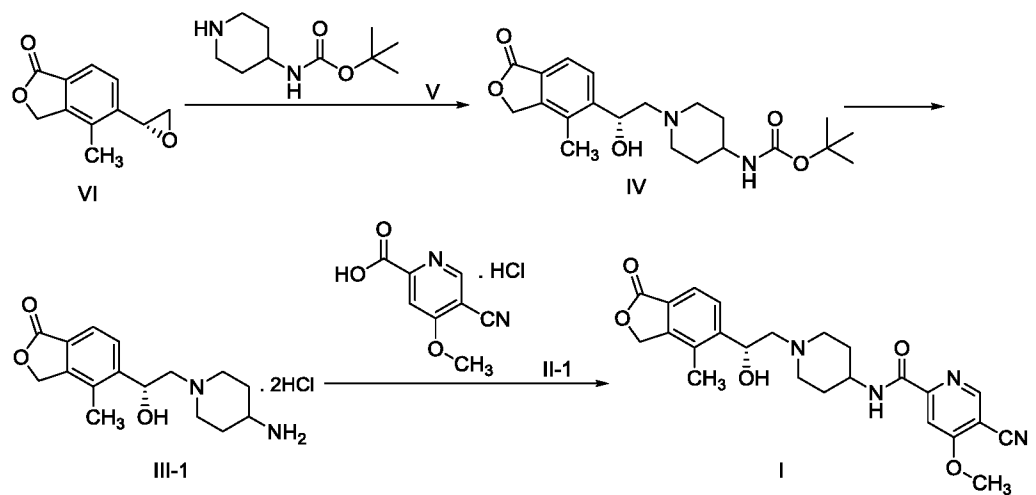
本发明进一步提供一种制备式(c)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法包括式(d)所示化合物反应后得到式(c)所示化合物的步骤,



将式(d)所示化合物在氧化剂作用下发应生成式(c)所示化合物; 所述氧化剂选自选自四氧化钨、钨酸钾/铁氰化钾; 更优选钨酸钾/铁氰化钾。

10

本发明进一步提供一种制备式(I)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法包括式(VI)所示化合物与式(V)所示化合物反应得到式(IV)所示化合物、式(IV)所示化合物反应后得到式(III-1)所示化合物、式(III-1)所示化合物与式(II-1)所示化合物反应得到式(I)所示化合物的步骤,



本发明还涉及一种制备式(I)所示化合物的药学上可接受的盐的方法，包括前述方案中的步骤，以及通过式(I)所示化合物与酸反应制备得到其药学上可接受的盐的步骤，所述酸选自有机酸或无机酸，优选有机酸；所述有机酸选自酒石酸、苹果酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、甲磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸，优选 L-酒石酸或苹果酸；所述无机酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸。

发明详述

为了更容易理解本发明，以下具体定义了某些技术和科学术语。除显而易见在本文件中的它处另有明确定义，否则本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本发明所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

本发明所述“卤素或卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

本发明所述“烷基”是指直链或支链的含有 1-20 个碳原子的烷基，包括例如“C₁₋₆ 烷基”、“C₁₋₄ 烷基”等，具体实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基取代的酰基”指-C(O)(烷氧基)。

本发明所述的“醇类溶剂”是指一个或多个“羟基”取代“烷基”上的一个

或多个氢原子所衍生的基团，所述“烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、异戊醇或三氟乙醇。

本发明所述的“腈类溶剂”是指一个或多个“氰基”取代“烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：乙腈或丙腈。

发明的有益效果

与现有技术相比，本发明制备式(I)所示化合物的技术方案具有以下优点：

(1)反应步骤减少，现有技术公开的反应步骤为 5 步，本发明的反应步骤为 3 步。

(2) 与现有技术比较，本发明的起始原料和中间体不相同，提供了一种完全不同思路的合成方法，并且起始原料和反应物均简单、易购买。

(3) 产率提高，现有技术公开的终产物产率为 11.3%，本发明终产物产率为 73.7%。

(4)反应的后处理简单，粗品可直接用于下一步反应，不需要每一步产物纯化后才能投入下一步反应，易于工业扩大生产。

具体实施方式

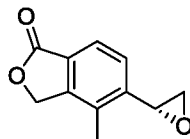
以下结合实施例用于进一步描述本发明，但这些实施例并非限制本发明的范围。

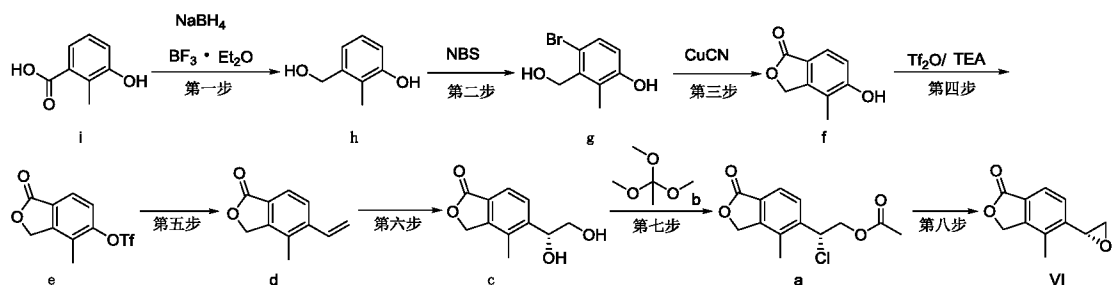
本发明实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

25 实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-500 核磁仪，测定溶剂为 DMSO- d_6 ，内标为四甲基硅烷(TMS)。

30 实施例 1、(R)-4-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮的制备





第一步、式(h)化合物的制备

将硼氢化钠(57.8g)溶于四氢呋喃(2000mL)中, 氩气保护下, 冷却至 0℃, 将原料 **i** (130.0g)分批加入, 5-10℃搅拌反应 1 小时, 5-10℃滴加三氟化硼乙醚(237mL), 室温搅拌 4 小时, 停止反应, 滴加甲醇(800mL)淬灭反应, 搅拌, 滴加 1 N 盐酸(1000mL)溶液, 0-20℃搅拌 1 小时, 减压蒸馏除去有机溶剂, 析出固体, 过滤, 水洗涤(50mL×2)得到粗品, 加入乙酸乙酯(700mL)溶解, 再次过滤, 乙酸乙酯(100mL×2)洗涤, 滤液用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题产物(95g), 产率 80.5%。

第二步、式(g)化合物的制备

将原料 **h** (120.0g)和三氟乙酸(64mL)溶于乙腈(1L)中, 搅拌, 冰浴下冷却至 0-5℃, 分批加入固体 *N*-溴代丁二酰亚胺(147.0g), 反应温度控制在 0-8℃, 反应结束后, 冰浴下, 加入 200mL 的碳酸钾水溶液(含 66.0 g 碳酸钾)淬灭反应, 减压浓缩, 用水(200mL)和乙酸乙酯(800mL×1, 400mL×2)萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液(500mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品, 用二氯甲烷(380mL)打浆 1h, 过滤, 干燥, 得到产物 150.0g。

第三步、式(f)化合物的制备

将氰化亚铜(123.0g)加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(500mL)中, 原料 **g** (150.0g)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(250mL)加入滴液漏斗中, 氩气气氛下, 加热至 140-150℃后开始滴加原料 **g** 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液, 145℃搅拌反应 2 小时, 反应结束后, 降温至 90-95℃, 滴加去离子水(62mL), 反应 18 小时, 停止反应, 降至室温, 反应液加入乙酸异丙酯/甲醇(V/V=4:1, 1500mL)的混合溶剂中, 搅拌 30 分钟, 垫硅胶和硅藻土过滤, 滤饼用乙酸异丙酯/甲醇(V/V=4:1, 100mL×3)洗涤, 滤液减压浓缩, 残余物缓慢加至去离子水(3L)中, 搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼用乙醇(50mL×3)洗涤, 滤饼干燥, 得到粗品 133.0g, 粗品加入乙酸乙酯/甲醇(V/V=4:1, 2.0L)中, 加热至回流, 1 小时后过滤, 滤饼用乙酸乙酯/甲醇(V/V=4:1, 100mL×2)洗涤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物(99.0g), 产率 87%。

第四步、式(e)化合物的制备

将原料 **f** (26.0g)溶于二氯甲烷(520mL)中, 加入三乙胺(33mL), 冰盐浴冷却至 -5-0℃滴加三氟甲烷磺酸酐(29.2mL), 0-10℃反应 2 小时, 停止反应, 冰浴条件下, 向反应液中滴加水(250mL)淬灭反应, 分层, 水相用二氯甲烷(100mL×2)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(300mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到

粗品(50.0g),加入石油醚和乙酸乙酯(V/V=5:1, 600mL)的混合溶液中,加热至 70℃溶解,分出上层清液,下层油状物用石油醚和乙酸乙酯(V/V=5:1)的混合溶液(300mL×2)溶解分层,合并有机相,减压浓缩,得到(41.0g)粗品,用石油醚和乙酸乙酯(V/V=5:1, 200mL)混合溶液结晶,得到标题产物(31.7g),产率 67.7%。

5 第五步、式(d)化合物的制备

将原料 e (50.1g)溶于异丙醇(500mL)中,加入乙烯三氟硼酸钾(29.5g)和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨(1.25g),再加入三乙胺(71mL),氩气气氛下,回流反应 1.5 小时,停止反应,冷却至室温,过滤,用乙酸乙酯(20mL×3)洗涤滤饼,合并滤液,浓缩后经硅胶柱层析(洗脱剂为乙酸乙酯:石油醚=1:5-1:3)纯化得到标题产物 10 (29.0g),产率 98%。

第六步、式(c)化合物的制备

将铁氰化钾(279.0g)加入反应瓶中,依次加入碳酸钾(116.0g)、氢化奎尼定 1,4-(2,3-二氮杂萘)二醚((DHQD)₂PHAL, 1.1g)和二水合钼酸钾(103mg),加入 2L 去离子水,搅拌 30 分钟,氩气气氛下,加入叔丁醇(1.5L),搅拌 15 分钟,0-5℃将原料 d (49.0g)分批加入,0-5℃下搅拌 4 小时,升温至室温搅拌反应 18 小时,停止反应,加入饱和亚硫酸钠溶液(800mL)和乙酸乙酯(1000mL),搅拌至全溶,分层,水层用乙酸乙酯(300mL×3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(200mL)洗涤,减压蒸馏,残余物加入乙酸乙酯(100mL)和石油醚(100mL)回流 10 分钟,自然冷却至室温,过滤,滤饼用石油醚(50mL×3)洗涤,得到标题产物(54.0g),产率 92%。

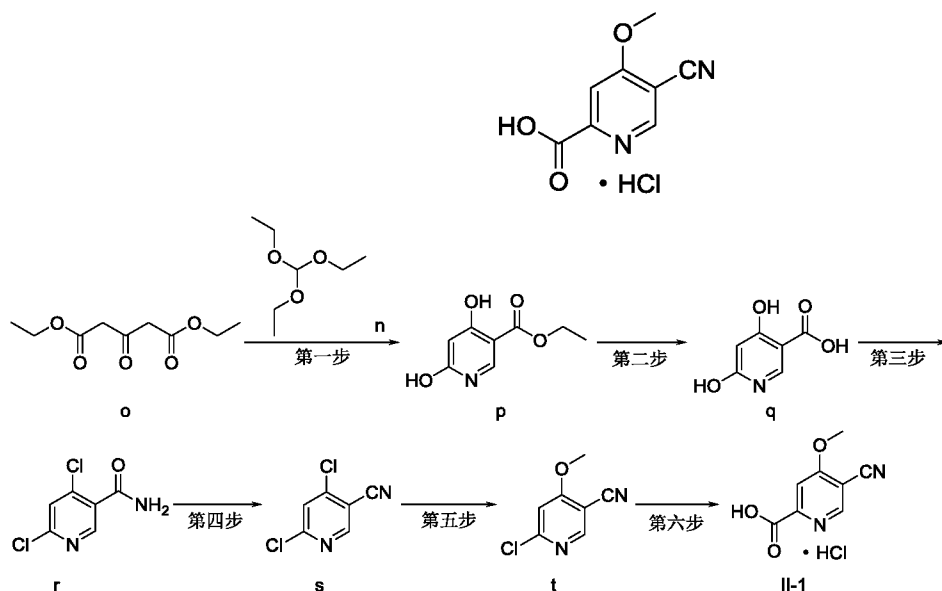
20 第七步、式(a)化合物的制备

将原料 c (54.0g)加入二氯甲烷(600mL)中,搅拌为白色浑浊,氩气气氛下,加入 b (46.9g),室温搅拌 10 分钟,冷却至 0℃,滴加三甲基氯硅烷(54.0g),0℃下搅拌 30 分钟,溶液变澄清,升温至室温反应 1 小时,再冷却至 0℃,补加 b (23.0g),升至室温反应 30 分钟,停止反应,将反应液减压浓缩,得到粗品标题产物,不经 25 纯化直接用于下一步反应。

第八步、式(VI)化合物的制备

将原料 a (69.6g)加入甲醇(1000mL)中,加入碳酸钾(90.0g),室温搅拌 2 小时,停止反应,减压蒸馏,加入乙酸乙酯(500mL)和水(200mL),分层,水相用乙酸乙酯(100mL×2)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,用无水硫酸钠 30 干燥,过滤,减压蒸馏得到粗品,用乙酸乙酯(50mL)溶解,加入石油醚(200mL),50℃下搅拌 20 分钟,自然冷却至室温,过滤,滤饼用石油醚(50mL×3)洗涤,烘干得到标题产物(35.0g),产率 71%。

实施例 2、5-氰基-4-甲氧基吡啶甲酸盐的制备



第一步、式(p)化合物的制备

将原料 **n** (110.0g)、**o** (150.0g)、乙酸酐(151.5g)加入反应瓶中回流反应 4 小时，
 5 停止反应，减压浓缩，所得残余物控制温度在 0-10℃滴加氨水和水(V/V=1:1, 600mL)的混合溶液，当有大量固体生成时，加入冰水(400mL)，滴毕，搅拌 30 分钟，用浓盐酸调节至 pH 为 2-3，搅拌 30 分钟，过滤，滤饼抽干，用无水乙醇(500mL)打浆 1 小时，抽滤，滤饼用冷的无水乙醇(100mL×3)洗涤，烘干滤饼，得到标题产物(80.0g)，产率 59%。

10 第二步、式(q)化合物的制备

冰浴下将氢氧化钠(43.6g)加入于水(800mL)中，将原料 **p** (79.8g)分批加入到上述氢氧化钠水溶液中，撤去冰浴，加热至回流反应 2 小时，终止反应，将反应液冰水冷却至室温，滴加 2 M 盐酸溶液调节 pH 至 2-3，搅拌 30 分钟，过滤，滤饼用冰水(100mL)、冷的乙醇(100mL)洗涤，所得固体干燥，得到标题产物(71.2g)，
 15 产率 100%。

第三步、式(r)化合物的制备

将原料 **q** (70.3g)溶于三氯氧磷(210mL)中，110℃回流搅拌 2 小时，减压浓缩除去三氯氧磷，残余物加入至乙腈(350mL)中，冰浴条件下，滴加二异丙基乙胺(117.0g)，滴毕溶液为黑色悬浊液，将悬浊液滴加至冰浴下的氨水(350mL)中，滴毕反应 30 分钟，乙酸乙酯(500mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(500mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到棕黄色固体，加入异丙醇(250mL)中重结晶，得到标题产物(44.7g)，产率 51%。
 20

第四步、式(s)化合物的制备

氩气氛下，将原料 **r** (44.3g)加入于二氯甲烷(440mL)中，冰浴条件下，控制温度 0-5℃，滴加三乙胺(58.6g)，滴加完毕搅拌 10 分钟，滴加三氟乙酸酐(58.5g)，滴加完毕，冰浴下反应 1 小时，停止反应，反应液 pH 为 7-8，加入水(400mL)淬灭反应，分层，水相用二氯甲烷(200mL)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠(100mL)洗
 25

涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物加入异丙醇(200mL)热打浆, 得到标题产物 (36.3g), 产率 91%。

第五步、式(t)化合物的制备

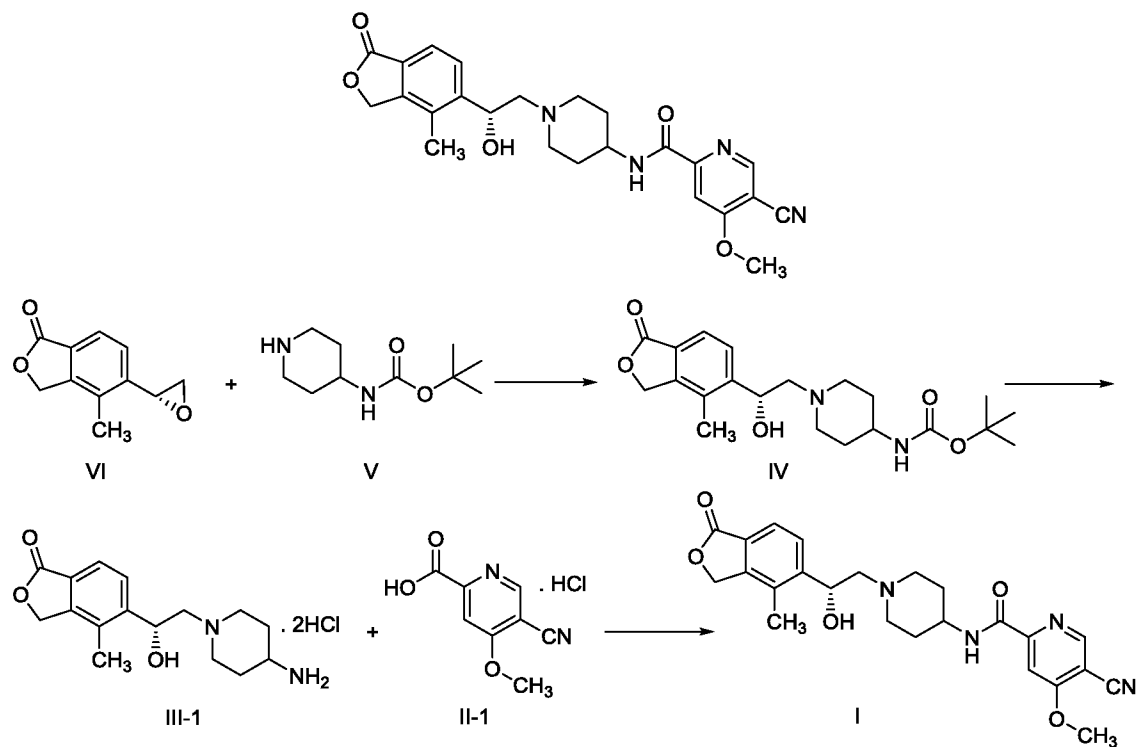
将原料 **s** (25.6g)、碳酸铯(49.2g)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(260mL)中, 冰浴降温至 0℃, 冰浴下滴加甲醇(9.5g), 0℃反应 6 小时, 升至 20-25℃搅拌 12 小时, 停止反应, 反应液中加入水(650mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(200mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠(200mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用正己烷和乙酸乙酯(V/V=1.5:1, 80mL)的混合溶液重结晶, 得到标题产物(16.8g), 产率 67%。

第六步、式(II-1)化合物的制备

将 **t**(22.0g)、醋酸铷(1.46g)、1,3-双(二苯基膦)丙烷(2.68g)、三乙胺(36mL)加入混合溶液中, 用一氧化碳加压到 10bar, 升温至 70℃反应 18 小时, 停止反应, 浓缩除去有机溶剂, 水相加饱和氯化钠溶液、二氯甲烷萃取(300mL×3), 合并有机相, 活性炭脱色, 过滤, 有机相用浓盐酸调节 pH=1, 有固体析出, 加入 50mL 异丙醇后, 浓缩除去二氯甲烷, 过滤干燥得产物(23.6g), 产率 84.3%。

15

实施例 3、(R)-5-氰基-N-(1-(2-羟基-2-(4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)哌啶-4-基)-4-甲氧基吡啶甲酰胺(式(I))的制备



20

第一步、中间体(IV)的合成

在反应瓶中投入 4.0L 无水乙醇, 搅拌条件下加入 (*R*)-4-甲基-5-(环氧乙烷-2-基)-苯并异呋喃-1(3*H*)-酮(274.8g), 4-Boc-氨基哌啶(341.2g), 加热至 65-70℃, 搅拌反应 18-20h, 停止加热。自然冷却至 50-55℃, 搅拌条件下加入 8.0L 正己烷, 搅拌至温度自然降至 20-25℃, 析出大量固体, 冰水浴条件下降温至 0-5℃, 搅拌, 抽

滤，滤饼用正己烷洗涤两次(250ml×2)，干燥，得固体(354.3g)，产率 62.8%。

第二步、中间体(III-1)的合成

在玻璃瓶中投入 5.2L 乙酸乙酯，搅拌条件下降温至 0-5℃。停止搅拌，通入氯化氢气体(0.48kg)，通氯化氢过程中控制反应液温度低于 5℃。缓慢搅拌下，将上步产物(349.3g)加入反应液中。加毕，搅拌反应 3-4 小时，反应温度自然升至 20-25℃，停止搅拌。抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤三次(1.0L×3)，滤饼在 40-45℃真空干燥 6-8h，得固体(322.8g)，产率 99.3%；产物二盐酸盐中的盐酸比例用硝酸银滴定法测定为 20.5%。

第三步、式(I)化合物的合成

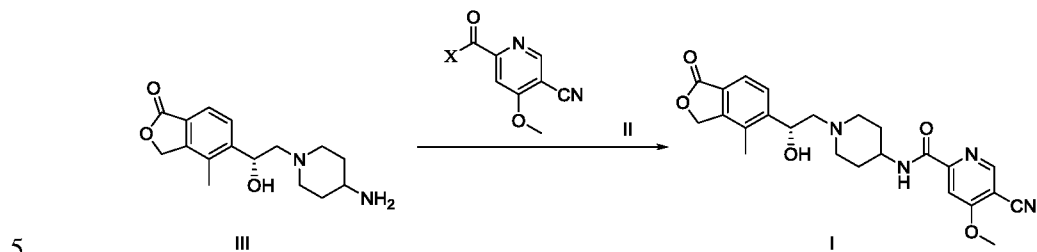
在反应瓶中投入 4.0L *N,N*-二甲基甲酰胺，搅拌下依次加入上步产物(317.8g)，5-氰基-4-甲氧基吡啶甲酸盐 II-1(205.9g)，三乙胺(528.2g)，1-羟基苯并三氮唑(152.7g)，*N,N*-二异丙基碳二亚胺(142.6g)。加毕，氩气置换三次，加热至 40-45℃搅拌反应 16-18h。停止加热，将反应液倾入冰水(30L)中，搅拌 1h。抽滤，滤饼用纯化水洗涤三次，抽干后用无水乙醇(3.0L)在 20-25℃打浆 1h。抽滤，干燥 10-12h 得粗品(290.4g)，产率 73.7%，纯度：97.76%；

搅拌下将 *N,N*-二甲基甲酰胺(2.0L)加入(290.4g)粗品中，反应液加热至 70-75℃，加入 20.3g 活性炭(7% w/w)，保温搅拌 1h，趁热过滤，用热的 *N,N*-二甲基甲酰胺(70-75℃，200mL)洗涤滤渣，合并滤液，将滤液加热至 70-75℃，搅拌下加入热的(65-70℃，5L)无水乙醇至上步反应液中，搅拌析晶，待温度自然降至 20-25℃，将反应瓶转移至冰水浴中继续搅拌 1h，抽滤，滤饼用无水乙醇洗涤，干燥得固体 219.5g，总产率 55.7%，纯度：99.69%。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ8.88 (s, 1H), 8.75(d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71-7.69(m, 2H), 5.43-5.40 (m, 2H), 5.35(s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.09(s, 3H), 3.78 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.72 (s, 4H).

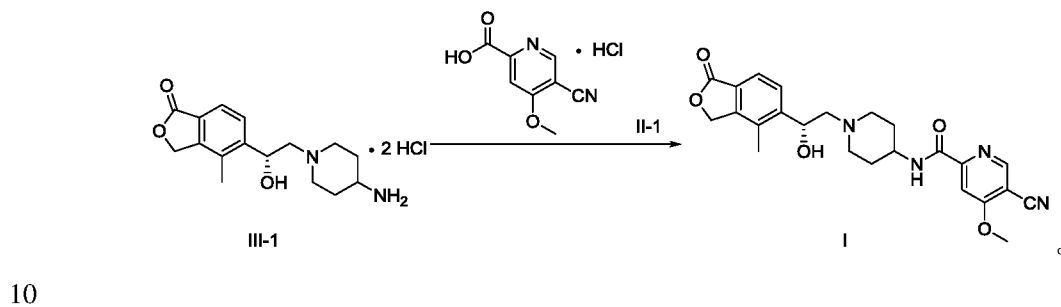
权利要求书

1. 一种制备式(I)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法包括式(III)所示化合物或其盐与式(II)所示化合物或其盐在缩合剂作用下得到式(I)所示化合物的步骤,

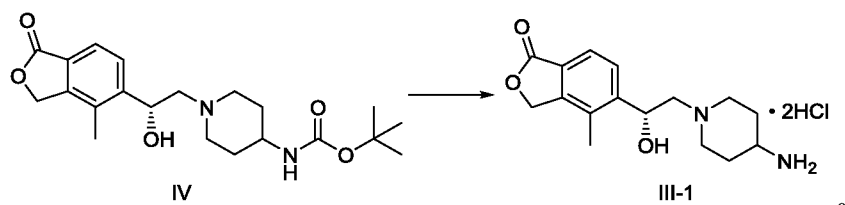


所述 X 选自 -OH、烷氧基、烷氧基取代的酰基、卤素, 优选 -OH。

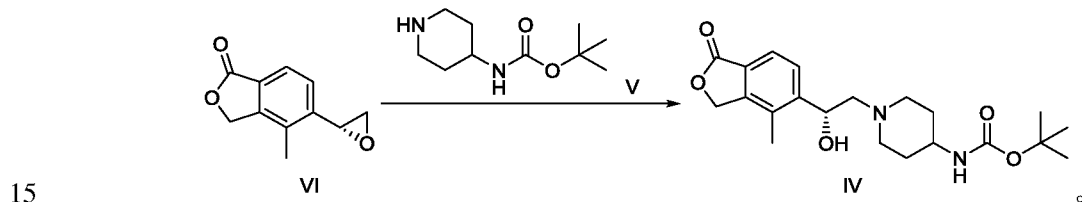
2. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述方法为



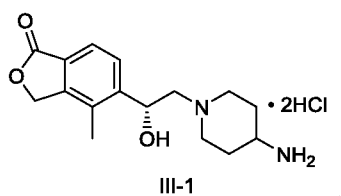
3. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述方法还包括



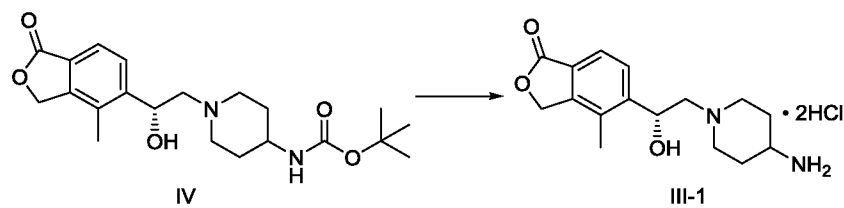
4. 如权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 所述方法还包括



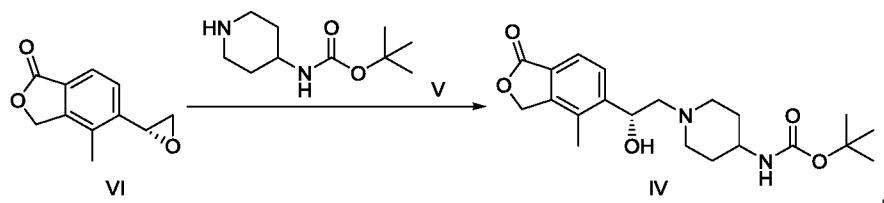
5. 一种式(III-1)所示化合物,



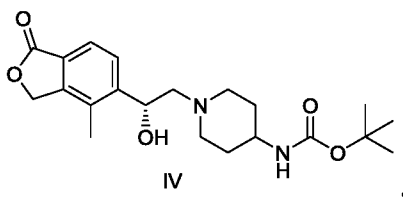
6. 一种制备式(III-1)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法包括式(IV)所示化合物反应后得到式(III-1)所示化合物的步骤,



5 7. 如权利要求 6 所述的方法, 其特征在于, 所述方法还包括

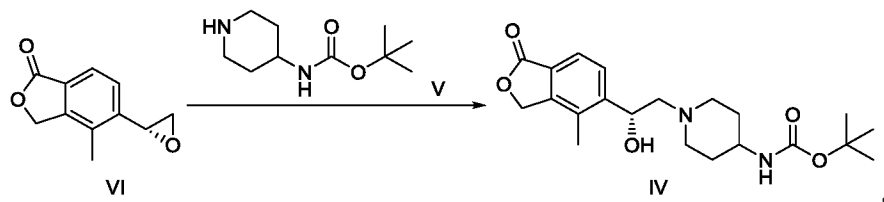


8. 一种式(IV)所示化合物,

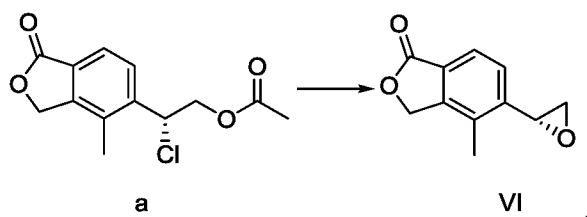


10

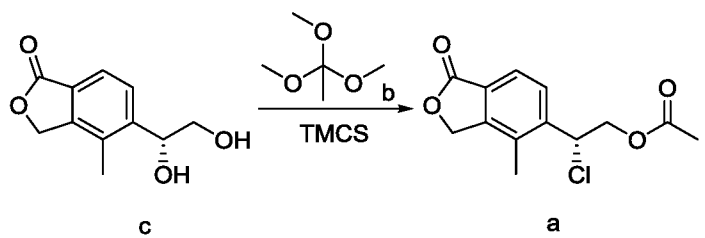
9. 一种制备式(IV)所示化合物或其盐的方法, 其特征在于, 所述方法包括式(VI)所示化合物与式(V)所示化合物反应得到式(IV)所示化合物的步骤,



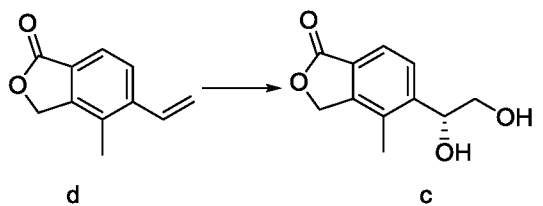
15 10. 一种制备式(VI)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法包括式(a)所示化合物反应后得到式(VI)所示化合物的步骤,



11. 如权利要求 10 所述的方法, 其特征在于, 所述方法还包括

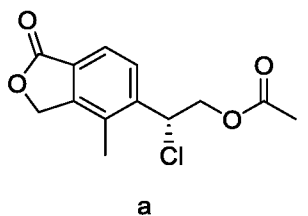


12. 如权利要求 11 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括

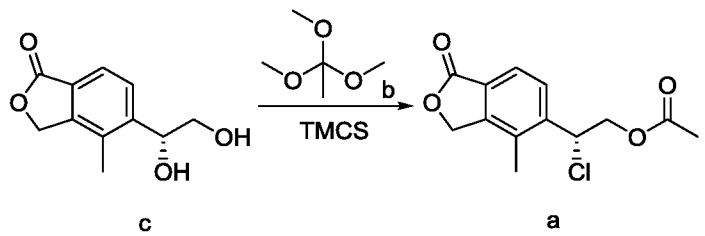


5

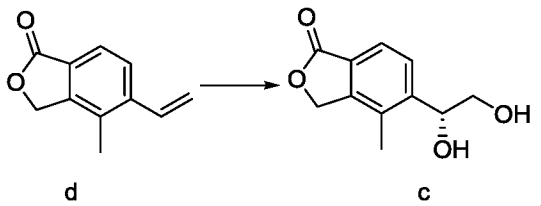
13. 一种式(a)所示化合物，



14. 一种制备式(a)所示化合物的方法，其特征在于，所述方法包括式(c)所示
10 化合物与式(b)所示化合物反应得到式(a)所示化合物的步骤，

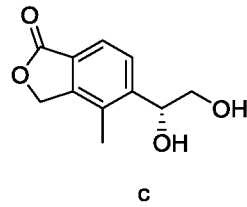


15. 如权利要求 14 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括

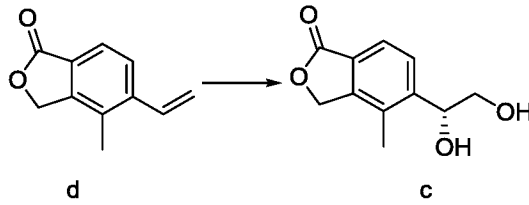


15

16. 一种式(c)所示化合物，



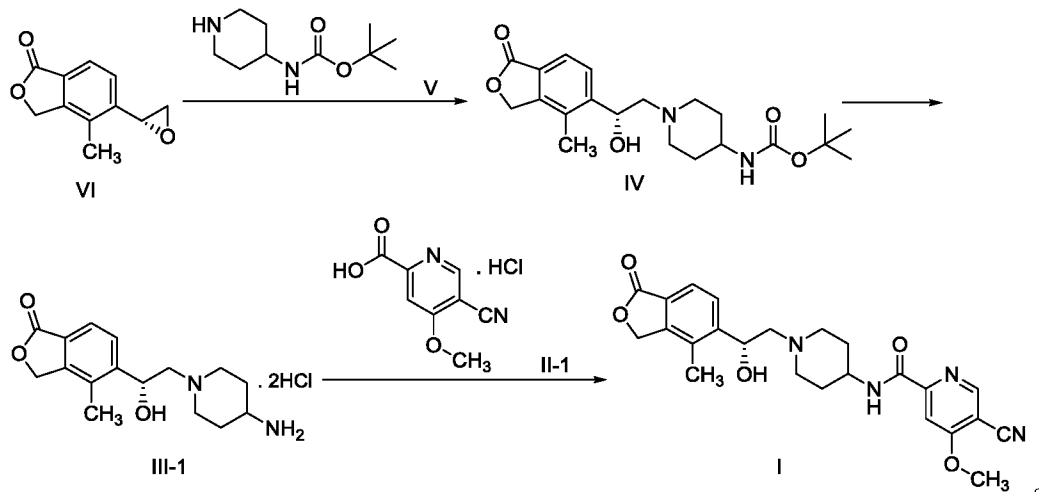
17. 一种制备式(c)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法包括式(d)所示化合物反应后得到式(c)所示化合物的步骤,



5

18. 一种制备式(I)所示化合物的方法, 其特征在于, 所述方法包括式(VI)所示化合物与式(V)所示化合物反应得到式(IV)所示化合物、式(IV)所示化合物反应后得到式(III-1)所示化合物、式(III-1)所示化合物与式(II-1)所示化合物反应得到式(I)所示化合物的步骤,

10



19. 一种制备式(I)所示化合物的药学上可接受的盐的方法, 包括权利要求 1 至 4 中任一项所述的步骤或权利要求 18 所述的步骤, 以及通过式(I)所示化合物与酸反应制备得到其药学上可接受的盐的步骤, 所述酸选自有机酸或无机酸, 优选有机酸; 所述有机酸选自酒石酸、苹果酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、甲磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸, 优选 L(+)-酒石酸或苹果酸; 所述无机酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸。

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/094947

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 405/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 407/04(2006.01)i; C07D 405/06(2006.01)i; C07D 307/87(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D405 C07D401 C07D407 C07D405 C07D307 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS; CNKI; DWPI; SIPOABS; CAPLUS; REGISTRY; CASREACT: 恒瑞, 姚飞, 邱振均, 吡啶, 甲酰胺, 哌啶, 苯并呋喃, 中间体, pyridin+, carboxamide?, +pyridinecarboxamide+, piperidin+, +benzofuran+, intermediate																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2014085210 A1 (MERCK SHARP & DOHME ET AL.) 05 June 2014 (2014-06-05) embodiment 28, and description, page 26 and page 32, line 26 to page 33, line 3</td> <td>1-9, 18-19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2014085210 A1 (MERCK SHARP & DOHME ET AL.) 05 June 2014 (2014-06-05) description, page 24, line 16 to page 25, line 3</td> <td>10-17</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2006099884 A1 (ACTELION PERCUREX AG ET AL.) 28 September 2006 (2006-09-28) page 13, reaction process</td> <td>10-17</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>PRASAD, J.S. et al. "Development of Jacobsen Asymmetric Epoxidation and Sharpless Asymmetric Dihydroxylation Methods for the Large-Scale Preparation of a Chiral Dihydrobenzofuran Epoxide" <i>Organic Process Research & Development</i>, Vol. 7, No. (6), 09 October 2003 (2003-10-09), ISSN: 1083-6160, pages 821-827, Scheme 3</td> <td>10-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016091042 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO. ET AL.) 16 June 2016 (2016-06-16) entire document</td> <td>1-19</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2014085210 A1 (MERCK SHARP & DOHME ET AL.) 05 June 2014 (2014-06-05) embodiment 28, and description, page 26 and page 32, line 26 to page 33, line 3	1-9, 18-19	Y	WO 2014085210 A1 (MERCK SHARP & DOHME ET AL.) 05 June 2014 (2014-06-05) description, page 24, line 16 to page 25, line 3	10-17	Y	WO 2006099884 A1 (ACTELION PERCUREX AG ET AL.) 28 September 2006 (2006-09-28) page 13, reaction process	10-17	Y	PRASAD, J.S. et al. "Development of Jacobsen Asymmetric Epoxidation and Sharpless Asymmetric Dihydroxylation Methods for the Large-Scale Preparation of a Chiral Dihydrobenzofuran Epoxide" <i>Organic Process Research & Development</i> , Vol. 7, No. (6), 09 October 2003 (2003-10-09), ISSN: 1083-6160, pages 821-827, Scheme 3	10-17	A	WO 2016091042 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO. ET AL.) 16 June 2016 (2016-06-16) entire document	1-19
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	WO 2014085210 A1 (MERCK SHARP & DOHME ET AL.) 05 June 2014 (2014-06-05) embodiment 28, and description, page 26 and page 32, line 26 to page 33, line 3	1-9, 18-19																		
Y	WO 2014085210 A1 (MERCK SHARP & DOHME ET AL.) 05 June 2014 (2014-06-05) description, page 24, line 16 to page 25, line 3	10-17																		
Y	WO 2006099884 A1 (ACTELION PERCUREX AG ET AL.) 28 September 2006 (2006-09-28) page 13, reaction process	10-17																		
Y	PRASAD, J.S. et al. "Development of Jacobsen Asymmetric Epoxidation and Sharpless Asymmetric Dihydroxylation Methods for the Large-Scale Preparation of a Chiral Dihydrobenzofuran Epoxide" <i>Organic Process Research & Development</i> , Vol. 7, No. (6), 09 October 2003 (2003-10-09), ISSN: 1083-6160, pages 821-827, Scheme 3	10-17																		
A	WO 2016091042 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO. ET AL.) 16 June 2016 (2016-06-16) entire document	1-19																		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 08 August 2018		Date of mailing of the international search report 07 September 2018																		
Name and mailing address of the ISA/CN State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/094947

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006099884 A1 (ACTELION PERCUREX AG ET AL.) 28 September 2006 (2006-09-28) embodiment 5, and description, page 22, lines 5-22	1-9, 18-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/094947

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2014085210	A1	05 June 2014	US	9777002	B2	03 October 2017
				US	2015299198	A1	22 October 2015
				EP	2925322	A1	07 October 2015
				EP	2925322	A4	29 June 2016
WO	2006099884	A1	28 September 2006	None			
WO	2016091042	A1	16 June 2016	MX	2017006536	A	09 August 2017
				JP	2017536383	A	07 December 2017
				EP	3231802	A1	18 October 2017
				EP	3231802	A4	02 May 2018
				TW	201620898	A	16 June 2016
				CN	105980379	A	28 September 2016
				AU	2015361614	A1	22 June 2017
				KR	20170090477	A	07 August 2017
				US	2017342059	A1	30 November 2017
				CA	2966788	A1	16 June 2016
				BR	112017010645	A2	26 December 2017
				HK	1227869	A0	27 October 2017

A. 主题的分类 C07D 405/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 407/04(2006.01)i; C07D 405/06(2006.01)i; C07D 307/87(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D405 C07D401 C07D407 C07D405 C07D307 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS;CNKI;DWPI;SIPOABS;CAPLUS;REGISTRY;CASREACT: 恒瑞, 姚飞, 邱振均, 吡啶, 甲酰胺, 哌啶, 苯并呋喃, 中间体, pyridin+, carboxamide?, +pyridinecarboxamide+, piperidin+, +benzofuran+, intermediate		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2014085210 A1 (MERCK SHARP & DOHME 等) 2014年 6月 5日 (2014 - 06 - 05) 实施例28, 说明书第26页、第32页第26行~第33页第3行	1-9、18-19
Y	WO 2014085210 A1 (MERCK SHARP & DOHME 等) 2014年 6月 5日 (2014 - 06 - 05) 说明书第24页第16行~第25页第3行	10-17
Y	WO 2006099884 A1 (ACTELION PERCUREX AG 等) 2006年 9月 28日 (2006 - 09 - 28) 第13页反应流程	10-17
Y	J. Siva Prasad等. "Development of Jacobsen Asymmetric Epoxidation and Sharpless Asymmetric Dihydroxylation Methods for the Large-Scale Preparation of a Chiral Dihydrobenzofuran Epoxide" Organic Process Research & Development, 第7卷, 第6期, 2003年 10月 9日 (2003 - 10 - 09), ISSN: 1083-6160, 第821-827页, Scheme 3	10-17
A	WO 2016091042 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO 等) 2016年 6月 16日 (2016 - 06 - 16) 全文	1-19
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2018年 8月 8日		2018年 9月 7日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		李军勇 电话号码 (86-512)-88996876

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2006099884 A1 (ACTELION PERCUREX AG 等) 2006年 9月 28日 (2006 - 09 - 28) 实施例5，说明书第22页第5-22行	1-9、18-19

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/094947

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
WO	2014085210	A1	2014年 6月 5日	US	9777002	B2		2017年 10月 3日	
				US	2015299198	A1		2015年 10月 22日	
				EP	2925322	A1		2015年 10月 7日	
				EP	2925322	A4		2016年 6月 29日	
WO	2006099884	A1	2006年 9月 28日	无					
WO	2016091042	A1	2016年 6月 16日	MX	2017006536	A		2017年 8月 9日	
				JP	2017536383	A		2017年 12月 7日	
				EP	3231802	A1		2017年 10月 18日	
				EP	3231802	A4		2018年 5月 2日	
				TW	201620898	A		2016年 6月 16日	
				CN	105980379	A		2016年 9月 28日	
				AU	2015361614	A1		2017年 6月 22日	
				KR	20170090477	A		2017年 8月 7日	
				US	2017342059	A1		2017年 11月 30日	
				CA	2966788	A1		2016年 6月 16日	
				BR	112017010645	A2		2017年 12月 26日	
				HK	1227869	A0		2017年 10月 27日	