

吡啶类化合物及其制备方法和应用

技术领域

5 本发明涉及药物化学技术领域，特别是涉及一种吡啶类化合物及其制备方法和应用。

背景技术

10 特应性皮炎（atopic dermatitis, AD）是一种慢性复发性炎症性皮肤病。据报道，诸多因素影响 AD 病理生理，包括遗传、环境因素、表皮脂质构成变化、免疫失调和微生物失调等。除诸如红斑、丘疹、渗出、脱屑、皮肤干燥，斑块及苔藓样变等皮肤病征外，AD 还可能引发精神类疾病，增加心血管疾病患病风险，此外还被认为与抑郁及自杀倾向相关。从流行病学特征来看，AD 好发于儿童，且病征大多持续至成人阶段。有关美国临床数据的统计学分析研究较为充分，针对儿童和青少年群体的研究结果指出，12 岁前患病人群中仅有 1% 后续不会持续发病。

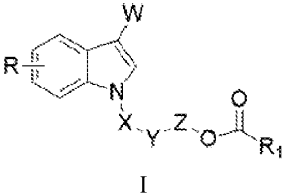
15 相关研究表明，中国的 AD 患病率呈逐步上升的趋势，儿童尤为明显，且城镇地区患病率高于农村地区。综上，AD 对患者的生活质量和精神卫生状况有显著影响，近年来 AD 患病率持续上升，尤其是城市儿童 AD 患病率明显上升的现状，对更安全有效的 AD 治疗药物与方案的开发提出了临床与社会需求。

20 目前，AD 治疗的传统药物主要包括三大类：1）改善皮肤干燥状态的保湿剂；2）具有广泛的抗炎作用和免疫抑制作用的皮质类固醇激素；3）通过与亲免疫素（immunophilin）结合，进而抑制神经钙调磷酸酶，最终抑制多种细胞因子的分泌，从而减轻炎症的钙调神经磷酸酶抑制剂。此外，由于 AD 患者常伴随金黄色葡萄球菌感染，与健康人群相比更易感染真菌，故系统性应用抗生素清除病原菌可以缓解 AD 病情。上述传统治疗方法各有其局限性：1）保湿剂主要作用为延缓皮肤水分挥发，治疗效果有限；2）皮质类固醇激素长期使用会带来全身性不良反应，并对下丘脑-垂体-肾上腺轴产生抑制作用，儿童用药可能对发育造成不良影响；3）钙调神经磷酸酶抑制剂往往引起局部的灼烧感与瘙痒；4）抗生素停用后病原菌易重新定植，长期使用抗生素可能诱导耐药菌株产生。

25 由于 AD 病理生理与表皮屏障功能障碍及免疫失调紧密相关，AD 患者往往表现出细胞因子的异常表达，有学者提出根据不同病征表型相关联的分子机理将 AD 归为不同的内型（endotype）。近年来以细胞因子受体为靶标的小分子抑制剂，以及针对特定细胞因子或其受体的生物制剂成为 AD 治疗药物开发的热点。目前已有针对磷酸二酯酶（phospho diesterase, PDE）-4、Janus 酪氨酸激酶（Janus kinase, JAK）的小分子抑制剂，组胺 4 受体（H4R）拮抗剂，芳香烃受体（AhR）激动剂，白介素-4（IL-4）受体、白介素-13（IL-13）等的单克隆抗体处于临床试验或临床批准用药阶段。其中 IL-4 受体单克隆抗体 Dupixent（Dupilumab）、外用 PDE-4 拮抗剂 Eucrisa（Crisaborole）及口服 JAK1 抑制剂 Cibinqo（Abrocitinib）已获得 FDA 批准。我国目前有以 AhR 激动剂同时也是 T 细胞酪氨酸蛋白激酶抑制剂的本维莫德（Benvitimod）为主成分的获国家药品监督管理局批准上市，但目前局限于银屑病治疗。为解决药物长期用药的安全性及耐药性的问题，并提高皮肤用药的吸收效率，更多的天然来源小分子药物亟待开发。

发明内容

30 基于此，有必要针对上述问题，提供一种吡啶类化合物，该类化合物具有较好的特应性皮炎治疗效果。一种吡啶类化合物，包括具有式 I 结构的化合物



45 其中，
W 选自：COR₂，CR₃R₄OR₅；
X 选自：CO，CR₃R₄或没有；
Y 选自：O 或没有；
Z 选自：CR₃R₄或没有；
R₁ 选自：C1-20 烷基以及取代烷基，C1-20 烯基以及取代烷基，芳基以及取代芳基，杂芳基，芳基，

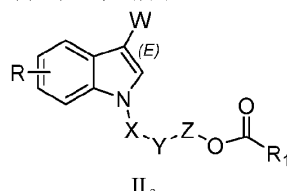
杂芳基取代烷基和氧烷基；

R 选自：H, D, C1-6 烷基以及取代烷基, C1-6 烯基以及取代烷基, 芳基以及取代芳基, 杂芳基, 卤素, OR_5 , NR_6R_7 , CO_2R_7 , $CONR_6R_7$, $OCOR_8$, $NHCO_2R_8$, $NHSO_2R_8$, CN；

5 R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 独立地任选自：H, D, C1-6 烷基以及取代烷基, C1-6 烯基以及取代烷基, 芳基以及取代芳基, 杂芳基；

R_5 选自：H, D, COR_1 。

在其中一个实施例中, 所述化合物构型如式 II 所示：



10 在其中一个实施例中, W 选自： COR_2 , $CR_3R_4OR_5$ ；

X 选自：CO 或没有；

Y 选自：O 或没有；

Z 选自： CR_3R_4 或没有；

R_1 选自：C1-20 烷基以及取代烷基, 芳基以及取代芳基和氧烷基；

15 R 选自：H；

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 选自：H。

在其中一个实施例中, R_1 选自：C5-15 烷基以及取代烷基, 乙酰氧基取代芳基, (2,6-二氯苯基) 氨基取代芳基和五氧代十五烷基。

在其中一个实施例中, W 选自：COH, CH_2OH ；

20 X-Y-Z 选自： $COOCH_2$, CH_2 ；

R_1 选自：C7-C15 烷基, 乙酰氧基取代芳基, (2,6-二氯苯基) 氨基取代芳基和五氧代十五烷基；

R 选自：H。

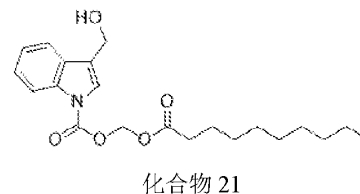
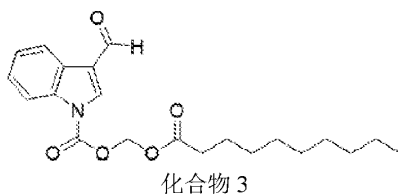
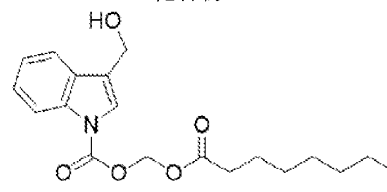
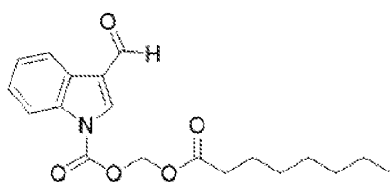
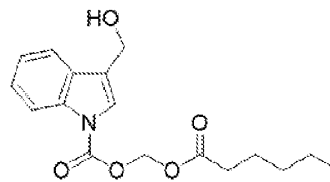
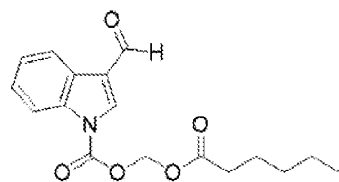
在其中一个实施例中, W 选自：COH；

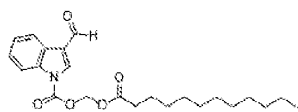
X-Y-Z 选自： CH_2 ；

25 R_1 选自：C7-C15 烷基, 乙酰氧基取代芳基, (2,6-二氯苯基) 氨基取代芳基和五氧代十五烷基；

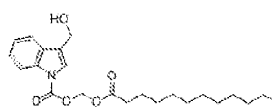
R 选自：H。

在其中一个实施例中, 选自如下化合物：

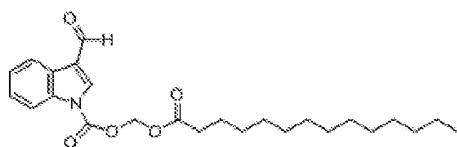




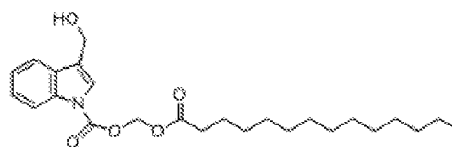
化合物 4



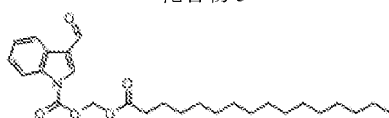
化合物 22



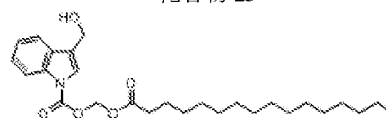
化合物 5



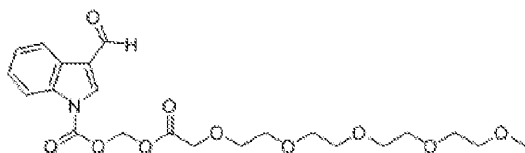
化合物 23



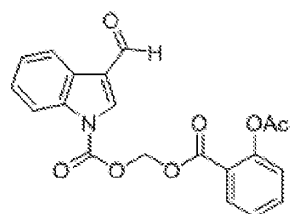
化合物 6



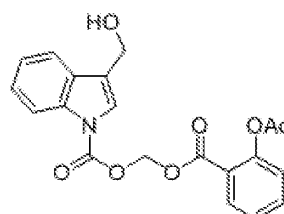
化合物 24



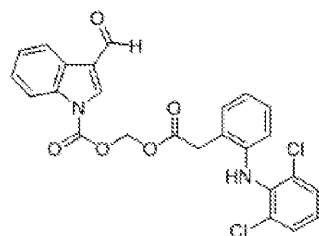
化合物 7



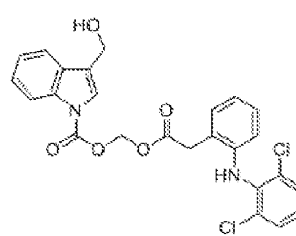
化合物 8



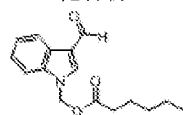
化合物 26



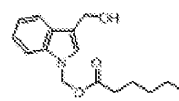
化合物 9



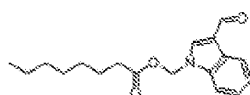
化合物 27



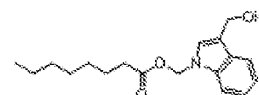
化合物 28



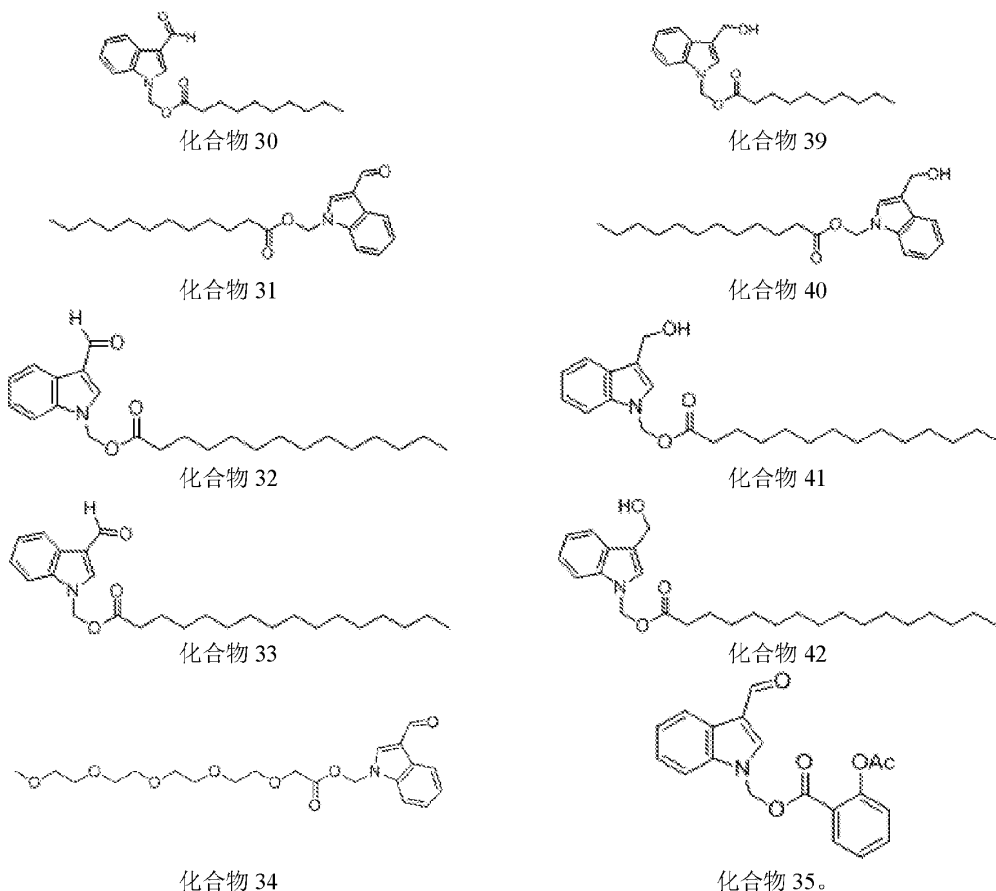
化合物 37



化合物 29



化合物 38



化合物 4 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰: $4.9\pm0.2^\circ$ 、 $7.3\pm0.2^\circ$ 、 $9.9\pm0.2^\circ$ 、 $14.9\pm0.2^\circ$ 、 $22.0\pm0.2^\circ$;

优选的, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰: $4.9\pm0.2^\circ$ 、 $7.3\pm0.2^\circ$ 、 $9.9\pm0.2^\circ$ 、 $11.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.8\pm0.2^\circ$ 、 $14.9\pm0.2^\circ$ 、 $19.0\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$ 、 $21.6\pm0.2^\circ$ 、 $22.0\pm0.2^\circ$;

5 更优选的, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰: $4.9\pm0.2^\circ$ 、 $7.3\pm0.2^\circ$ 、 $9.9\pm0.2^\circ$ 、 $10.7\pm0.2^\circ$ 、 $11.3\pm0.2^\circ$ 、 $11.8\pm0.2^\circ$ 、 $13.4\pm0.2^\circ$ 、 $14.6\pm0.2^\circ$ 、 $14.9\pm0.2^\circ$ 、 $18.4\pm0.2^\circ$ 、 $19.0\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$ 、 $21.6\pm0.2^\circ$ 、 $22.0\pm0.2^\circ$ 、 $25.3\pm0.2^\circ$;

化合物 8 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰: $5.2\pm0.2^\circ$ 、 $11.6\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $16.0\pm0.2^\circ$ 、 $19.3\pm0.2^\circ$;

10 优选的, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰: $5.2\pm0.2^\circ$ 、 $6.3\pm0.2^\circ$ 、 $10.0\pm0.2^\circ$ 、 $11.6\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $12.9\pm0.2^\circ$ 、 $14.3\pm0.2^\circ$ 、 $16.0\pm0.2^\circ$ 、 $19.3\pm0.2^\circ$ 、 $21.3\pm0.2^\circ$;

更优选的, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰: $5.2\pm0.2^\circ$ 、 $6.3\pm0.2^\circ$ 、 $10.0\pm0.2^\circ$ 、 $11.6\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $12.9\pm0.2^\circ$ 、 $14.3\pm0.2^\circ$ 、 $16.0\pm0.2^\circ$ 、 $19.3\pm0.2^\circ$ 、 $20.4\pm0.2^\circ$ 、 $21.3\pm0.2^\circ$ 、 $23.2\pm0.2^\circ$ 、 $25.2\pm0.2^\circ$ 、 $26.3\pm0.2^\circ$ 、 $27.6\pm0.2^\circ$;

15 化合物 9 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰: $12.3\pm0.2^\circ$ 、 $14.9\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$ 、 $23.4\pm0.2^\circ$ 、 $27.3\pm0.2^\circ$;

优选的, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰: $10.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.7\pm0.2^\circ$ 、 $14.9\pm0.2^\circ$ 、 $15.6\pm0.2^\circ$ 、 $19.2\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$ 、 $23.4\pm0.2^\circ$ 、 $25.1\pm0.2^\circ$ 、 $27.3\pm0.2^\circ$;

20 更优选的, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰: $4.9\pm0.2^\circ$ 、 $10.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.3\pm0.2^\circ$ 、 $12.7\pm0.2^\circ$ 、 $14.9\pm0.2^\circ$ 、 $15.6\pm0.2^\circ$ 、 $17.3\pm0.2^\circ$ 、 $19.2\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$ 、 $20.3\pm0.2^\circ$ 、 $20.7\pm0.2^\circ$ 、 $23.4\pm0.2^\circ$ 、 $24.8\pm0.2^\circ$ 、 $25.1\pm0.2^\circ$ 、 $27.3\pm0.2^\circ$;

化合物 22 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰: $3.4\pm0.2^\circ$ 、 $5.3\pm0.2^\circ$ 、 $6.9\pm0.2^\circ$ 、 $10.2\pm0.2^\circ$ 、 $19.9\pm0.2^\circ$;

优选的, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰: $3.4\pm0.2^\circ$ 、 $5.3\pm0.2^\circ$ 、 $6.9\pm0.2^\circ$ 、

9.7±0.2°、10.2±0.2°、11.7±0.2°、14.9±0.2°、17.7±0.2°、19.9±0.2°、20.6±0.2°；

更优选的，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：3.4±0.2°、5.3±0.2°、6.9±0.2°、9.7±0.2°、10.2±0.2°、11.7±0.2°、12.5±0.2°、14.0±0.2°、14.9±0.2°、15.4±0.2°、17.7±0.2°、19.9±0.2°、20.6±0.2°、21.9±0.2°、23.2±0.2°；

- 5 化合物 23 使用 Cu-K α 辐射，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：10.6±0.2°、11.0±0.2°、18.4±0.2°、21.2±0.2°、21.7±0.2°；

优选的，MC20-875-034A1 以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：10.6±0.2°、11.0±0.2°、15.2±0.2°、18.4±0.2°、19.9±0.2°、20.6±0.2°、21.2±0.2°、21.7±0.2°、23.6±0.2°、24.2±0.2°；

- 10 更优选的，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：5.2±0.2°、10.2±0.2°、10.6±0.2°、11.0±0.2°、13.0±0.2°、14.0±0.2°、15.2±0.2°、18.4±0.2°、19.9±0.2°、20.6±0.2°、21.2±0.2°、21.7±0.2°、22.4±0.2°、23.6±0.2°、24.2±0.2°；

化合物 24 使用 Cu-K α 辐射，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：4.4±0.2°、6.6±0.2°、8.9±0.2°、21.0±0.2°、22.6±0.2°；

- 15 优选的，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：4.4±0.2°、6.6±0.2°、8.9±0.2°、11.1±0.2°、12.2±0.2°、13.4±0.2°、19.5±0.2°、20.6±0.2°、21.0±0.2°、22.6±0.2°；

更优选的，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：4.4±0.2°、6.6±0.2°、8.9±0.2°、10.4±0.2°、11.1±0.2°、12.2±0.2°、13.4±0.2°、16.1±0.2°、17.8±0.2°、19.5±0.2°、20.6±0.2°、21.0±0.2°、22.6±0.2°、24.8±0.2°、26.5±0.2°；

- 20 化合物 26 使用 Cu-K α 辐射，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：3.6±0.2°、10.5±0.2°、11.8±0.2°、13.9±0.2°、19.7±0.2°；

优选的，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：3.6±0.2°、7.4±0.2°、10.5±0.2°、11.8±0.2°、13.9±0.2°、14.9±0.2°、16.8±0.2°、19.7±0.2°、21.2±0.2°、23.5±0.2°；

- 25 更优选的，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：3.6±0.2°、7.4±0.2°、10.5±0.2°、11.8±0.2°、13.9±0.2°、14.9±0.2°、16.8±0.2°、19.7±0.2°、21.2±0.2°、21.5±0.2°、22.0±0.2°、23.5±0.2°、25.0±0.2°、26.0±0.2°；

化合物 27 使用 Cu-K α 辐射，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：6.5±0.2°、10.2±0.2°、13.2±0.2°、15.0±0.2°、23.8±0.2°；

- 30 优选的，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：6.5±0.2°、10.2±0.2°、13.2±0.2°、15.0±0.2°、16.3±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°、21.4±0.2°、23.8±0.2°、27.0±0.2°；

更优选的，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：6.5±0.2°、10.2±0.2°、13.2±0.2°、15.0±0.2°、16.3±0.2°、19.3±0.2°、20.2±0.2°、20.6±0.2°、21.4±0.2°、23.8±0.2°、24.1±0.2°、26.0±0.2°、27.0±0.2°、27.3±0.2°、30.6±0.2°；

化合物 35 使用 Cu-K α 辐射，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：12.4±0.2°、14.7±0.2°、15.3±0.2°、17.3±0.2°、23.5±0.2°；

- 35 优选的，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：10.8±0.2°、12.4±0.2°、13.3±0.2°、14.7±0.2°、15.3±0.2°、17.3±0.2°、21.8±0.2°、22.7±0.2°、23.5±0.2°、24.0±0.2°；

更优选的，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：10.8±0.2°、12.4±0.2°、13.3±0.2°、14.7±0.2°、15.3±0.2°、17.3±0.2°、17.8±0.2°、19.8±0.2°、21.8±0.2°、22.7±0.2°、23.5±0.2°、24.0±0.2°、25.6±0.2°、26.2±0.2°、27.4±0.2°；

- 40 化合物 41 使用 Cu-K α 辐射，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：3.1±0.2°、5.2±0.2°、6.7±0.2°、10.2±0.2°、19.9±0.2°；

优选的，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：3.1±0.2°、5.2±0.2°、6.7±0.2°、9.1±0.2°、9.8±0.2°、10.2±0.2°、11.5±0.2°、19.9±0.2°、20.5±0.2°、21.6±0.2°；

- 45 更优选的，以 20 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：3.1±0.2°、5.2±0.2°、6.7±0.2°、9.1±0.2°、9.8±0.2°、10.2±0.2°、10.5±0.2°、11.5±0.2°、14.1±0.2°、14.8±0.2°、19.3±0.2°、19.9±0.2°、20.5±0.2°、21.6±0.2°、23.1±0.2°。

本发明还公开了一种药物组合物，包括上述的化合物，以及药学上可接受的辅料。

在其中一个实施例中，所述药物组合物的剂型为片剂、分散剂、酏剂、凝胶剂、胶囊剂、喷雾剂、栓剂、颗粒剂、口服液体剂型、颗粒剂。

- 50 在其中一个实施例中，所述药物组合物的剂型为外用制剂。

本发明还公开了上述的化合物在制备用于治疗皮炎和/或免疫系统疾病的药物中的应用。

在其中一个实施例中，所述药物用于治疗特应性皮炎和/或哮喘。

与现有技术相比，本发明具有以下有益效果：

本发明的一种咪唑类化合物，以先导化合物——天然小分子化合物 IAId（咪唑-3-甲醛）以及另一相关小分子 I3C（咪唑-3-甲醇）为基础进行结构优化，最终得到的咪唑类化合物，运用卡泊三醇（MC903）诱导的耳部 AD 样症状的小鼠模型进行验证，具有对小鼠耳部 AD 样症状具有一定的治疗效果，且部分化合物效果优于 IAId 和 I3C，具有较好的药用前景。

5

附图说明

图 1-10 分别为实施例 7、8、10、12、14、15、16、17、27、31 中化合物 4、22、23、24、8、26、9、27、41、35 的 XRPD 谱图；

图 11 为实施例 32 中第一批次实验小鼠血清总 IgE 水平示意图；

图 12 为实施例 32 中第一批次实验小鼠耳廓厚度水平示意图；

图 13 为实施例 32 中第一批次实验小鼠体重变化示意图；

图 14 为实施例 32 中第一批次实验给予不同药物后代表性小鼠耳廓照片；

图 15 为实施例 32 中第一批次实验给予不同药物后代表性小鼠耳部组织 HE 染色图；

图 16 为实施例 32 中第二批次实验小鼠血清总 IgE 水平示意图；

图 17 为实施例 32 中第二批次实验小鼠耳廓厚度水平示意图；

图 18 为实施例 32 中第二批次实验小鼠体重变化示意图；

图 19 为实施例 32 中第二批次实验给予不同药物后代表性小鼠耳廓照片；

图 20 为实施例 32 中第二批次实验给予不同药物后代表性小鼠耳部组织 HE 染色图；

图 21-23 为实施例 33 中各组小鼠血清总 IgE 水平示意图；

图 24-26 为实施例 33 中各组小鼠耳廓厚度水平示意图；

图 27-29 为实施例 33 中各组小鼠体重变化示意图；

图 30 为实施例 33 中代表性小鼠耳廓照片。

具体实施方式

25 为了便于理解本发明，下面将参照相关附图对本发明进行更全面的描述。附图中给出了本发明的较佳实施例。但是，本发明可以以许多不同的形式来实现，并不限于本文所描述的实施例。相反地，提供这些实施例的目的是使对本发明的公开内容的理解更加透彻全面。

除非另有定义，本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本文中在本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的，不是旨在于限制本发明。本文所使用的术语“和 / 或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。

30 本文提供的药物组合物可被配制成适合于产生局部或全身效果的局部给药的任何剂型，包括乳液、溶液、悬浮液、乳膏、凝胶、水凝胶、软膏、扑粉、敷料、酏剂、洗液、悬浮液、酏剂、糊剂、泡沫体、薄膜、气溶胶、冲洗液、喷雾剂、栓剂、绷带和皮肤贴剂。

用于口服的本文提供的药物组合物可以以口服用固体、半固体或液体剂型提供。

35 如本文所使用的，口服也包括含服、舌部或舌下施用。合适的口服剂型包括但不限于片剂、速溶片、咀嚼片、胶囊剂、丸剂、条剂(strips)、口含片(troches)、糖锭(lozenges)、锭剂(pastilles)、扁囊剂、颗粒剂、医用咀嚼胶、散装粉剂、泡腾或非泡腾粉末或颗粒、口腔气雾剂、溶液剂、乳液剂、悬浮液剂、薄片剂(wafer)、散剂(sprinkles)、酏剂和糖浆剂。除所述活性成分，所述药物组合物可含有一种或多种药物可接受赋形剂，包括但不限于粘合剂、填料、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂(glidant)、着色剂、染料泳移抑制

40 制剂、甜味剂、调味剂、乳化剂、悬浮和分散剂、防腐剂、溶剂、非水液体、有机酸和二氧化碳源。以下实施例所用原料，如非特别说明，均为市售可得；以下实施例所用方法，如非特别说明，均为常规方法可实现。

以下实施例中化合物的 x 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction)检测参数如下：

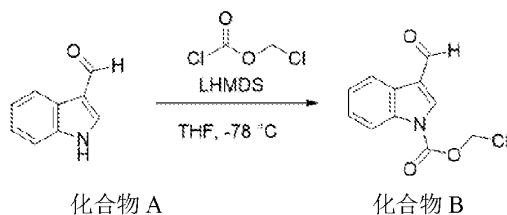
扫描范围：3-40°，扫描步长：0.02°，扫描速率：0.1°/步，铜靶，波长：1.54Å。

45

实施例 1

（己基氧基）3-甲酰-1H-咪唑-1-羧酸甲酯(化合物 1)的制备。

（1）氯甲基 3-甲酰-1H-咪唑-1-羧酸盐（化合物 B）的合成。

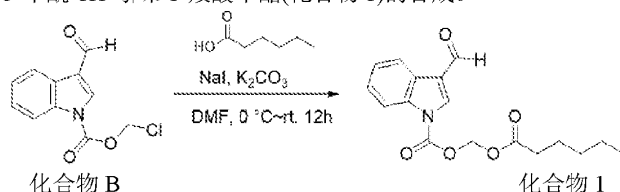


氩气保护下, 将化合物 A 3-吲哚甲醛 (5.0 g, 34 mmol) 溶于无水四氢呋喃(60 mL)中, 降温至-78℃逐滴滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(1M, 51.7 mL, 51.7 mmol), -78℃反应 1 小时。然后将氯甲酸氯甲酯(6.62 g, 51.7 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液滴加到反应液中, -78℃反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=5:1)显示反应结束。

向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL), 乙酸乙酯(3×40 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (80 mL) 和饱和食盐水(80 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物氯甲基 3-甲酰-1H-吲哚-1-羧酸盐(2) (3.0 g, 收率: 37.5%), 黄色固体。

化合物 B 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 2H), 7.55–7.40 (m, 2H), 6.25 (s, 2H)。

(2) (己基氧基) 3-甲酰-1H-吲哚-1-羧酸甲酯(化合物 1)的合成。



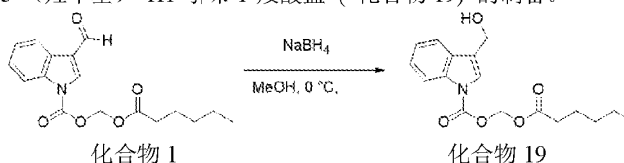
0℃下, 向溶有氯甲基 3-甲酰-1H-吲哚-1-羧酸盐(化合物 B) (800 mg, 3.37 mmol) 和无水 DMF (8.0 mL) 溶液中加入碘化钠 (252 mg, 1.69 mmol) 和碳酸钾(1.4 g, 10.11 mmol)。室温反应 18 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 显示反应结束。向反应液中加入水 (50 mL), 乙酸乙酯(3×40 mL) 萃取, 合并有机相, 用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物 (己基氧基) 3-甲酰-1H-吲哚-1-羧酸甲酯(化合物 1) (570 mg, 收率: 53.6%), 黄色油状物。

化合物 1 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.98 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (dtd, J = 14.9, 7.6, 1.1 Hz, 2H), 6.31 (s, 2H), 2.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.54–1.40 (m, 2H), 1.23–1.05 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 1 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 98.71%, 214nm 下纯度为 98.70%。

实施例 2

(己基氧基) 甲基 3-(羟甲基)-1H-吲哚-1-羧酸盐 (化合物 19) 的制备。



将 (己基氧基) 3-甲酰-1H-吲哚-1-羧酸甲酯(化合物 1) (240 mg, 0.76 mmol) 溶于无水甲醇(8 mL)中, 降温至 0℃, 加入硼氢化钠 (28.8 mg, 0.76 mmol)。0℃反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)检测反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (15 mL), 乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL) 和饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物 (己基氧基) 甲基 3-(羟甲基)-1H-吲哚-1-羧酸盐(化合物 19) (200 mg, 收率: 82.9%), 黄色油状物。

化合物 19 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24–7.16 (m, 1H), 7.13–7.04 (m, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.91 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.52–1.41 (m, 2H), 1.30–1.08 (m, 4H), 0.78 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

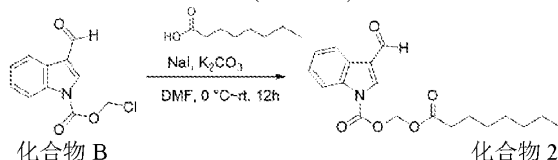
以 HPLC 测定该化合物 19 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 96.18%, 214nm 下纯度为 96.51%。

实施例 3

(辛烷氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 2) 的制备。

(1) 参照实施例 1 的方法制备得到化合物 B。

5 (2) (辛烷氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 2)的合成。



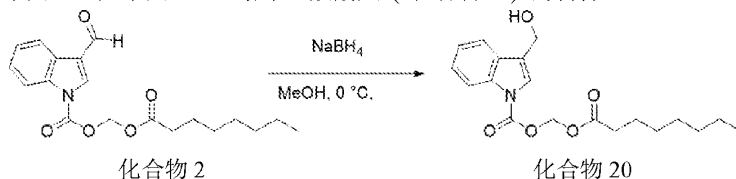
0 °C 下, 向溶有氯甲基 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 B) (800 mg, 3.37 mmol) 和辛酸(583.2 mg, 4.05 mmol) 的无水 DMF (8.0 mL) 溶液中加入碘化钠 (504 mg, 3.37 mmol) 和碳酸钾(1.4 g, 10.11 mmol)。室温反应 18 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 显示反应结束。向反应液中加入水 (50 mL), 乙酸乙酯(3×40 mL) 萃取, 合并有机相, 用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物(辛烷氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 2) (480 mg, 收率: 41.3%), 黄色油状物。

10 化合物 2 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.26 (m, 2H), 6.30 (s, 2H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.50 – 1.41 (m, 2H), 1.11 (s, 8H), 0.80 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 2 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 99.42%, 214nm 下纯度为 98.47%。

实施例 4

(辛烷氧基) 甲基 3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 20) 的制备。



25 将(辛烷氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 2) (240 mg, 0.76 mmol) 溶于无水甲醇(8 mL)中, 降温至 0 °C, 加入硼氢化钠 (28.8 mg, 0.76 mmol)。0 °C 反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)检测反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (15 mL), 乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL) 和饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物((辛烷氧基) 甲基 3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 20) (150 mg, 收率: 57%), 黄色油状物。

30 化合物 20 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.16 (s, 7H), 0.82 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

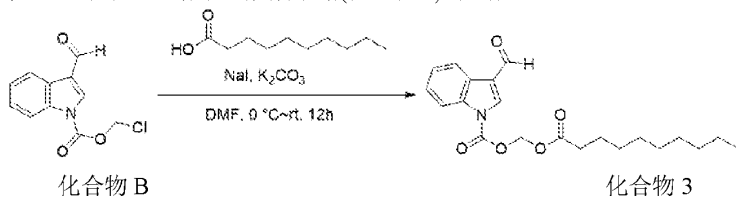
35 以 HPLC 测定该化合物 20 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 95.69%, 214nm 下纯度为 95.81%。

实施例 5

(癸酰氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 3)的制备。

(1) 参照实施例 1 的方法制备得到化合物 B。

40 (2) (癸酰氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 3)的合成。



0℃下,向溶有氯甲基 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 B)(700 mg, 2.95 mmol) 和癸酸 (560 mg, 3.24 mmol) 的无水 DMF (8.0 mL) 溶液中加入碘化钠 (442 mg, 2.95 mmol) 和碳酸钾(1.2 g, 8.85 mmol)。室温反应 18 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 显示反应结束。向反应液中加入水 (50 mL), 乙酸乙酯(3×40 mL) 萃取, 合并有机相, 用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过

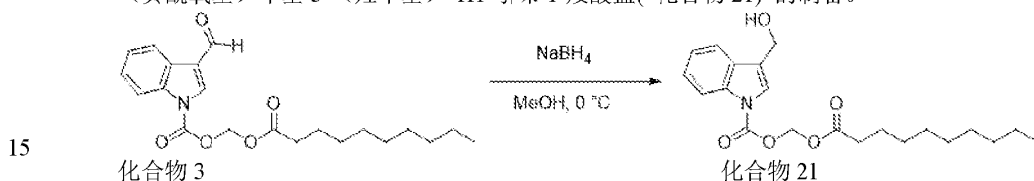
5 柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物(癸酰氧基)3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(550 mg, 收率: 50%), 黄色油状物。

化合物 3 的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 25.0, 7.2 Hz, 2H), 6.30 (s, 2H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 12.2 Hz, 10H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

10 以 HPLC 测定该化合物 3 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 98.70%, 214nm 下纯度为 98.85%。

实施例 6

(癸酰氧基) 甲基 3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 21) 的制备。



将(癸酰氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 3) (300 mg, 0.803 mmol) 溶于无水甲醇(8 mL)中, 降温至 0℃, 加入硼氢化钠 (31 mg, 0.803 mmol)。0℃反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)检测反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (15 mL), 乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL) 和饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1) 纯化得到目标化合物(癸酰氧基) 甲基 3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 21) (200 mg, 收率: 66.5%), 白色固体。

25 化合物 21 的表征数据为: MC20-875-030A Compd21: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.52 – 1.38 (m, 2H), 1.20 (d, J = 31.1 Hz, 12H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

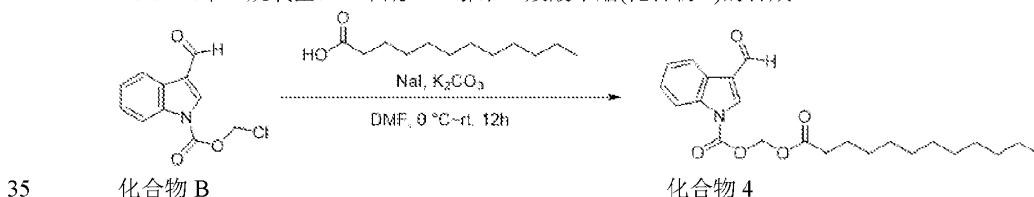
以 HPLC 测定该化合物 21 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 97.36%, 214nm 下纯度为 97.56%。

实施例 7

(十二烷氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 4)的制备。

(1) 参照实施例 1 的方法制备得到化合物 B。

(2) (十二烷氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 4)的合成。



0℃下,向溶有氯甲基 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 B) (800 mg, 3.36 mmol) 和十二酸(800 mg, 4.03 mmol) 的无水 DMF (8.0 mL) 溶液中加入碘化钠 (504 mg, 3.37 mmol) 和碳酸钾(1.4 g, 10.11 mmol)。室温反应 18 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 显示反应结束。向反应液中加入水 (50 mL), 乙酸乙酯(3×40 mL) 萃取, 合并有机相, 用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过

40 柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物(十二烷氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 4) (500 mg, 收率: 37%), 黄色固体。

化合物 4 的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 17.5, 7.4 Hz, 2H), 6.30 (s, 2H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.27 – 1.05 (m, 17H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

45 以 HPLC 测定该化合物 4 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 98.06%, 214nm 下纯度

为 96.38%。

将上述化合物 4 进行结晶处理,得到晶型 I 的化合物 4 纯品,并对此纯品进行了 x 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction)检测,结果如下表 1 和图 1 所示。

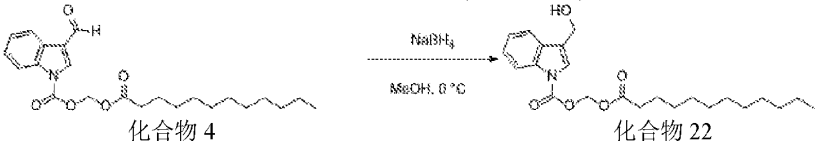
表 1. 化合物 4 晶型 I 的 XRPD 数据

序号	2θ	晶面间距 d(Å)	背景信号强度 BG	峰高 Height	相对峰高 Height%	峰面积 Area	相对峰面积 Area%	半峰全宽 FWHM
1	4.926	17.9251	176	24809	100.0	149171	100.0	0.100
2	7.268	12.1522	97	2750	11.1	21405	14.3	0.129
3	9.465	9.3362	89	72	0.3	771	0.5	0.177
4	9.893	8.9332	87	5899	23.8	33998	22.8	0.095
5	10.717	8.2480	96	189	0.8	1192	0.8	0.104
6	11.259	7.8524	83	743	3.0	6179	4.1	0.138
7	11.807	7.4890	85	449	1.8	3716	2.5	0.137
8	12.915	6.8492	71	59	0.2	303	0.2	0.085
9	13.365	6.6193	65	178	0.7	1277	0.9	0.119
10	14.612	6.0572	76	541	2.2	7785	5.2	0.238
11	14.881	5.9482	78	1788	7.2	12396	8.3	0.115
12	15.836	5.5916	80	186	0.7	1299	0.9	0.116
13	16.325	5.4251	76	64	0.3	415	0.3	0.107
14	16.952	5.2261	77	174	0.7	2071	1.4	0.197
15	18.389	4.8206	96	272	1.1	2530	1.7	0.154
16	18.991	4.6691	99	907	3.7	7760	5.2	0.142
17	19.870	4.4646	119	655	2.6	4862	3.3	0.123
18	20.281	4.3750	132	155	0.6	1349	0.9	0.144
19	20.628	4.3022	132	68	0.3	988	0.7	0.241
20	21.604	4.1099	159	2009	8.1	20045	13.4	0.165
21	21.975	4.0415	131	3762	15.2	41144	27.6	0.181
22	25.263	3.5224	89	247	1.0	5239	3.5	0.351
23	25.579	3.4796	97	118	0.5	2977	2.0	0.418
24	25.849	3.4439	96	96	0.4	2462	1.7	0.425
25	26.826	3.3206	83	88	0.4	1005	0.7	0.189
26	27.371	3.2557	73	79	0.3	1399	0.9	0.293
27	29.883	2.9875	80	102	0.4	2456	1.6	0.399
28	32.026	2.7923	64	83	0.3	2046	1.4	0.408

5

实施例 8

(十二烷氧基) 甲基 3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 22) 的制备。



10 将 (十二烷氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 4) (250 mg, 0.76 mmol) 溶于无水甲醇(8 mL)中, 降温至 0℃, 加入硼氢化钠 (28.8 mg, 0.76 mmol)。0℃反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)检测反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (15 mL), 乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL) 和饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱子(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1) 纯化得到目标化合物 ((十二烷氧基) 甲基 3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 22) (150 mg, 收率: 15 57%), 黄色固体。

化合物 22 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.89 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.9 Hz, 8H), 1.15 (s, 8H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

20 以 HPLC 测定该化合物 22 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 98.63%, 214nm 下纯度

为 98.21%。

将上述化合物 22 进行结晶处理,得到晶型 I 的化合物 22 纯品,并对此纯品进行了 x 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction)检测,结果如下表 2 和图 2 所示。

表 2.化合物 22 晶型 I 的 XRPD

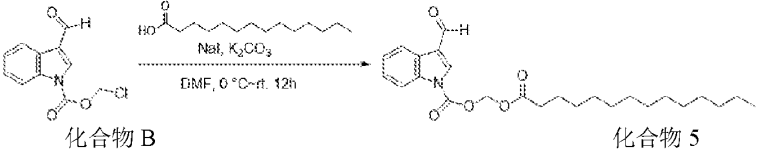
序号	2θ	晶面间距 d(Å)	背景信号强度 BG	峰高 Height	相对峰高 Height%	峰面积 Area	相对峰面积 Area%	半峰全宽 FWHM
1	3.448	25.6041	198	2840	100.0	30796	100.0	0.180
2	5.318	16.6044	154	628	22.1	5259	17.1	0.139
3	6.915	12.7716	112	610	21.5	5066	16.5	0.138
4	9.736	9.0767	102	271	9.5	3294	10.7	0.201
5	10.231	8.6385	90	692	24.4	6014	19.5	0.144
6	11.706	7.5534	90	502	17.7	3824	12.4	0.126
7	12.505	7.0726	90	190	6.7	1596	5.2	0.139
8	13.969	6.3346	96	120	4.2	977	3.2	0.135
9	14.900	5.9406	104	312	11.0	3363	10.9	0.178
10	15.424	5.7400	109	132	4.6	1010	3.3	0.127
11	16.155	5.4819	130	64	2.3	356	1.2	0.092
12	16.598	5.3365	128	94	3.3	1220	4.0	0.215
13	17.744	4.9945	141	271	9.5	3784	12.3	0.231
14	18.641	4.7562	162	70	2.5	538	1.7	0.127
15	19.482	4.5527	221	181	6.4	4102	13.3	0.375
16	19.908	4.4561	256	1521	53.6	19075	61.9	0.208
17	20.629	4.3020	295	502	17.7	4826	15.7	0.159
18	21.895	4.0561	291	258	9.1	11879	38.6	0.762
19	22.538	3.9417	373	117	4.1	992	3.2	0.140
20	23.240	3.8242	255	318	11.2	5978	19.4	0.311
21	25.850	3.4437	118	73	2.6	1112	3.6	0.252

5 测定条件: SCAN: 3.0001/39.9937/0.01948/16(sec), Cu, I(max)=3038。
 PEAK: 19-pts/Parabolic Filter, Threshold=3.0, Cutoff=0.1%, BG=3/1.0, Peak-Top=Summit。
 NOTE: Intensity = Counts, 2T(0)=0.0(deg), Wavelength to Compute d-Spacing = 1.54056Å (Cu/K-alpha1)。

实施例 9

10 (十四烷氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 5)的制备。

- (1) 参照实施例 1 的方法制备得到化合物 B。
 (2) (十四烷氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 5)的合成。



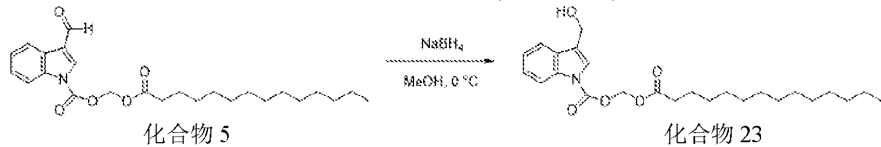
15 0℃下,向溶于氯甲基 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸盐(2) (700 mg, 2.95 mmol) 和肉豆蔻酸(738 mg, 3.24 mmol) 的无水 DMF (8.0 mL) 溶液中加入碘化钠 (442 mg, 2.95 mmol) 和碳酸钾(1.2 g, 8.85 mmol)。室温反应 18 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 显示反应结束。向反应液中加入水 (50 mL), 乙酸乙酯(3×40 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物 (十四烷氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 5) (500 mg, 收率: 39.7%), 黄色油状物。

20 化合物 5 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.22 (m, 2H), 6.30 (s, 2H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53 – 1.37 (m, 2H), 1.27 – 1.17 (m, 12H), 1.11 (s, 8H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

25 以 HPLC 测定该化合物 5 的纯度,按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 99.76%, 214nm 下纯度为 99.69%。

实施例 10

(十四烷氧基) 甲基 3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 23) 的制备。



- 5 将 (十四烷氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 5) (250 mg, 0.58 mmol) 溶于无水甲醇/四氢呋喃 (5 mL/5 mL)中, 降温至 0℃, 加入硼氢化钠 (22 mg, 0.58 mmol)。0℃反应 1 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)检测反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (15 mL), 乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物 (十四烷氧基) 甲基 3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 23) (200 mg, 收率: 80 %), 白色固体。
- 10 化合物 23 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 (dd, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.3, 3.5 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.89 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 4.68 – 4.55 (m, 2H), 2.25 (td, J = 7.2, 3.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.23 (s, 12H), 1.15 (s, 8H), 0.93 – 0.78 (m, 3H)。
- 15 以 HPLC 测定该化合物 23 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 98.71%, 214nm 下纯度为 98.03%。

将上述化合物 23 进行结晶处理, 得到晶型 I 的化合物 23 纯品, 并对此纯品进行了 x 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction)检测, 结果如下表 3 和图 3 所示。

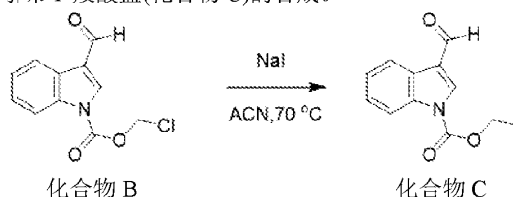
表 3.化合物 23 晶型 I 的 XRPD

序号	2θ	晶面间距 d(Å)	背景信号强度 BG	峰高 Height	相对峰高 Height%	峰面积 Area	相对峰面积 Area%	半峰全宽 FWHM
1	5.240	16.8514	135	97	8.1	558	1.4	0.095
2	6.660	13.2606	97	65	5.4	751	1.9	0.191
3	9.141	9.6662	82	82	6.8	478	1.2	0.097
4	10.226	8.6431	90	117	9.8	1770	4.5	0.251
5	10.595	8.3428	96	1199	100.0	16128	40.8	0.223
6	10.969	8.0595	90	365	30.4	4632	11.7	0.210
7	11.509	7.6822	98	86	7.2	605	1.5	0.116
8	12.098	7.3099	82	59	4.9	595	1.5	0.167
9	12.994	6.8073	75	103	8.6	1384	3.5	0.222
10	13.952	6.3422	73	131	10.9	1701	4.3	0.215
11	15.193	5.8269	81	286	23.9	4763	12.0	0.276
12	16.189	5.4705	81	91	7.6	1364	3.4	0.248
13	17.394	5.0942	82	58	4.8	723	1.8	0.206
14	18.373	4.8248	98	290	24.2	5007	12.7	0.286
15	19.179	4.6238	133	41	3.4	449	1.1	0.181
16	19.926	4.4522	165	275	22.9	4122	10.4	0.248
17	20.571	4.3141	158	216	18.0	3793	9.6	0.291
18	21.196	4.1882	201	1070	89.2	39537	100.0	0.612
19	21.721	4.0882	371	1107	92.3	30846	78.0	0.461
20	22.364	3.9720	462	184	15.3	1003	2.5	0.090
21	23.181	3.8338	356	65	5.4	937	2.4	0.239
22	23.570	3.7714	320	282	23.5	6750	17.1	0.396
23	24.234	3.6697	127	249	20.8	7070	17.9	0.470
24	26.511	3.3594	104	132	11.0	1842	4.7	0.231
25	27.695	3.2183	94	44	3.7	722	1.8	0.272
26	28.776	3.0999	92	63	5.3	601	1.5	0.158

20 实施例 11

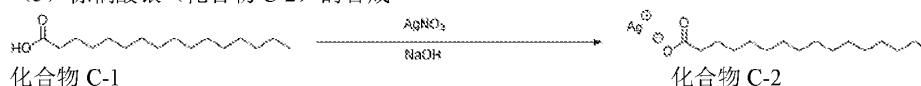
(棕榈酰氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 6)的制备。
(1) 参照实施例 1 的方法制备得到化合物 B。

(2) 碘甲基 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 C)的合成。



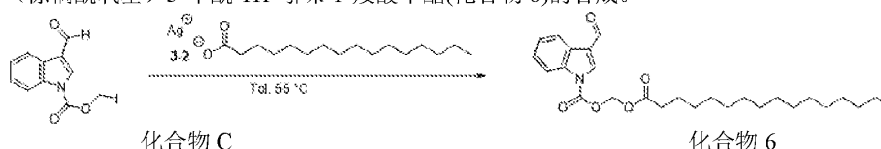
- 5 将氯甲基 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 B) (2.3 g, 9.66 mmol) 和 碘化钠 (4.3 g, 29.2 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 升温到 70°C, 反应 4h, TLC (石油醚/乙酸乙酯=5:1) 显示反应结束。将反应液过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 浓缩得到碘甲基 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 C) (2.4 g, 收率: 77%)。

(3) 棕榈酸银(化合物 C-2)的合成



- 10 将棕榈酸 (C-1) (2 g, 7.8mmol) 溶于氢氧化钠水溶液中 (312mg/40mL) 中, 升温到 80°C, 再加入硝酸银 (1.32g, 7.8mmol), 有白色固体析出, 冷却至室温, 过滤, 用水洗涤滤饼, 烘干得到棕榈酸银(化合物 C-2) (2.5 g, 收率: 89%)

(4) (棕榈酰氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 6)的合成。

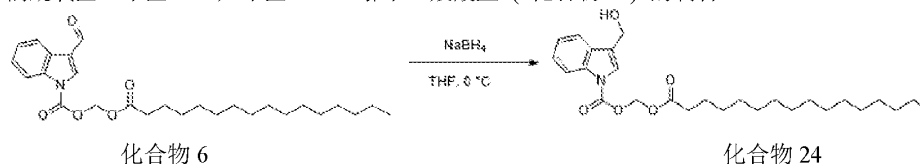


- 15 0°C下, 向溶有碘甲基 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸盐(2) (1.5 g, 4.6 mmol) 和棕榈酸银(2.1 g, 5.1 mmol) 的无水甲苯 (20 mL) 溶液中, 升温到 55°C 反应 4 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 显示反应结束。将反应液过滤, 滤液用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物 (棕榈酰氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 6) (800 mg, 收率: 38%), 白色固体。
- 20 化合物 6 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 (dd, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 7.3, 3.5 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.89 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 4.68 – 4.55 (m, 2H), 2.25 (td, J = 7.2, 3.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.23 (s, 12H), 1.15 (s, 8H), 0.93 – 0.78 (m, 3H)。

- 25 以 HPLC 测定该化合物 6 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 99.03%, 214nm 下纯度为 97.54%。

实施例 12

(棕榈酰氧基) 甲基 3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 24) 的制备。



- 30 将 (棕榈酰氧基) 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸甲酯(化合物 6) (300 mg, 0.65 mmol) 溶于无水四氢呋喃(8 mL) 中, 降温至 0°C, 加入硼氢化钠 (25.8 mg, 0.65 mmol)。0°C 反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 检测反应结束。向反应液中加饱和氯化铵水溶液 (15 mL), 乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物 (棕榈酰氧基) 甲基 3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 24) (150 mg, 收率: 50 %), 白色固体。

- 35 化合物 24 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.16 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 5.5, 1.0 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.25 (d, J = 16.2 Hz, 16H), 1.14 (s, 8H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 24 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 97.66%, 214nm 下纯度

为 98.28%。
将上述化合物 24 进行结晶处理,得到晶型 I 的化合物 24 纯品,并对此纯品进行了 x 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction)检测,结果如下表 4 和图 4 所示。

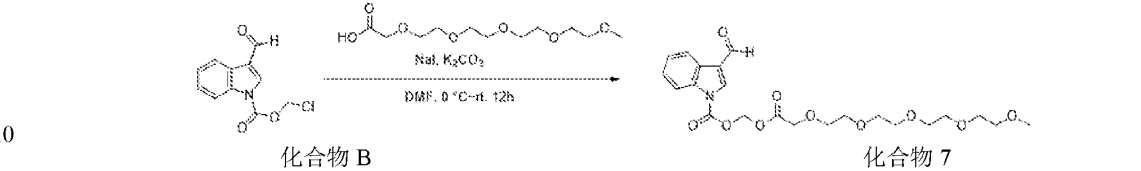
表 4.化合物 24 晶型 I 的 XRPD

序号	2θ	晶面间距 d(Å)	背景信号强度 BG	峰高 Height	相对峰高 Height%	峰面积 Area	相对峰面积 Area%	半峰全宽 FWHM
1	4.365	20.2251	120	655	43.1	10414	48.6	0.263
2	6.642	13.2967	101	440	28.9	5258	24.5	0.198
3	8.881	9.9484	86	1521	100.0	21423	100.0	0.233
4	10.420	8.4826	82	59	3.9	502	2.3	0.141
5	11.106	7.9605	92	176	11.6	2482	11.6	0.234
6	12.176	7.2628	90	158	10.4	1888	8.8	0.198
7	13.362	6.6209	74	198	13.0	3829	17.9	0.320
8	16.131	5.4901	78	48	3.2	348	1.6	0.120
9	17.847	4.9657	85	141	9.3	2921	13.6	0.343
10	19.501	4.5482	110	236	15.5	3547	16.6	0.249
11	20.611	4.3058	158	346	22.7	8858	41.3	0.424
12	20.982	4.2304	147	636	41.8	12277	57.3	0.320
13	22.599	3.9313	154	777	51.1	12114	56.5	0.258
14	24.756	3.5935	116	60	3.9	788	3.7	0.217
15	26.163	3.4033	95	92	6.0	2260	10.5	0.407
16	26.451	3.3668	87	96	6.3	2608	12.2	0.450

5

实施例 13

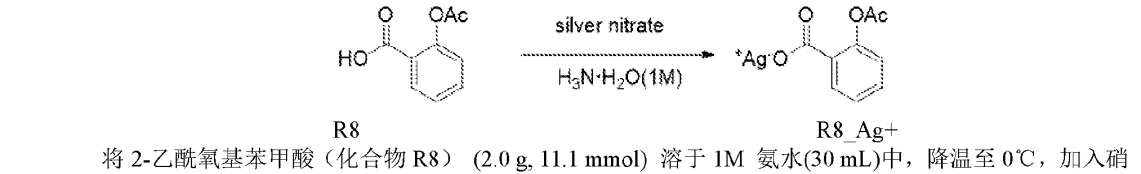
酯化 3-氧代-2,5,8,11,14,17-六氧辛基-3-甲酰基-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 7) 的制备。
(1) 参照实施例 1 的方法制备得到化合物 B。
(2) 酯化 3-氧代-2,5,8,11,14,17-六氧辛基-3-甲酰基-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 7) 的合成。



0℃下,向溶有氯甲基 3-甲酰基-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 B) (1.78 g, 7.5 mmol) 和 2,5,8,11,14-五氧十六烷-16-油酸 (2.0 g, 7.5 mmol) 的无水 DMF (8.0 mL) 溶液中加入碘化钠 (1.1 g, 7.5 mmol) 和碳酸钾(3.1 g, 22.5 mmol)。室温反应 2 小时,TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 显示反应结束。向反应液中加入水 (50 mL),乙酸乙酯(3×40 mL)萃取,合并有机相,用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。过柱机(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物酯化 3-氧代-2,5,8,11,14,17-六氧辛基-3-甲酰基-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 7) (600 mg, 收率: 17.1%),黄色油状物。
化合物 7 的表征数据为: 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.04 (s, 1H), 8.36 – 8.25 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (dq, J = 7.2, 6.0 Hz, 2H), 6.20 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 12H), 3.53 (dd, J = 5.7, 3.5 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H)。
以 HPLC 测定该化合物 7 的纯度,按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 96.07%, 214nm 下纯度为 95.59%。

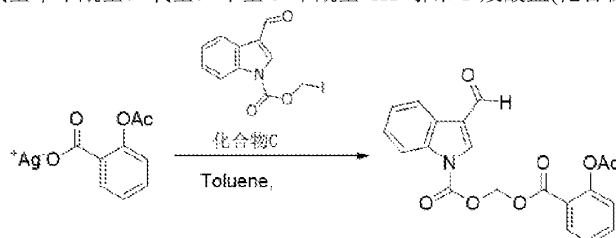
实施例 14

25 ((2-乙酰氧基苯甲酰基) 氧基) 甲基 3-甲酰基-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 8)的制备。
(1) 乙酰氧基苯甲酸银 (R8_Ag+)的合成:



酸银水溶液 (1.89 g, 11.1 mmol, 10 mL)。0℃反应半小时, 大量白色固体析出, 过滤收集白色固体, 用水洗涤滤饼, 将固体干燥, 得到 2-乙酰氧基苯甲酸银 (R8 Ag⁺) (2.5 g, 收率: 78.6%)。

(2) ((2-乙酰氧基苯甲酰基)氧基)甲基 3-甲酰基-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 8)的合成:



5

R8 Ag^+

化合物 8

将 2-乙酰氧基苯甲酸银 (1.25g, 4.35mmol) 和碘甲基 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 C) (1.0g 3.0mmol) 加入到 甲苯 (10mL), 40℃ 反应 4h。LCMS 显示碘甲基 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸盐反应完全。将反应液过滤, 滤液用乙酸乙酯(3×20 mL)和水 (40mL) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物 (2-乙酰氧基苯甲酰基) 氧基) 甲基 3-甲酰基-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 8) (500 mg, 收率: 43.7 %), 淡黄色固体。

化合物8的表征数据为: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.80–7.70 (m, 1H), 7.47 (ddd, $J = 24.6, 16.8, 8.2$ Hz, 3H), 7.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)。

15 以 HPLC 测定该化合物 8 的纯度，按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 95.96%，214nm 下纯度为 95.28%。

将上述化合物 8 进行结晶处理, 得到晶型 I 的化合物 8 纯品, 并对此纯品进行了 x 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction)检测, 结果如下表 5 和图 5 所示。

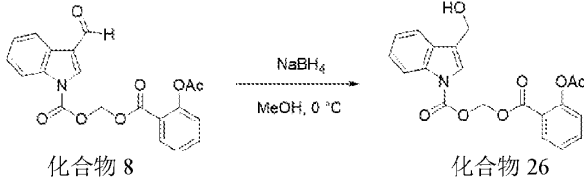
表 5. 化合物 8 晶型 I 的 XRPD

序号	2 θ	晶面间距 d(Å)	背景信号强度 BG	峰高 Height	相对峰高 Height%	峰面积 Area	相对峰面积 Area%	半峰全宽 FWHM
1	5.239	16.8540	129	244	56.2	2748	45.6	0.186
2	6.272	14.0805	101	149	34.3	1178	19.5	0.131
3	9.951	8.8815	60	121	27.9	1395	23.1	0.191
4	11.615	7.6128	57	354	81.6	2935	48.7	0.137
5	12.644	6.9952	58	304	70.0	3232	53.6	0.176
6	12.931	6.8405	61	259	59.7	2449	40.6	0.157
7	14.066	6.2911	64	72	16.6	898	14.9	0.207
8	14.334	6.1740	59	161	37.1	3079	51.1	0.317
9	14.569	6.0750	55	96	22.1	1981	32.9	0.342
10	15.955	5.5500	45	354	81.6	4328	71.8	0.202
11	17.169	5.1605	43	34	7.8	232	3.8	0.113
12	19.345	4.5846	63	273	62.9	3591	59.6	0.218
13	20.062	4.4223	78	72	16.6	816	13.5	0.188
14	20.355	4.3592	72	163	37.6	2148	35.6	0.218
15	21.276	4.1727	58	434	100.0	6029	100.0	0.230
16	23.241	3.8241	61	105	24.2	1471	24.4	0.232
17	23.729	3.7465	56	58	13.4	1077	17.9	0.307
18	24.831	3.5827	91	44	10.1	449	7.4	0.169
19	25.227	3.5274	96	236	54.4	3530	58.6	0.248
20	25.874	3.4406	88	81	18.7	2579	42.8	0.527
21	26.262	3.3906	93	105	24.2	2478	41.1	0.391
22	27.120	3.2853	74	39	9.0	645	10.7	0.274
23	27.622	3.2268	69	109	25.1	2417	40.1	0.367
24	28.399	3.1401	72	58	13.4	447	7.4	0.128

25	29.296	3.0461	55	70	16.1	1395	23.1	0.330
26	39.075	2.3033	41	38	8.8	893	14.8	0.389

实施例 15

((2-乙酰氧基苯甲酰基) 氧基) 甲基 3- (羟甲基) -1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 26) 的制备。



5 将 ((2-乙酰氧基苯甲酰基) 氧基) 甲基 3-甲酰基-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 8) (170 mg, 0.446 mmol) 溶于无水甲醇/四氢呋喃(3 mL/3 mL)中, 降温至 0℃, 加入硼氢化钠 (17 mg, 0.446 mmol)。0℃反应 3 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)检测反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (15 mL), 乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过
10 柱子(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物 ((2-乙酰氧基苯甲酰基) 氧基) 甲基 3- (羟甲基) -1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 26) (110 mg, 收率: 64.7 %), 淡黄色固体。

化合物 26 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.16 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.69 – 4.59 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)。

15 以 HPLC 测定该化合物 26 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 96.35%, 214nm 下纯度为 95.62%。

将上述化合物 26 进行结晶处理, 得到晶型 I 的化合物 26 纯品, 并对此纯品进行了 x 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction)检测, 结果如下表 6 和图 6 所示。

表 6.化合物 26 晶型 I 的 XRPD

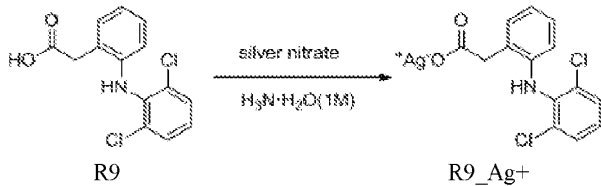
序号	2θ	晶面间距 d(Å)	背景信号强度 BG	峰高 Height	相对峰高 Height%	峰面积 Area	相对峰面积 Area%	半峰全宽 FWHM
1	3.625	24.3558	152	434	19.4	9958	35.9	0.380
2	7.422	11.9013	97	410	18.3	5487	19.8	0.222
3	10.518	8.4040	99	871	38.8	8405	30.3	0.160
4	11.804	7.4908	116	2242	100.0	27763	100.0	0.205
5	13.850	6.3884	140	850	37.9	12733	45.9	0.248
6	14.921	5.9323	130	554	24.7	6840	24.6	0.204
7	16.772	5.2817	90	552	24.6	7894	28.4	0.237
8	19.714	4.4996	137	773	34.5	16334	58.8	0.350
9	21.155	4.1963	199	272	12.1	5021	18.1	0.306
10	21.507	4.1284	193	116	5.2	4958	17.9	0.708
11	22.049	4.0280	226	116	5.2	1215	4.4	0.173
12	23.535	3.7770	191	217	9.7	6232	22.4	0.476
13	25.034	3.5541	196	95	4.2	976	3.5	0.170
14	25.989	3.4256	177	117	5.2	5377	19.4	0.761

20

实施例 16

(2- (2- ((2,6-二氯苯基) 氨基) 苯基) 乙酰氧基) 甲基 3-甲酰基-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 9)的制备。

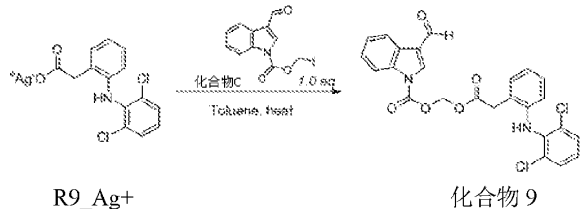
(1) 2- (2- ((2,6-二氯苯基) 氨基) 苯基) 乙酸银 (R9_Ag⁺) 的合成。



25

将 2-(2-((2,6-二氯苯基)氨基)苯基)乙酸(化合物 R9) (3.0 g, 10.1 mmol) 溶于 1M 氨水(30 mL) 中, 降温至 0℃, 加入硝酸银水溶液 (1.7 g, 10.1 mmol, 10 mL)。0℃反应半小时, 大量白色固体析出, 过滤收集白色固体, 用水洗涤滤饼, 将固体干燥, 得到 2-(2-((2,6-二氯苯基)氨基)苯基)乙酸银 (R9_Ag+) (2.9 g, 收率: 71%)。

5 (2)-(2-((2,6-二氯苯基)氨基)苯基)乙酰氧基)甲基 3-甲酰基-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 9)的合成。



将 2-(2-((2,6-二氯苯基)氨基)苯基)乙酸银 (R9_Ag+) (2.2g 5.5mmol) 和碘甲基 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 C) (1.5 g 4.6mmol) 溶于甲苯中 40℃反应 4h, LCMS 显示碘甲基 3-甲酰-1H-吡啶-1-羧酸盐(化合物 C)消失, 将反应液过滤, 滤液用乙酸乙酯(3×20 mL)和水 (40mL) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱子(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1) 纯化得到目标化合物 (2)-(2-((2,6-二氯苯基)氨基)苯基)乙酰氧基)甲基 3-甲酰基-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 9) (500 mg, 收率: 43.7%), 白色固体。

15 化合物 9 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 19.1, 7.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 12.0 Hz, 4H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 17.5, 10.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 9 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 98.7%, 214nm 下纯度为 98.8%。

20 将上述化合物 9 进行结晶处理, 得到晶型 I 的化合物 9 纯品, 并对此纯品进行了 x 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction)检测, 结果如下表 7 和图 7 所示。

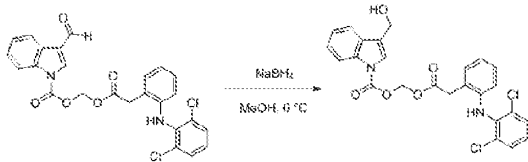
表 7.化合物 9 晶型 I 的 XRPD

序号	2θ	晶面间距 d(Å)	背景信号强度 BG	峰高 Height	相对峰高 Height%	峰面积 Area	相对峰面积 Area%	半峰全宽 FWHM
1	4.946	17.8528	132	186	6.2	1351	5.3	0.12
2	9.897	8.9294	57	92	3.1	870	3.4	0.157
3	10.250	8.6226	56	315	10.5	2401	9.5	0.126
4	12.311	7.1836	54	1320	43.9	9469	37.3	0.119
5	12.681	6.9747	54	400	13.3	3081	12.1	0.128
6	14.885	5.9468	55	1571	52.3	11612	45.8	0.122
7	15.641	5.6608	56	316	10.5	2634	10.4	0.138
8	16.227	5.4579	51	128	4.3	1122	4.4	0.145
9	17.263	5.1324	47	237	7.9	1836	7.2	0.128
10	17.535	5.0536	46	76	2.5	732	2.9	0.159
11	19.208	4.6169	43	443	14.7	4830	19	0.181
12	19.440	4.5624	53	181	6.0	1611	6.3	0.147
13	19.907	4.4563	59	3005	100	25371	100.0	0.140
14	20.260	4.3796	104	251	8.4	3661	14.4	0.242
15	20.725	4.2824	60	330	11.0	3862	15.2	0.194
16	22.231	3.9955	60	224	7.5	1532	6.0	0.113
17	23.354	3.8058	68	743	24.7	6119	24.1	0.136
18	24.314	3.6577	75	153	5.1	1063	4.2	0.115
19	24.818	3.5846	71	359	11.9	8547	33.7	0.394
20	25.111	3.5434	72	477	15.9	8890	35.0	0.309
21	25.383	3.5060	71	137	4.6	2313	9.1	0.280
22	25.871	3.4410	76	155	5.2	945	3.7	0.101
23	26.455	3.3663	70	229	7.6	3115	12.3	0.225

24	27.294	3.2648	77	907	30.2	7985	31.5	0.146
25	27.817	3.2045	80	211	7.0	2136	8.4	0.168
26	28.910	3.0858	80	94	3.1	660	2.6	0.116
27	29.314	3.0442	68	49	1.6	559	2.2	0.189
28	30.075	2.9689	65	241	8.0	2186	8.6	0.150
29	31.093	2.8739	55	57	1.9	439	1.7	0.128
30	31.852	2.8072	53	172	5.7	2833	11.2	0.273
31	32.260	2.7726	51	62	2.1	930	3.7	0.248
32	34.023	2.6328	48	36	1.2	288	1.1	0.132
33	35.003	2.5614	49	118	3.9	2314	9.1	0.325
34	35.239	2.5448	48	88	2.9	1523	6.0	0.287
35	35.530	2.5245	49	64	2.1	1007	4.0	0.261
36	37.008	2.4270	42	48	1.6	627	2.5	0.216
37	37.628	2.3885	48	54	1.8	466	1.8	0.143

实施例 17

(2- (2- ((2,6-二氯苯基) 氨基) 苯基) 乙酰氧基) 甲基 3- (羟甲基) -1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 27) 的制备。



5

化合物 9化合物 27

将 (2- (2- ((2,6-二氯苯基) 氨基) 苯基) 乙酰氧基) 甲基 3-甲酰基-1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 9) (80 mg, 0.16 mmol) 溶于无水四氢呋喃(3 mL)中, 降温至 0℃, 加入硼氢化钠 (6 mg, 0.16 mmol)。0℃反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)检测反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (15 mL), 乙酸乙酯(3×20 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。与 MC20-875-048 合并, 过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~1:1)纯化得到目标化合物 (2- (2- ((2,6-二氯苯基) 氨基) 苯基) 乙酰氧基) 甲基 3- (羟甲基) -1H-吡啶-1-羧酸盐 (化合物 27) (110 mg, 收率: 52 %), 淡黄色固体。

10

化合物 27 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.31 (dt, *J* = 25.2, 6.8 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.10 – 6.95 (m, 2H), 6.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.25 – 6.15 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.15 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.67 – 4.56 (m, 2H), 3.95 (s, 2H)。

15

以 HPLC 测定该化合物 27 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 95.96%, 214nm 下纯度为 95.28%。

将上述化合物 27 进行结晶处理, 得到晶型 I 的化合物 27 纯品, 并对此纯品进行了 x 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction)检测, 结果如下表 8 和图 8 所示。

20

表 8.化合物 27 晶型 I 的 XRPD

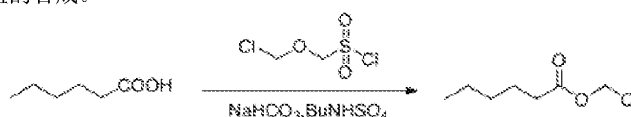
序号	2θ	晶面间距 d(Å)	背景信号强度 BG	峰高 Height	相对峰高 Height%	峰面积 Area	相对峰面积 Area%	半峰全宽 FWHM
1	5.356	16.4848	112	49	5.7	336	6.2	0.114
2	6.529	13.5257	87	328	38.3	2498	46	0.126
3	10.212	8.6549	64	856	100.0	5427	100.0	0.105
4	10.863	8.1376	68	34	4.0	147	2.7	0.072
5	13.168	6.7177	58	568	66.4	4164	76.7	0.121
6	13.380	6.6120	58	138	16.1	2111	38.9	0.253
7	14.766	5.9943	53	128	15.0	1173	21.6	0.152
8	14.986	5.9070	52	250	29.2	1985	36.6	0.131
9	16.321	5.4264	47	119	13.9	1161	21.4	0.162
10	18.443	4.8066	57	30	3.5	189	3.5	0.104
11	19.308	4.5932	76	108	12.6	770	14.2	0.118

12	19.848	4.4695	94	79	9.2	448	8.3	0.094
13	20.164	4.4001	93	183	21.4	1864	34.3	0.169
14	20.609	4.3062	98	290	33.9	3383	62.3	0.193
15	21.391	4.1505	97	228	26.6	1734	32.0	0.126
16	21.843	4.0656	89	128	15.0	1217	22.4	0.157
17	22.181	4.0044	99	83	9.7	388	7.1	0.077
18	22.583	3.9341	86	105	12.3	679	12.5	0.107
19	23.770	3.7402	82	304	35.5	2881	53.1	0.157
20	24.054	3.6966	82	299	34.9	3192	58.8	0.177
21	24.372	3.6491	87	127	14.8	1313	24.2	0.171
22	24.816	3.5849	88	54	6.3	225	4.1	0.069
23	25.249	3.5243	91	80	9.3	1346	24.8	0.279
24	25.676	3.4666	81	48	5.6	453	8.3	0.156
25	26.045	3.4184	88	139	16.2	980	18.1	0.117
26	27.004	3.2991	71	218	25.5	2853	52.6	0.217
27	27.278	3.2667	70	184	21.5	2378	43.8	0.214
28	28.034	3.1802	63	52	6.1	414	7.6	0.132
29	28.868	3.0902	52	37	4.3	484	8.9	0.217
30	29.147	3.0612	50	36	4.2	487	9.0	0.224
31	30.606	2.9186	50	117	13.7	2470	45.5	0.350
32	30.934	2.8883	50	80	9.3	2117	39.0	0.438
33	31.283	2.8569	53	33	3.9	162	3.0	0.081
34	33.354	2.6842	43	52	6.1	526	9.7	0.167
35	36.047	2.4895	51	38	4.4	160	2.9	0.070
36	36.698	2.4468	48	37	4.3	620	11.4	0.277

实施例 18

(3-甲酰-1H-吡啶-1-基)己酸甲酯(化合物 28)的制备。

(1) 氯甲基己酸盐的合成。

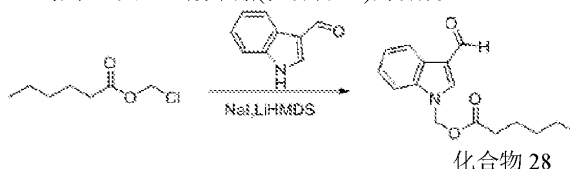


5

将己酸 (1.0 g, 8.62 mmol), 碳酸氢钠 (2.89g, 34.48 mmol), BuNH₄SO₄ (0.29g, 0.862 mmol) 溶于二氯甲烷和水(10 mL/10 mL)的混合体系中, 搅拌 10 分钟后, 降温至 0℃ 逐滴滴加 (氯甲氧基) 甲磺酰氯(1.71 g, 10.34 mmol), 自然升到室温反应 2 小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=5:1) 显示反应结束。将反应液分液, 将水相用二氯甲烷萃取 (30 mL x 3), 有机相用水洗涤 (30 mL x 2) 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~5:1) 纯化得到目标化合物氯甲基己酸盐 (400 mg, 收率: 28.3%), 黄色油状物。

10

(2) (3-甲酰-1H-吡啶-1-基)己酸甲酯(化合物 28)的合成。



化合物 28

将 1H-吡啶-3-甲醛 (176 mg, 1.22 mmol) 溶于四氢呋喃中, 加入碘化钠 (18 mg, 0.122 mmol); 在无水无氧条件、-78℃ 下, 滴加双 (三甲基硅基) 胺基锂 (1.83 mL, 1.83 mmol) -78℃ 反应半小时后, 滴加氯甲基己酸盐 (400 mg, 2.44 mmol) 的四氢呋喃溶液。-78℃ 反应三小时, LCMS (MC20-874-3-P1B) 显示反应结束。向反应液中加入氯化铵水溶液 (10 mL), 加水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取, 合并有机相后饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。PRE-TLC (PE: EA=4:1, R_f=0.4) 纯化得到目标化合物 (3-甲酰-1H-吡啶-1-基)己酸甲酯 (200 mg, 收率: 30.0%), 黄色油状物。

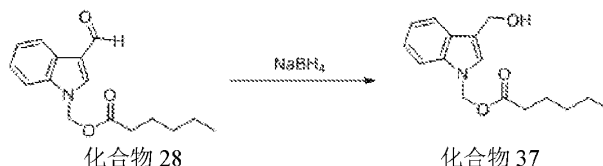
20

化合物 28 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.02 (s, 1H),

8.30 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.31 – 1.11 (m, 4H), 0.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 19

- 5 (3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基) 甲基己酸甲酯 (化合物 37) 的制备。



将 (3-甲酰-1H-吡啶-1-基) 己酸甲酯 (400 mg, 1.47 mmol) 溶于无水甲醇 (6 mL) 中, 降温至 0°C, 加入硼氢化钠 (56 mg, 1.47 mmol)。0°C 反应 0.5 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 检测反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (15 mL), 乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。PRE-TLC (PE: EA=3:1, $R_f=0.25$) 纯化得到目标化合物 (3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基) 甲基己酸甲酯 (化合物 37) (115 mg, 收率: 28.5%), 黄色油状物。

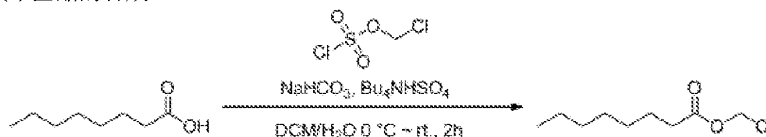
化合物 28 的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 11.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.46 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 2H), 1.23 – 1.09 (m, 4H), 0.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 28 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 97.07%, 214nm 下纯度为 96.37%。

实施例 20

- 20 (3-甲酰-1H-吡啶-1-基) 辛酸甲酯 (化合物 29) 的制备。

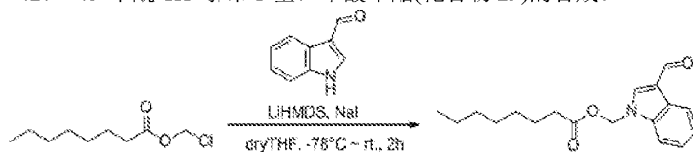
(1) 辛酸氯甲基酯的合成。



将辛酸 (2.0 g, 13.868 mmol), 碳酸氢钠 (4.660 g, 55.473 mmol) 和四丁基硫酸氢铵 (471 mg, 1.387 mmol) 溶于二氯甲烷和水 (32 mL, 1:1) 中, 室温下搅拌 5 分钟, 然后将氯甲基磺酰氯 (2.746 g, 16.642 mmol) 于 0°C 下缓慢加入后于室温下反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=5:1) 显示反应结束。用二氯甲烷 (2×30 mL) 萃取, 合并有机相, 用水 (60 mL) 和饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~80:1) 纯化得到目标化合物辛酸氯甲基酯 (1.827 g, 收率: 68.4%), 为无色油状物。

辛酸氯甲基酯的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.71 (s, 2H), 2.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 2H), 1.36 – 1.22 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

(2) (3-甲酰-1H-吡啶-1-基) 辛酸甲酯 (化合物 29) 的合成。



化合物 29

氩气保护下, 将 1H-吡啶-3-乙醛 (400 mg, 2.755 mmol) 和碘化钠 (83 mg, 0.551 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (6 mL) 中, 降温至 -78°C 逐滴滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (1M, 4.1 mL, 4.132 mmol), -78°C 反应 0.5 小时。然后将辛酸氯甲基酯 (2) (1.061 g, 5.510 mmol) 的四氢呋喃 (6 mL) 溶液滴加到反应液中, -78°C 反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 显示反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取, 合并有机相, 用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~70:1) 纯化得到目标化合物 (3-甲酰-1H-吡啶-1-基) 辛酸甲酯 (化合物 29) (580 mg, 收率: 69.9%), 黄色油。

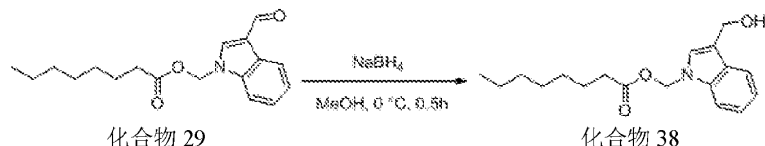
化合物 29 的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (s, 1H), 8.31 (dd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.71 – 1.47 (m,

2H), 1.31 – 1.08 (m, 8H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 29 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 99.06%, 214nm 下纯度为 99.06%。

5 实施例 21

(3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基) 辛酸甲酯(化合物 38)的制备。



将 (3-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 辛酸甲酯(化合物 29) (250 mg, 0.829 mmol) 溶于无水甲醇(3 mL)中, 降温至 0°C, 加入硼氢化钠 (31 mg, 0.829 mmol)。0°C 反应 0.5 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)检测反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL), 乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (60 mL) 和饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品用 prep-TLC (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化得到目标化合物(3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基)辛酸甲酯(化合物 38) (60 mg, 收率: 24.0%), 黄色油状物, 与 MC20-877-017P 和 MC20-877-018P 合并得到目标化合物 (3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基) 辛酸甲酯(化合物 38) (103 mg)。

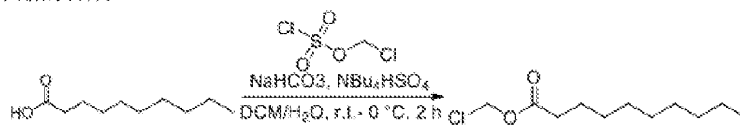
化合物 38 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 2H), 1.17 (d, J = 13.5 Hz, 8H), 0.82 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 38 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 93.04%, 214nm 下纯度为 93.86%。

实施例 22

(3-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 癸酸甲酯(化合物 30) 的制备。

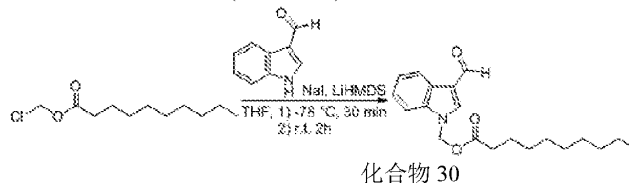
(1) 癸酸氯甲酯的合成。



氩气保护下, 将癸酸 (1.0 g, 5.80 mmol)、碳酸氢钠 (1.95 g, 23.20 mmol) 和四丁基硫酸氢胺 (197 mg, 0.58 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL)和水(10 mL)中, 在室温下搅拌 5 分钟。将反应置于 0°C 冰-水浴中, 逐滴滴加氯磺酸氯甲酯 (1.15 g, 6.96 mmol), 待加料完毕后, 恢复至室温并继续反应 2 小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=20:1)显示反应结束。向反应液中加入水(50 mL), 然后倾倒入分液漏斗中, 分离有机相。水相中加入二氯甲烷(3×50 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (80 mL) 和饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品使用过柱机过柱, 经快速硅胶柱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~100:5)分离纯化得到目标化合物癸酸氯甲酯(1.04 g, 收率: 81.2%), 无色液体。

癸酸氯甲酯的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.71 (s, 2H), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.31 (s, 2H), 1.28 (d, J = 13.6 Hz, 10H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

(2) (3-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 癸酸甲酯(化合物 30)的合成。



-78°C 中, 向 Ar 氛下溶有 3-甲酰基-1H-吡啶 (438 mg, 3.02 mmol) 和碘化钠 (46 mg, 0.30 mmol) 的无水四氢呋喃(15 mL) 搅拌溶液中加入三甲基硅基胺基锂 (4.6 mL, 4.60 mmol, 1M) 溶液, 反应半小时。再缓慢加入癸酸氯甲酯 (1.00 g, 4.56 mmol), 待加料完毕后, 升至室温并继续搅拌反应两小时。通过 LCMS 和 TLC (石油醚/乙酸乙酯=15:2)检测, 显示反应基本结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(50 mL), 乙酸乙酯 (2×40 mL)萃取, 合并有机相, 用饱和硫代硫酸钠溶液(100 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品使用过柱机/快速硅胶柱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~100:15)分离,

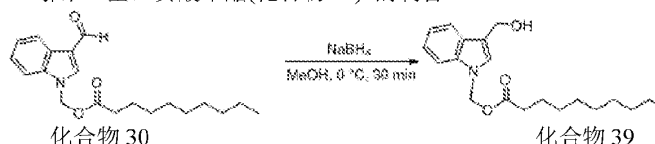
prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯=5:1)制备分离纯化,得到目标化合物(3-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 癸酸甲酯(化合物 30) (660 mg, 收率: 66.3%), 无色油状液体。

化合物 30 的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (s, 1H), 8.31 (dd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.37 (dtd, $J = 14.6, 7.2, 1.3$ Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 11H), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 30 的纯度,按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 96.43%, 214nm 下纯度为 97.83%。

实施例 23

(3- (羟甲基) -1H-吡啶-1-基) 癸酸甲酯(化合物 39) 的制备。



将(3-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 癸酸甲酯(化合物 30) (450 mg, 1.37 mmol) 溶于无水甲醇(8 mL)中,降温至 0°C,加入硼氢化钠 (52 mg, 1.37 mmol)。0°C 反应半小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=5:1)检测反应结束。向反应液中加水(50 mL), 乙酸乙酯(2×25 mL)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品经两次 prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化得到目标化合物 (3- (羟甲基) -1H-吡啶-1-基) 癸酸甲酯(化合物 39) (187 mg, 收率: 41.3%), 淡黄色油状物。

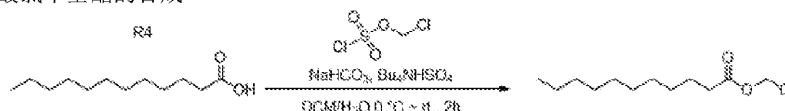
化合物 39 的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 2.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.51 – 1.38 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.16 (s, 10H), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 39 的纯度,按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 94.60%, 214nm 下纯度为 93.91%。

实施例 24

(3-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 十二酸甲酯(化合物 31)的制备。

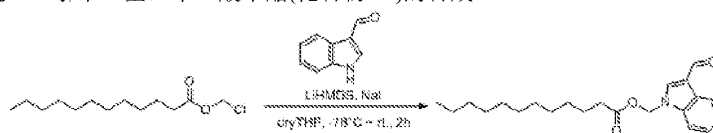
(1) 十二酸氯甲基酯的合成



将十二酸(3.0 g, 14.976 mmol), 碳酸氢钠(5.032 g, 59.904 mmol)和四丁基硫酸氢铵(508 mg, 1.498 mmol) 溶于二氯甲烷和水(40 mL, 1:1)中, 室温下搅拌 5 分钟, 然后将氯甲基磺酰氯(2.965 g, 17.971 mmol) 于 0°C 下缓慢加入后于室温下反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=5:1)显示反应结束。用二氯甲烷(2×40 mL) 萃取, 合并有机相, 用水 (80 mL) 和饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~80:1)纯化得到目标化合物十二酸氯甲基酯(3.490 g, 收率: 93.7%), 无色油状物。

十二酸氯甲基酯的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}+\text{D}_2\text{O}$) δ 5.72 (s, 2H), 2.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.35 – 1.20 (m, 16H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

(2) (3-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 十二酸甲酯(化合物 31)的合成



化合物 31

氮气保护下, 将 1H-吡啶-3-乙醛 (600 mg, 4.133 mmol) 和碘化钠 (62 mg, 0.413 mmol) 溶于无水四氢呋喃(9 mL)中, 降温至 -78°C 逐滴滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(1M, 6.2 mL, 6.200 mmol), -78°C 反应 0.5 小时。然后将十二酸氯甲基酯(2) (2.0 g, 8.267 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液滴加到反应液中, -78°C 反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)显示反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (60 mL) 和饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~70:1)纯化得到目标化合物 (3-甲酰基-1H-吡啶-1-

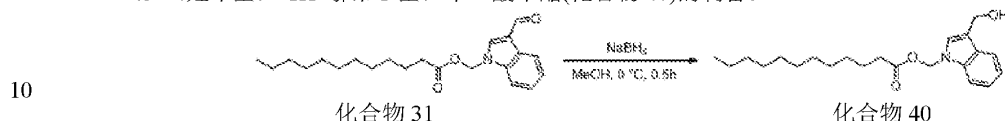
基) 十二酸甲酯(化合物 31) (665 mg, 收率: 45.0%), 淡黄色固体。

化合物 31 的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H), 8.44 – 8.24 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.21 (d, $J = 16.2$ Hz, 16H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

5 以 HPLC 测定该化合物 31 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 99.17%, 214nm 下纯度为 97.86%。

实施例 25

(3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基) 十二酸甲酯(化合物 40)的制备。



将 (3-甲酰-1H-吡啶-1-基) 十二酸甲酯(化合物 31) (250 mg, 0.695 mmol) 溶于无水甲醇(5 mL)中, 降温至 0°C, 加入硼氢化钠 (26 mg, 0.695 mmol)。0°C 反应 0.5 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)检测反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL), 乙酸乙酯(2×20 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (40 mL) 和饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品用 prep-TLC (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化得到目标化合物 (3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基) 十二酸甲酯(化合物 40) (140 mg, 收率: 56.0%), 淡黄色固体。

15 化合物 40 的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.90 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.19 (d, $J = 26.6$ Hz, 16H), 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

20 以 HPLC 测定该化合物 40 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 98.23%, 214nm 下纯度为 97.03%。

实施例 26

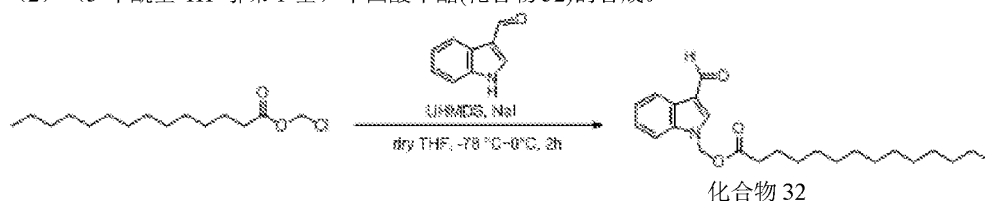
25 (3-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 十四酸甲酯(化合物 32) 的制备。

(1) 十四酸氯甲基酯的合成。

将十四酸(3.0 g, 13.136 mmol), 碳酸氢钠(4.414 g, 52.544 mmol) 和四丁基硫酸氢铵(446 mg, 1.313 mmol) 溶于二氯甲烷和水(40 mL, 1:1)中, 室温下搅拌 5 分钟, 然后将氯甲基磺酰氯(2.6 g, 15.764 mmol)于 0°C 下缓慢加入后于室温下反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)显示反应结束。用二氯甲烷(2×40 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (80 mL) 和饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~80:1)纯化得到目标化合物十四酸氯甲基酯 (3.316 g, 收率: 91.2%), 半透明固体。

30 十四酸氯甲基酯的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.70 (s, 2H), 2.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.78 – 1.51 (m, 2H), 1.37 – 1.23 (m, 20H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

35 (2) (3-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 十四酸甲酯(化合物 32)的合成。



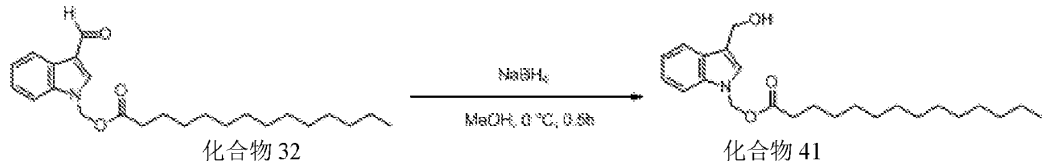
40 氮气保护下, 将 1H-吡啶-3-乙醛 (400 mg, 2.755 mmol) 和碘化钠 (41 mg, 0.275 mmol) 溶于无水四氢呋喃(8 mL)中, 降温至 -78°C 逐滴滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(1M, 4.1 mL, 4.132 mmol), -78°C 反应 1 小时。然后将十四酸氯甲基酯(1.525 g, 5.510 mmol)的四氢呋喃(8 mL)溶液滴加到反应液中, -78°C 反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)显示反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯(2×20 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (60 mL) 和饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~70:1)纯化得到目标化合物 (3-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 十四酸甲酯(化合物 32) (827 mg, 收率: 77.8%), 淡黄色固体。

45 化合物 32 的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.22 (d, $J = 22.3$ Hz, 20H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 32 的纯度,按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 98.67%, 214nm 下纯度为 99.35%。

实施例 27

5 (3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基)十四酸甲酯(化合物 41)的制备。



10 将 (3-甲酰基-1H-吡啶-1-基)十四酸甲酯(化合物 32) (300 mg, 0.778 mmol) 溶于无水甲醇(6 mL)中,降温至 0℃, 加入硼氢化钠 (29.4 mg, 0.778 mmol)。0℃反应 0.5 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)检测反应结束。向反应液中加饱和氯化铵水溶液 (10 mL), 乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (60 mL)和饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品用 prep-TLC (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化得到目标化合物 (3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基)十四酸甲酯(化合物 41) (130 mg, 收率: 43.1%), 淡黄色固体。

15 化合物 41 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.19 (d, J = 32.7 Hz, 20H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 41 的纯度,按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 97.17%, 214nm 下纯度为 96.91%。

20 将上述化合物 41 进行结晶处理,得到晶型 I 的化合物 41 纯品,并对此纯品进行了 x 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction)检测, 结果如下表 9 和图 9 所示。

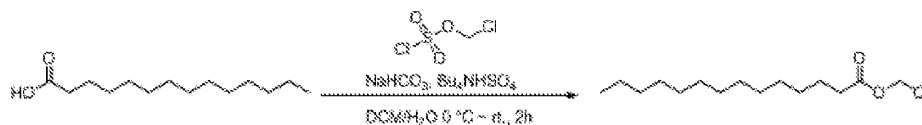
表 9.化合物 41 晶型 I 的 XRPD

序号	2θ	晶面间距 d(Å)	背景信号强度 BG	峰高 Height	相对峰高 Height%	峰面积 Area	相对峰面积 Area%	半峰全宽 FWHM
1	3.136	28.1507	216	2633	100.0	27335	100.0	0.172
2	5.220	16.9145	149	484	18.4	4016	14.7	0.137
3	6.660	13.2618	96	403	15.3	4903	17.9	0.201
4	9.117	9.6916	93	264	10.0	2540	9.3	0.159
5	9.844	8.9773	95	149	5.7	1587	5.8	0.176
6	10.189	8.6746	100	511	19.4	3752	13.7	0.122
7	10.519	8.4034	95	108	4.1	1558	5.7	0.239
8	11.454	7.7192	84	378	14.4	3254	11.9	0.143
9	12.023	7.3551	78	85	3.2	817	3.0	0.159
10	13.349	6.6271	73	55	2.1	793	2.9	0.239
11	14.129	6.2630	73	105	4.0	877	3.2	0.138
12	14.843	5.9633	79	132	5.0	1281	4.7	0.161
13	15.349	5.7680	90	82	3.1	947	3.5	0.191
14	15.879	5.5767	94	56	2.1	949	3.5	0.281
15	16.633	5.3255	88	102	3.9	884	3.2	0.144
16	18.409	4.8155	101	82	3.1	1643	6.0	0.332
17	19.326	4.5891	108	151	5.7	2842	10.4	0.312
18	19.890	4.4601	174	1245	47.3	18560	67.9	0.247
19	20.519	4.3248	224	295	11.2	2659	9.7	0.149
20	21.565	4.1174	251	373	14.2	9491	34.7	0.421
21	22.479	3.9520	265	97	3.7	2039	7.5	0.348
22	23.083	3.8500	234	191	7.3	5592	20.5	0.485
23	23.643	3.7599	222	60	2.3	749	2.7	0.207

实施例 28

(3-甲酰-1H-吡啶-1-基) 棕榈酸甲酯(化合物 33)的制备。

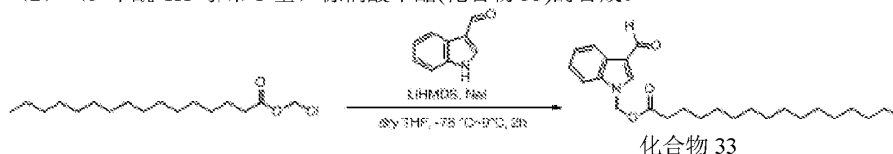
(1) 氯甲基棕榈酸酯的合成。



将棕榈酸(4.0 g, 15.599 mmol), 磷酸氢钠(5.241 g, 62.396 mmol)和四丁基硫酸氢铵(530 mg, 1.560 mmol)溶于二氯甲烷和水(60 mL, 1:1)中, 室温下搅拌 5 分钟, 然后将氯甲基磺酰氯(3.080 g, 18.719 mmol)于 0°C 下缓慢加入后于室温下反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=5:1)显示反应结束。用二氯甲烷(2×50 mL)萃取, 合并有机相, 用水(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~80:1)纯化得到目标化合物氯甲基棕榈酸酯 (3.727 g, 收率: 78.4%), 半透明固体。

氯甲基棕榈酸酯的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.70 (s, 2H), 2.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.72 – 1.54 (m, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 24H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

(2) (3-甲酰-1H-吡啶-1-基) 棕榈酸甲酯(化合物 33)的合成。



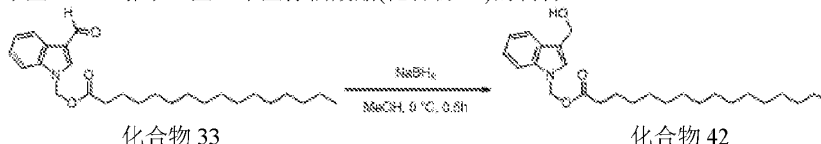
氮气保护下, 将 1H-吡啶-3-乙醛 (400 mg, 2.755 mmol) 和碘化钠 (41 mg, 0.275 mmol) 溶于无水四氢呋喃(8 mL)中, 降温至 -78°C 逐滴滴加双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(1M, 4.1 mL, 4.132 mmol), -78°C 反应 1 小时。然后将氯甲基棕榈酸酯(2) (1.680 g, 5.511 mmol)的四氢呋喃(8 mL)溶液滴加到反应液中, -78°C 反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=5:1)显示反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯(2×40 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (80 mL) 和饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~80:1)纯化得到目标化合物 (3-甲酰-1H-吡啶-1-基) 棕榈酸甲酯(化合物 33) (697 mg, 收率: 61.2%), 白色固体。

化合物 33 的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 13.8, 6.0$ Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.58 (s, 8H), 1.22 (d, $J = 24.3$ Hz, 24H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 31 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 97.69%, 214nm 下纯度为 98.46%。

实施例 29

(3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基) 甲基棕榈酸酯(化合物 42)的制备。



将 (3-甲酰-1H-吡啶-1-基) 棕榈酸甲酯(化合物 33) (300 mg, 0.725 mmol) 溶于无水甲醇(10 mL)和四氢呋喃(5 mL)中, 降温至 0°C, 加入硼氢化钠 (27 mg, 0.725 mmol)。0°C 反应 0.5 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)检测反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL), 乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (60 mL) 和饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得粗品用 prep-TLC (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化得到目标化合物 (3-(羟甲基)-1H-吡啶-1-基) 甲基棕榈酸酯(化合物 42) (250 mg, 收率: 83.0%), 白色固体。

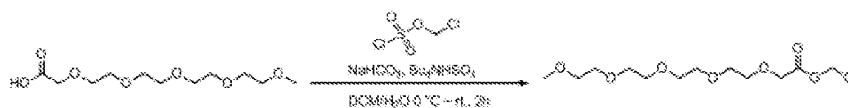
化合物 42 的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.90 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.19 (d, $J = 33.6$ Hz, 24H), 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 42 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 97.87%, 214nm 下纯度为 98.43%。

实施例 30

(3-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 甲基 2,5,8,11,14-五氧代十六烷-16-酸酯(化合物 34)的制备。

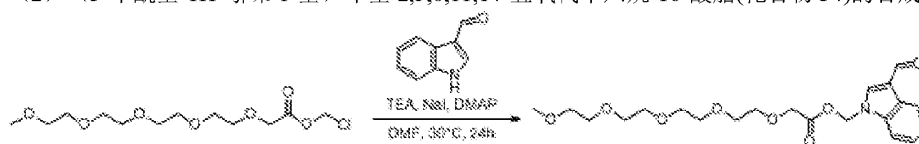
(1) 氯甲基 2,5,8,11,14-五氧代十六烷-16-酸酯的合成。



- 5 将 2,5,8,11,14-五氧十六烷-16-油酸(1.6 g, 6.008 mmol), 碳酸氢钠(2.019g, 24.032 mmol)和四丁基硫酸氢铵(204 mg, 0.600 mmol)溶于二氯甲烷和水(50 ml, 1:1)中, 室温下搅拌 5 分钟, 然后将氯甲基磺酰氯(1.189 g, 7.210mmol)于 0°C下缓慢加入后于室温下反应 2 小时。用二氯甲烷(2×50 mL)萃取, 合并有机相, 用水(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到目标化合物氯甲基 2,5,8,11,14-五氧十六烷-16-酸脂(1.2 g, 粗品), 黄色油状物。

氯甲基 2,5,8,11,14-五氧十六烷-16-酸脂的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.78–3.74 (m, 2H), 3.72–3.65 (m, 12H), 3.55 (dd, $J = 5.6, 3.6$ Hz, 2H), 3.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H)。

(2) (3-甲酰基-1H-吲哚-1-基) 甲基 2,5,8,11,14-五氧代十六烷-16-酸脂(化合物 34)的合成。



10

化合物 34

- 15 将 1H-吲哚-3-乙醛 (503 mg, 3.812 mmol)、碘化钠 (52 mg, 0.347 mmol)、氯甲基 2,5,8,11,14-五氧十六烷-16-酸脂(1.2 g, 3.812 mmol)和三乙胺(1.052 mg, 10.398 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 30°C 反应 12 小时, 后加 4-二甲氨基吡啶(42 mg, 0.347 mmol), 30°C 反应 12 小时, LCMS 显示反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯(2×60mL)萃取, 合并有机相, 用水 (120 mL) 和饱和食盐水 (120mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。制备型高效液相色谱纯化得到目标化合物 (3-甲酰基-1H-吲哚-1-基) 甲基 2,5,8,11,14-五氧代十六烷-16-酸脂(化合物 34) (320 mg, 收率: 21.8%), 黄色固体。

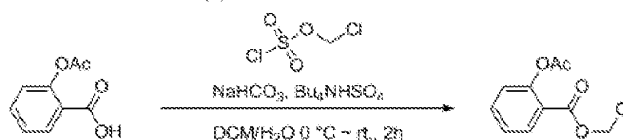
20 化合物 34 的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43–7.32 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.70–3.51 (m, 16H), 3.36 (s, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 34 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 99.32%, 214nm 下纯度为 99.38%。

实施例 31

- 25 (3-甲酰基-1H-吲哚-1-基) 2-乙酰氧基苯甲酸甲酯(化合物 35)的制备。

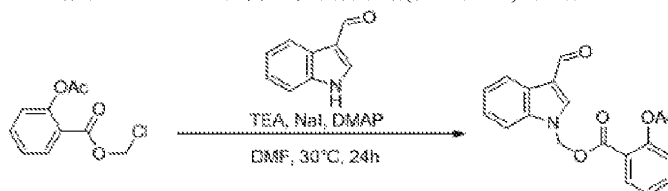
(1) 2.14 2-乙酰氧基苯甲酸氯甲酯(2)的合成。



- 30 将 2-乙酰氧基苯甲酸(3.0 g, 15.599 mmol), 碳酸氢钠(5.595 g, 66.604 mmol)和四丁基硫酸氢铵(565 mg, 1.665 mmol)溶于二氯甲烷和水(40 ml, 1:1)中, 室温下搅拌 5 分钟, 然后将氯甲基磺酰氯(3.297 g, 19.982 mmol)于 0°C下缓慢加入后于室温下反应 2 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=5:1)显示反应结束。用二氯甲烷(2×40 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (80 mL) 和饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。过柱机(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:1~80:1)纯化得到目标化合物 2-乙酰氧基苯甲酸氯甲酯 (3.0 g, 收率: 78.8%), 无色油状物。

35 2-乙酰氧基苯甲酸氯甲酯的表征数据为: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.41–7.29 (m, 1H), 7.22–7.07 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

(2) (3-甲酰基-1H-吲哚-1-基) 2-乙酰氧基苯甲酸甲酯(化合物 35)的合成。



化合物 35

将 1H-吡啶-3-乙醛 (800 mg, 5.511 mmol)、碘化钠 (83 mg, 0.551 mmol)、4-二甲氨基吡啶(67 mg, 0.551 mmol)、2-乙酰氧基苯甲酸氯甲酯(2) (2.520 g, 11.022 mmol)和三乙胺(1.673 mg, 16.533 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(32 mL)中, 30°C 反应 24 小时, TLC (石油醚/乙酸乙酯=1.5:1)显示反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取, 合并有机相, 用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。制备型高效液相色谱纯化得到目标化合物 (3-甲酰基-1H-吡啶-1-基) 2-乙酰氧基苯甲酸甲酯(化合物 35) (233 mg, 收率: 12.4%), 白色固体。

化合物 35 的表征数据为: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.07 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.13 – 7.86 (m, 2H), 7.58 (ddd, J = 7.8, 4.6, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (ddd, J = 15.1, 13.9, 6.9 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。

以 HPLC 测定该化合物 35 的纯度, 按照峰面积归一化法测得 254nm 下纯度为 99.7%, 214nm 下纯度为 99.63%。

将上述化合物 35 进行结晶处理, 得到晶型 I 的化合物 35 纯品, 并对此纯品进行了 x 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction)检测, 结果如下表 10 和图 10 所示。

表 10.化合物 35 晶型 I 的 XRPD

序号	2θ	晶面间距 d(Å)	背景信号强度 BG	峰高 Height	相对峰高 Height%	峰面积 Area	相对峰面积 Area%	半峰全宽 FWHM
1	8.845	9.9890	83	68	0.8	641	0.9	0.156
2	10.833	8.1599	86	1206	13.3	8752	12.0	0.120
3	12.449	7.1044	130	9050	100.0	73025	100.0	0.134
4	13.287	6.6580	144	1792	19.8	10737	14.7	0.099
5	14.125	6.2649	128	206	2.3	1625	2.2	0.131
6	14.748	6.0016	120	3350	37.0	24331	33.3	0.120
7	15.258	5.8022	117	2777	30.7	18465	25.3	0.110
8	16.080	5.5074	103	60	0.7	289	0.4	0.080
9	16.555	5.3505	112	391	4.3	3198	4.4	0.135
10	16.716	5.2991	119	236	2.6	2497	3.4	0.175
11	17.278	5.1280	100	2827	31.2	20245	27.7	0.119
12	17.766	4.9884	111	718	7.9	6056	8.3	0.140
13	18.430	4.8102	95	95	1.0	468	0.6	0.082
14	19.813	4.4773	84	490	5.4	5881	8.1	0.199
15	20.084	4.4174	83	165	1.8	2021	2.8	0.203
16	21.839	4.0663	141	2409	26.6	23426	32.1	0.161
17	22.715	3.9114	181	1664	18.4	13678	18.7	0.136
18	23.512	3.7807	203	4802	53.1	46107	63.1	0.159
19	23.963	3.7105	169	1427	15.8	12233	16.8	0.142
20	24.390	3.6464	174	116	1.3	1651	2.3	0.236
21	25.342	3.5116	132	251	2.8	2119	2.9	0.140
22	25.556	3.4827	132	882	9.7	7362	10.1	0.138
23	25.890	3.4385	171	626	6.9	5530	7.6	0.146
24	26.200	3.3986	181	751	8.3	8784	12.0	0.194
25	26.869	3.3154	200	312	3.4	1976	2.7	0.105
26	27.431	3.2488	183	1476	16.3	12428	17.0	0.139
27	27.821	3.2041	169	732	8.1	5909	8.1	0.134
28	28.211	3.1607	172	302	3.3	1967	2.7	0.108
29	28.928	3.0840	145	698	7.7	7376	10.1	0.175
30	29.126	3.0635	148	574	6.3	6748	9.2	0.195
31	29.651	3.0104	129	519	5.7	7765	10.6	0.248
32	30.142	2.9625	128	156	1.7	1139	1.6	0.121
33	30.551	2.9237	118	152	1.7	1013	1.4	0.110
34	30.875	2.8937	116	192	2.1	1700	2.3	0.147
35	31.289	2.8564	118	121	1.3	1108	1.5	0.152

36	31.697	2.8205	120	335	3.7	4046	5.5	0.200
37	32.458	2.7561	126	91	1.0	488	0.7	0.089
38	32.756	2.7317	126	49	0.5	244	0.3	0.082
39	33.661	2.6603	118	112	1.2	1379	1.9	0.204
40	33.962	2.6375	107	104	1.1	1639	2.2	0.261
41	34.888	2.5695	91	523	5.8	4703	6.4	0.149
42	36.364	2.4686	87	102	1.1	1401	1.9	0.227
43	37.402	2.4024	87	168	1.9	2601	3.6	0.256
44	38.045	2.3633	88	94	1.0	1685	2.3	0.297

实施例 32

取上述实施例制备得到化合物进行活性测试。

1、方法。

5 运用卡泊三醇（MC903）诱导的耳部 AD 样症状的小鼠模型，考察这些化合物对于 AD 的治疗活性。
参照公开号为 CN110368385A 的专利文件，制备 MC903（卡泊三醇）小鼠模型，对 BALB/c 小鼠模型双耳连续 11 天涂抹，双耳各涂抹 MC903 或 MC903 加 IAId 或实施例制备得到化合物，在实验终末测定血清总 IgE 水平、耳廓厚度以及较实验初始时的体重变化。由于测试药物数量较多，分两批次对药物疗效进行评估。

10 2、结果

结果中所示数据为 5 个独立重复试验的平均值±SD。使用秩和检验（Mann-Whitney test）方法与仅施用 MC903 的处理组（MC903+EtOH 组）小鼠相应指标的差异进行显著性分析，其中：*指 P<0.05；**指 P<0.01；***指 P<0.001。

2.1 第一批次实验。

15 本批次实验中，造模药物 MC903 用量为 6.9nmol/（天·只），本批次编号为 1，2，3，6，7，19，20，28，29，30，34，37，38 及 39 的化合物实验结果如图 11-13 所示。

其中，图 11 为给予不同药物后小鼠血清总 IgE 水平，图 12 为给予不同药物后小鼠耳廓厚度，图 13 为给予不同药物后小鼠较实验初始时的体重变化，图 14 为给予不同药物后代表性小鼠耳廓照片，图 15 为给予不同药物后代表性小鼠耳部组织 HE 染色图。EtOH 组为仅给予乙醇的空白对照组，MC903+EtOH 组
20 为给予卡泊三醇和乙醇的模型对照组，余下均为给予 MC903 造模后再分别给予不同活性药物组，IAId（吡啶-3-甲醛）组为 IAId 给药组，I3C（吡啶-3-甲醇）组为 I3C 给药组，其余 compound 组分别对应给予相应化合物组。

从图中可以看出，模型对照组（MC903+EtOH）与空白对照组（EtOH）相比，小鼠血清总 IgE 水平、耳廓厚度以及较实验初始时的体重变化均有显著差异（P<0.001），说明造模成功。IAId 组和 I3C 组均有
25 明显的降低小鼠血清总 IgE 水平和耳廓厚度的作用（P<0.05 或 P<0.01）；所有化合物在小鼠血清总 IgE、耳廓厚度或体重变化中均具有积极作用。其中，在降低小鼠血清总 IgE 方面，化合物 1，2，29，30，34，37，38 和 39 与模型组相比具有统计学上的显著差异，化合物 30 和 38 在降低小鼠血清总 IgE 方面效果尤为优异；在降低小鼠耳廓厚度方面，化合物 1，19，20，29，30，34，39 与模型组相比具有统计学上的显著差异，特别是化合物 29 和 30 在降低小鼠耳廓厚度方面具有优异效果。结合小鼠耳廓炎症情况与组织
30 HE 染色分析结果，化合物 29、30、38 对小鼠耳部 AD 样症状具有明显的治疗效果。

2.2 第二批次实验。

由于在第一批次药物测试中发现小鼠生存状态受造模药物 MC903 的影响较大，表现为体重的显著下降（图 13），故在第二批次药物测试中降低 MC903 用量为 5nmol/（天·只），并缩短测试周期至 9 天；最终，与预期一致地，明显改善了小鼠的生存状态（图 18）。

35 本批次编号为 30，38，4，5，9，21，22，23，24，26，27，31，32，33，35，40，41，42，8，29 的化合物实验结果如图 16-20 所示。

其中，图 16 为给予不同药物后小鼠血清总 IgE 水平，图 17 为给予不同药物后小鼠耳廓厚度，图 18 为给予不同药物后小鼠较实验初始时的体重变化，图 19 为给予不同药物后代表性小鼠耳廓照片，图 20 为给予不同药物后代表性小鼠耳部组织 HE 染色图。EtOH 组为仅给予乙醇的空白对照组，MC903+EtOH 组
40 为给予卡泊三醇和乙醇的模型对照组，余下均为给予 MC903 造模后再分别给予不同活性药物组，IAId（吡啶-3-甲醛）组为 IAId 给药，I3C（吡啶-3-甲醇）组为 IAId 给药，其余 compound 组分别对应给予相应化合物组。

从图中可以看出，模型对照组（MC903+EtOH）与空白对照组（EtOH）相比，小鼠血清总 IgE 水平、耳廓厚度以及较实验初始时的体重变化均有显著差异（P<0.01 或 P<0.001），说明造模成功。在降低小鼠

血清总 IgE 方面，化合物 30，38，4，9，22，23，24，26，27，33，35，41，8 与模型组相比具有统计学上的显著差异，特别是化合物 30、4、9、22、35 在降低小鼠血清总 IgE 方面具有优异效果；在降低小鼠耳廓厚度方面，化合物 30，38，4，9，27，8，29 与模型组相比具有统计学上的显著差异，特别是化合物 9 在降低小鼠耳廓厚度方面具有优异效果。结合小鼠耳廓炎症情况与组织 HE 染色分析结果，并综合多次试验和测试指标，筛选出对小鼠耳部 AD 样症状具有治疗效果的药物，其编号分别为 4，9，29，30，38，22，35。

实施例 33

AD 样症状治疗最佳效应浓度实验。

1、方法。
选取上述筛选得到对小鼠耳部 AD 样症状具有治疗效果的药物，进一步摸索最佳作用剂量。
参照实施例 32 中动物模型实验方法，按照下表所示组别和剂量给药，通过比较与仅施用 MC903 的处理组小鼠在耳廓厚度、血清总 IgE 水平、体重下降幅度等方面的差异，探索 AD 样症状治疗最佳效应浓度。

表 11. 组别和剂量给药

组别	处理方式及剂量
#1	EtOH（空白）
#2	MC903+EtOH（造模）
#3	MC903+IAId（10μg/ml）
#4	MC903+IAId（100μg/ml）
#5	MC903+IAId（1000μg/ml）
#6	MC903+I3C（10μg/ml）
#7	MC903+I3C（100μg/ml）
#8	MC903+I3C（1000μg/ml）
#9	MC903+化合物 4（10μg/ml）
#10	MC903+化合物 4（1000μg/ml）
#11	MC903+化合物 9（10μg/ml）
#12	MC903+化合物 9（100μg/ml）
#13	MC903+化合物 9（1000μg/ml）
#14	MC903+化合物 22（10μg/ml）
#15	MC903+化合物 22（1000μg/ml）
#16	MC903+化合物 35（10μg/ml）
#17	MC903+化合物 35（100μg/ml）
#18	MC903+化合物 35（1000μg/ml）
#19	MC903+化合物 29（10μg/ml）
#20	MC903+化合物 29（100μg/ml）
#21	MC903+化合物 29（1000μg/ml）
#22	MC903+化合物 30（10μg/ml）
#23	MC903+化合物 30（100μg/ml）
#24	MC903+化合物 30（1000μg/ml）
#25	MC903+化合物 38（10μg/ml）
#26	MC903+化合物 38（100μg/ml）
#27	MC903+化合物 38（1000μg/ml）

注：以上给药方式均为外用涂抹。

2、结果。

结果如图 21-30 所示。其中图 21-23 为各组小鼠血清总 IgE 水平，图 24-26 为各组小鼠耳廓厚度水平，图 27-29 为各组小鼠体重下降幅度，图 30 为代表性小鼠耳廓照片。
通过比较与仅施用 MC903 的处理组小鼠在耳廓厚度、血清总 IgE 水平、体重下降幅度等方面的差异显著性，发现编号为 9 号的化合物在各测试浓度下均对鼠耳 AD 症状表现出显著的治疗效果；化合物 4,9,29,30,38,22,35 等化合物对系统性炎症有较佳的抑制作用,表现为较低水平的血清总 IgE 以及对鼠耳 AD 症状的改善，特别是化合物 4，30，38，对系统性炎症具有优异的抑制作用。

实施例 34

本实施例提供一种外用乳膏制剂。

1、基质处方

	硬脂酸	120g
5	单硬脂酸甘油酯	35g
	液状石蜡	60g
	白凡士林	10g
	羊毛脂	50g
	三乙醇胺	4g
10	蒸馏水	加至 1000.0g

2、制法

2.1 基质制备。

取硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、液状石蜡、白凡士林和羊毛脂为油相，置蒸发皿中，于水浴上加热至 80℃ 左右混合熔化。另将三乙醇胺和蒸馏水置烧杯中，于水浴上亦加热至 80℃ 左右。在等温下将水相缓缓倒入油相中，并于水浴上不断搅拌至呈乳白色半固体状，再在室温下搅拌至近冷凝，得基质。

2.2 乳膏制备。

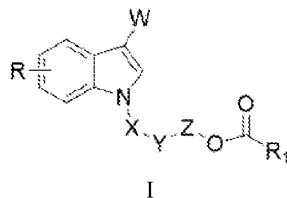
向上述基质中加入预定量的活性成分（各化合物）或者将各化合物溶解后再加入基质中搅拌，边加边搅拌，使之均匀分散在基质中，可得不同浓度的乳膏。

以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合，为使描述简洁，未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述，然而，只要这些技术特征的组合不存在矛盾，都应当认为是本说明书记载的范围。

以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本发明的保护范围。因此，发明专利的保护范围应以所附权利要求要求为准。

权 利 要 求 书

1、式 I 的化合物：



5 其中，

W 选自：COR₂，CR₃R₄OR₅；

X 选自：CO，CR₃R₄ 或没有；

Y 选自：O 或没有；

Z 选自：CR₃R₄ 或没有；

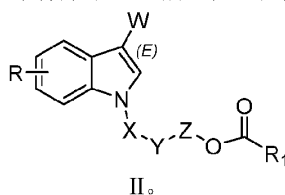
10 R₁ 选自：C1-20 烷基以及取代烷基，C1-20 烯基以及取代烷基，芳基以及取代芳基，杂芳基，芳基，杂芳基取代烷基和氧烷基；

R 选自：H，D，C1-6 烷基以及取代烷基，C1-6 烯基以及取代烷基，芳基以及取代芳基，杂芳基，卤素，OR₅，NR₆R₇，CO₂R₇，CONR₆R₇，OCOR₈，NHCOR₈，NHCO₂R₈，CN；

15 R₂，R₃，R₄，R₆，R₇，R₈ 独立地任选自：H，D，C1-6 烷基以及取代烷基，C1-6 烯基以及取代烷基，芳基以及取代芳基，杂芳基；

R₅ 选自：H，D，COR₁。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物构型如式 II 所示：



20

3、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于，

W 选自：COR₂，CR₃R₄OR₅；

X 选自：CO 或没有；

25 Y 选自：O 或没有；

Z 选自：CR₃R₄ 或没有；

R₁ 选自：C1-20 烷基以及取代烷基，芳基以及取代芳基和氧烷基；

R 选自：H；

R₂，R₃，R₄，R₅ 选自：H。

30

4、根据权利要求 3 所述的化合物，其特征在于，R₁ 选自：C5-15 烷基以及取代烷基，乙酰氧基取代芳基，(2,6-二氯苯基)氨基取代芳基和五氧代十五烷基。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于，

35 W 选自：COH，CH₂OH；

X-Y-Z 选自：COOCH₂，CH₂；

R₁ 选自：C7-C15 烷基，乙酰氧基取代芳基，(2,6-二氯苯基)氨基取代芳基和五氧代十五烷基；

R 选自：H。

40

6、根据权利要求 5 所述的化合物，其特征在于，

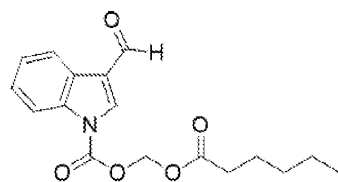
W 选自：COH；

X-Y-Z 选自：CH₂；

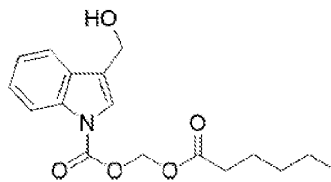
R₁ 选自：C7-C15 烷基，乙酰氧基取代芳基，(2,6-二氯苯基)氨基取代芳基和五氧代十五烷基；

R 选自: H。

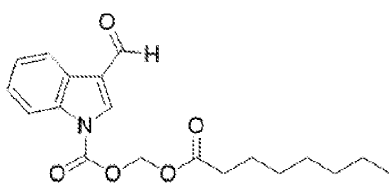
7、根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，选自如下化合物：



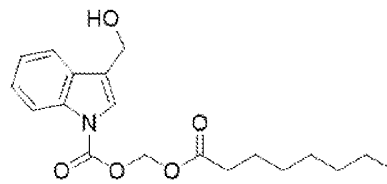
化合物 1



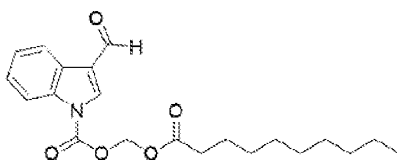
化合物 19



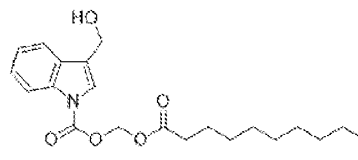
化合物 2



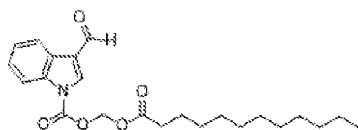
化合物 20



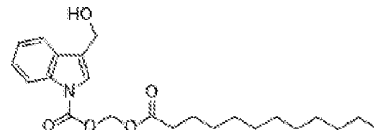
化合物 3



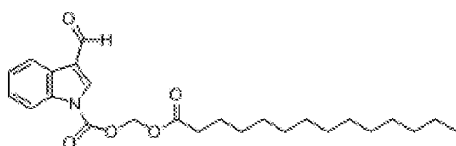
化合物 21



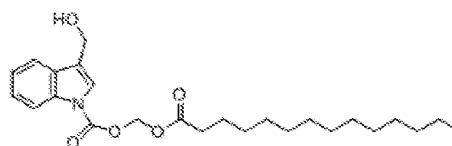
化合物 4



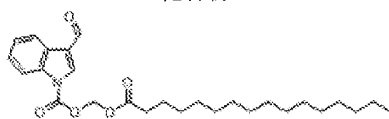
化合物 22



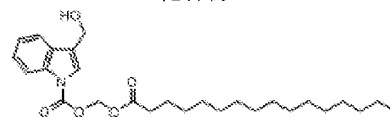
化合物 5



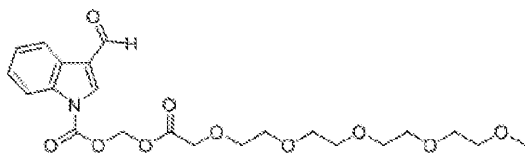
化合物 23



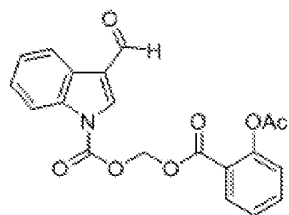
化合物 6



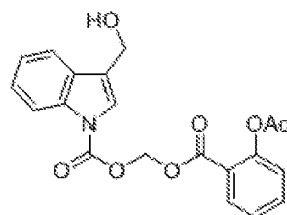
化合物 24



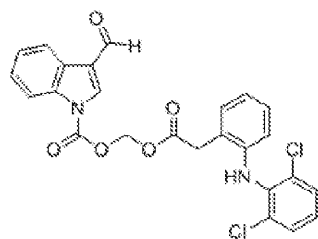
化合物 7



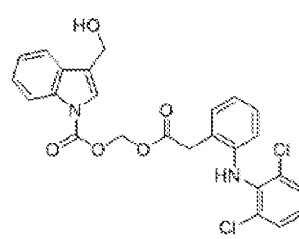
化合物 8



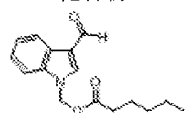
化合物 26



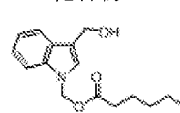
化合物 9



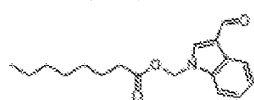
化合物 27



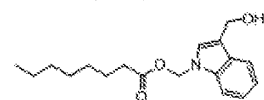
化合物 28



化合物 37



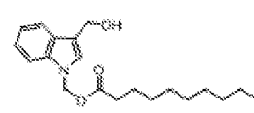
化合物 29



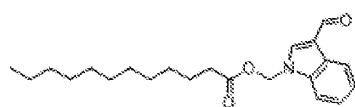
化合物 38



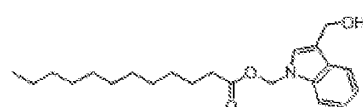
化合物 30



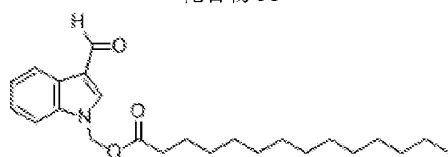
化合物 39



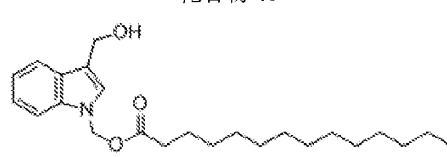
化合物 31



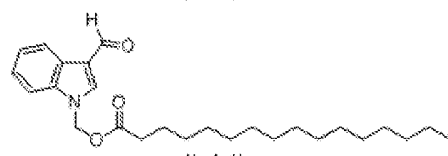
化合物 40



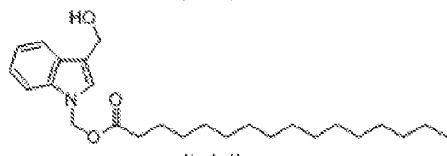
化合物 32



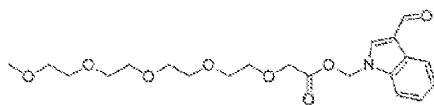
化合物 41



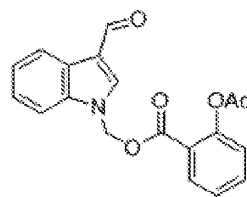
化合物 33



化合物 42



化合物 34



化合物 35。

8、根据权利要求 7 所述的化合物，其特征在于，

化合物 4 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：4.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、7.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；

5 化合物 8 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：5.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；

化合物 9 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：12.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、27.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；

10 化合物 22 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：3.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、5.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、6.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、10.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；

化合物 23 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：10.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；

化合物 24 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：4.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、6.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、8.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；

15 化合物 26 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：3.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、10.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；

化合物 27 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：6.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、10.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；

20 化合物 35 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：12.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ ；

化合物 41 使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱在以下位置具有特征峰：3.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、5.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、6.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、10.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

9、一种药物组合物，其特征在于，包括权利要求 1-8 任一项所述的化合物，以及药学上可接受的辅料。

25

10、根据权利要求 9 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的剂型为片剂、分散剂、酏剂、凝胶剂、胶囊剂、喷雾剂、栓剂、颗粒剂、口服液体剂型、颗粒剂。

11、根据权利要求 9 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的剂型为外用制剂。

30

12、权利要求 1-8 任一项所述的化合物在制备用于治疗皮炎和/或免疫系统疾病的药物中的应用。

13、根据权利要求 12 所述的应用，其特征在于：所述药物用于治疗特应性皮炎和/或哮喘。

35