

氧代吡啶类化合物的新型制备方法及其关键中间体和应用

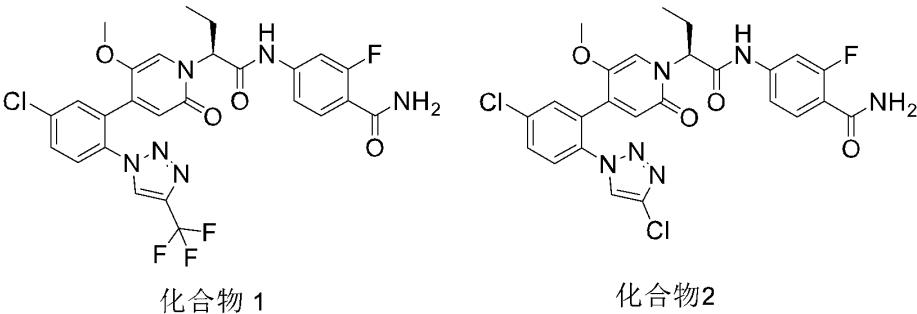
技术领域

本发明属于药物化学及其制备领域，具体涉及到一种氧代吡啶类化合物的新型制备方法及其关键中间体和应用。

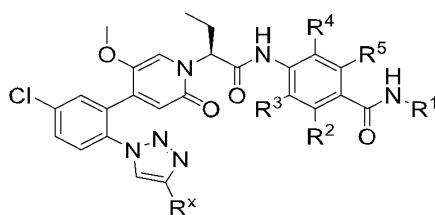
背景技术

血栓栓塞病是人类和动物在存活期间，由血管内形成的异常血凝块造成的疾病。凝血因子 XI(FXI)是维持内源性途径所必需的一种血浆丝氨酸蛋白酶原，激活后生成活化的凝血因子 XIa(FXIa)，在凝血级联反应放大过程中发挥关键作用。在凝血级联反应中，凝血酶可反馈激活 FXI，活化的 FXIa 又促使凝血酶的大量产生，从而使凝血级联反应放大。因此，针对 FXIa 靶点的药物可阻断内源性途径并抑制凝血级联反应的放大，从而具有抗血栓形成的作用。近年来研究表明，相比直接的 FXa 抑制剂，抑制 FXIa 可能会出血风险更小，是抗栓防治的新靶点。其中，拜耳制药的 BAY-2433334 抗凝血药物因出血少引起了本领域的热烈关注。

关于 BAY-2433334 抗凝血药物，拜耳制药的化合物专利 CN108026072B 重点披露了两个氧代吡啶类化合物，分别如下：



该类分子结构复杂，合成难度大，且异构体不容易拆分，放大生产极具挑战。成都施贝康进行了大量结构改造和工艺研究，旨在提供效果更好、更适合工业化放大生产的品种。尤其在如下式 (I) 所示的抗凝血衍生药物的制备研究过程中发现，采用拜耳制药的化合物专利及其工艺专利方法均难以获得高收率和高纯度原料药。



(I)

R_x选自氟、氯或三氟甲基；

R₁选自烷基或氘代烷基；

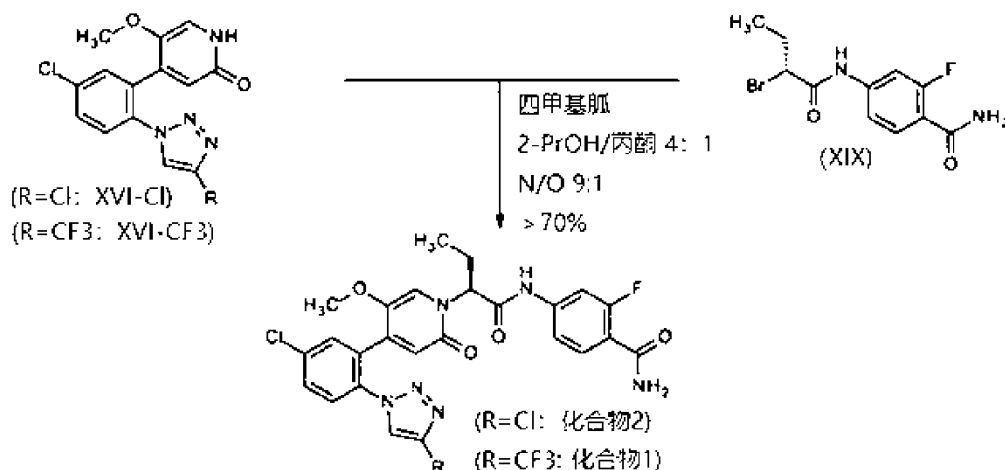
R₂、R₃、R₄、R₅独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基。

专利 WO 2014/154794 和 WO 2017/005725 披露了该类化合物的合成以 2,5-二甲氧基吡啶为起始原料，采用线性合成策略经九步合成目标化合物，不仅路线冗长，而且容易高外消旋化，总收率低，其中粗品合成步收率仅为 70%，需要繁琐的后处理和纯化程序，

5 并通过 HPLC 或手性超临界流体色谱法 (SFC) 分离异构体，耗时且昂贵，不适用工业化放大生产。

专利 CN 111770917 A 中公开了聚合式合成策略，粗品合成步如下图所示，分别合成关键中间体式 (XVI-CF₃) / (XVI-Cl) 化合物和式 (XIX) 化合物后，经缩合反应生成化合物 1/化合物 2 的粗品。总反应经历六步，最长四步，缩短了反应周期，并重点优

10 化了粗品合成步的对映选择性和 N/O-烷基化选择性，缩合物在过滤和蒸发溶剂后以 85%ee 至 93%ee 的高 ee-值获得非晶形式的化合物 1/化合物 2 粗品，此外，以 9:1 至 10:1 的 N-烷基化:O-烷基化的比率获得优于不想要的 O-烷基化的优选的 N-烷基化。



虽然该专利的聚合式合成路线整体优于线性合成策略，但是其粗品合成的缩合步仍存在很大局限，如：(1) 转化率低，化合物 1、化合物 2 的粗品合成的缩合步收率分别

15 仅为 70%、75%，替代性方法收率低至 61% (说明书第 0095~0097 段)，六个步骤的总

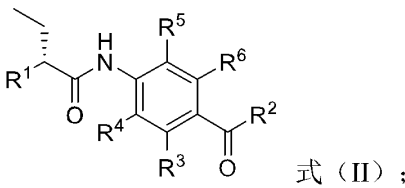
收率仅为 20%~25%（说明书第 0054 段）；（2）异构体占比较大，虽然粗品 ee 值优化至了 85%~93%，但仍存在 7%~15%的异构体杂质，并需再经过有机溶剂纯化才能获得 >99%ee 值的提纯粗品，再通过结晶工艺获得目标晶体；（3）N/O-烷基化选择性不佳，虽然粗品 N-烷基化：O-烷基化的比率达到到了（9~10）：1，但仍存在 10%左右的不理想的 O/N 转换率，不仅导致转化率低，而且产生较多 O-烷基化杂质，加重后续纯化难度和产品质量控制风险。

因此，如何提高氧代吡啶类化合物的抗凝血产品质量、降低杂质控制风险，提高产品转化率和纯度，缩短生产周期，降低成本，更适用于工业化放大生产，是目前该领域亟待解决的技术难题。

10 发明内容

为了解决现有技术存在的技术问题，本发明公开了一种用于氧代吡啶类化合物的新型制备方法及其关键中间体和应用。

一方面，本发明提供了一种如式（II）所示的中间体或其药学上可接受的盐：



15 式（II）中：

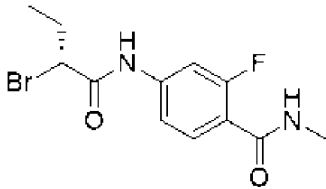
R¹ 选自 TsO-、X、R⁷O-；Ts 为对甲苯磺酰基，X 选自 F、Cl、Br 或 I；

R² 选自-NHR⁸、-OC(CH₃)₃；

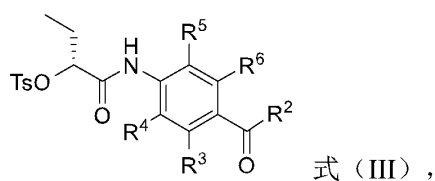
R³、R⁴、R⁵、R⁶ 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基；

R⁷ 选自三氟甲磺酰基、甲磺酰基、对硝基苯甲磺酰基或苯磺酰基；

20 R⁸ 选自氢、烷基或环烷基；



进一步地，所述中间体具有式（III）、式（IV）或式（V）所示的结构：

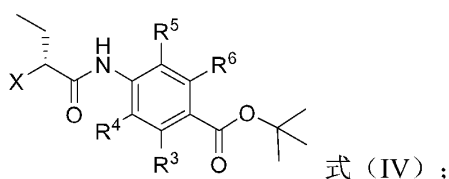


式 (III) 中,

Ts 为对甲苯磺酰基;

R^2 选自 $-NHR^8$, R^8 选自氢、烷基或环烷基;

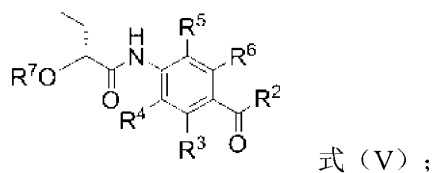
5 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;



式 (IV) 中:

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;

X 选自 F、Cl、Br 或 I;



10

式 (V) 中:

R^2 选自 NHR^8 , R^8 选自氢、烷基或环烷基;

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;

R^7 选自三氟甲磺酰基、甲磺酰基、对硝基苯甲磺酰基或苯磺酰基。

15 进一步地, 式 (III) 所示的中间体或其药学上可接受的盐中:

所述 R^2 选自 $-NHR^8$, R^8 选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基或叔丁基;

和/或 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基、乙氧基或三氟甲基。

进一步地, 上述式 (IV) 所示的中间体或其药学上可接受的盐中:

和/或 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基、乙氧基或三氟甲基。

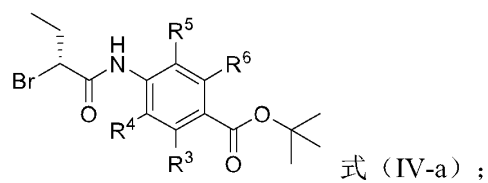
20 进一步地, 式 (V) 所示的中间体或其药学上可接受的盐中:

R^8 选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基或叔丁基;

和/或 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基、乙氧基或三氟甲基。

进一步地, 上述式 (IV) 所示的中间体或其药学上可接受的盐中, 所述式 (IV) 中

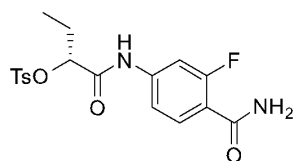
中间体包括式 (IV-a) 所示的结构:



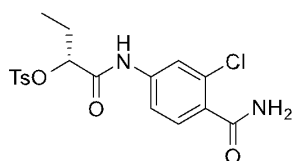
式 (IV-a) 中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 的定义同上述相应定义。

进一步地, 上述任一中间体的结构中的氢可被至少 1 个氘取代。

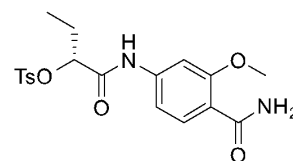
5 进一步地, 所述中间体选自如下化合物:



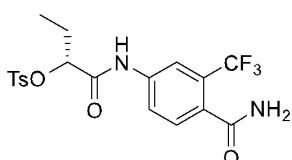
化合物III-1



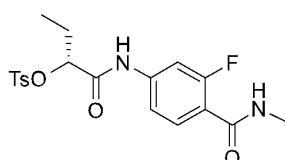
化合物III-2



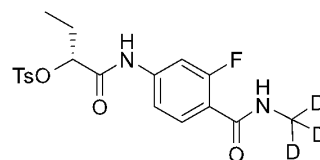
化合物III-3



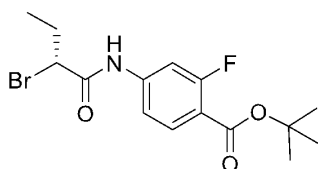
化合物III-4



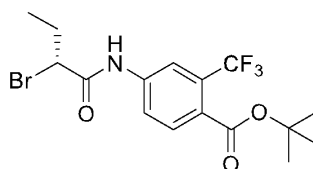
化合物III-5



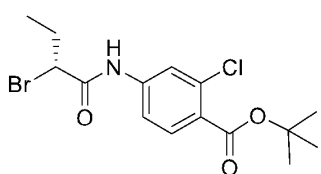
化合物III-6



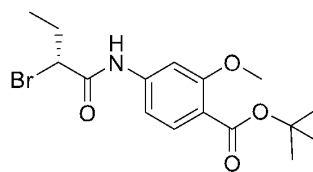
化合物IV-1



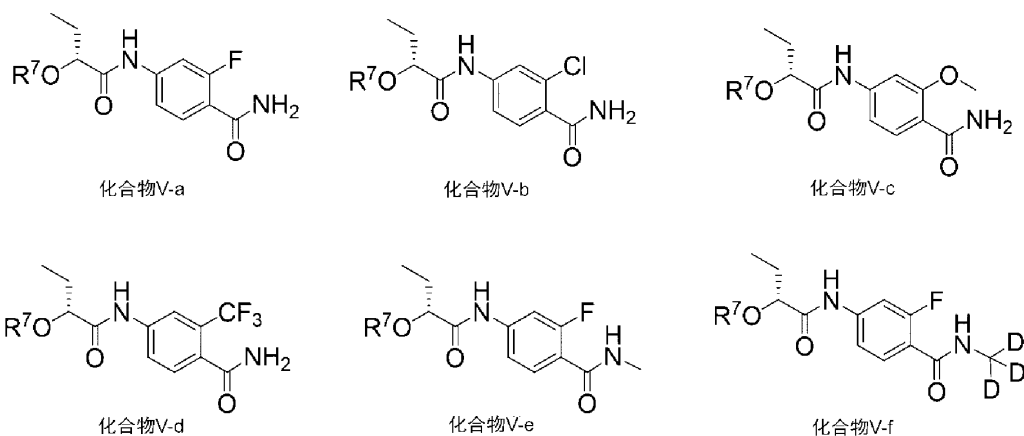
化合物IV-2



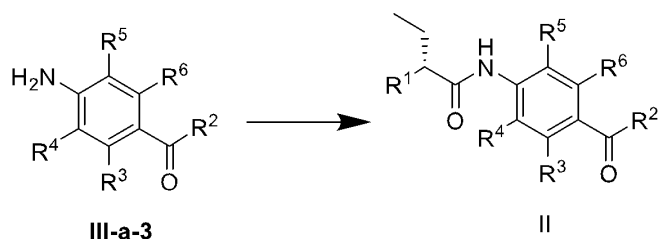
化合物IV-3



化合物IV-4



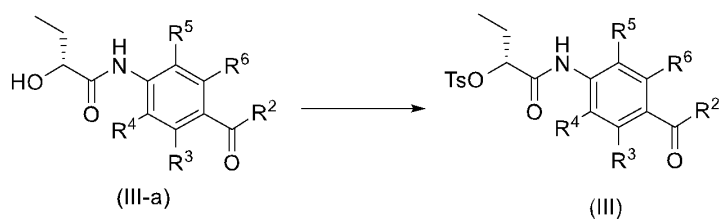
进一步地, 本发明提供上述式(II)所示中间体或其药学上可接受的盐的制备方法, 所述中间体的合成包括如下步骤:



5 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 的定义同上述任一相应定义。

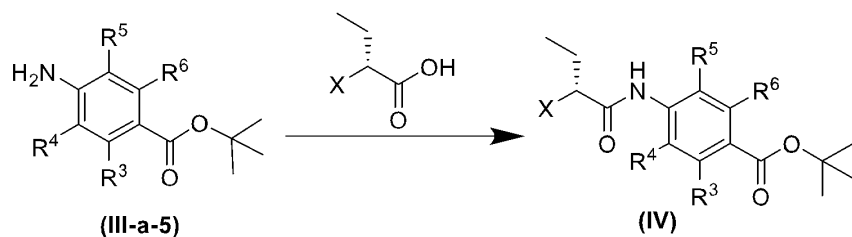
进一步地, 上述式(II)所示中间体的制备方法包括方法A、方法B或方法C:

方法A: 由式(III-a)化合物与对甲苯磺酰氯在碱性条件反应获得式(III)所示中间体,



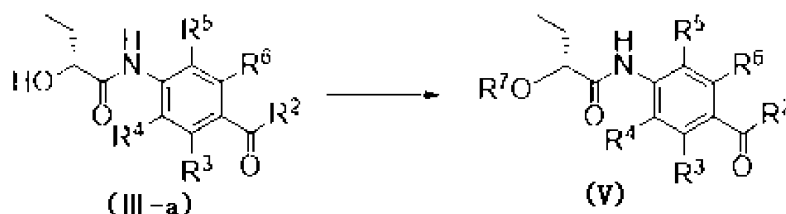
10 其中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 的定义同上述任一相应定义;

方法B: 由式(III-a-5)化合物与卤代羧酸反应获得式(IV)所示中间体,



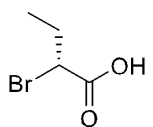
其中, X 选自 F、Cl、Br 或 I; R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 的定义同上述任一相应定义;

方法 C: 由式 (III-a) 化合物在碱性条件下与羟基保护试剂进行酯化反应, 得到式 (V) 所示中间体,



5 其中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 的定义同上述任一相应定义。

进一步地, 上述方法 B 的卤代羧酸选自如下结构的溴代羧酸:



进一步地, 上述方法 C 所述的羟基保护试剂包括三氟甲磺酰氯、甲磺酰氯、对硝基苯甲磺酰氯和苯磺酰氯中的任一种。

10 进一步地, 上述方法 A 和/或方法 C 包括如下反应条件:

所述碱选自有机碱; 优选地, 所述有机碱包括三乙胺、吡啶、DMAP、四甲基胍、DBU 或 DIPEA, 更优选为三乙胺或吡啶;

所述合成步骤的反应溶剂选自有机溶剂; 优选地, 所述有机溶剂包括但不限于四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、异丙醇、乙醇、丙酮、DMF、乙腈、二氯甲烷中的任一种或两种以上混合;

15 任选地, 所述合成步骤的式 (III-a) 化合物与有机碱的摩尔比例为 1: 0.5~8, 优选为 1: 1~3;

任选地, 所述合成步骤的反应温度为 0°C ~ 60°C , 优选为 10°C ~ 30°C ;

任选地, 所述合成步骤的反应时间为 1~10 小时, 优选为 4~6 小时。

20 进一步地, 上述方法 B 包括如下反应条件:

所述反应条件包括有机碱; 优选地, 所述有机碱包括三乙胺、吡啶、DBU 或 DIPEA;

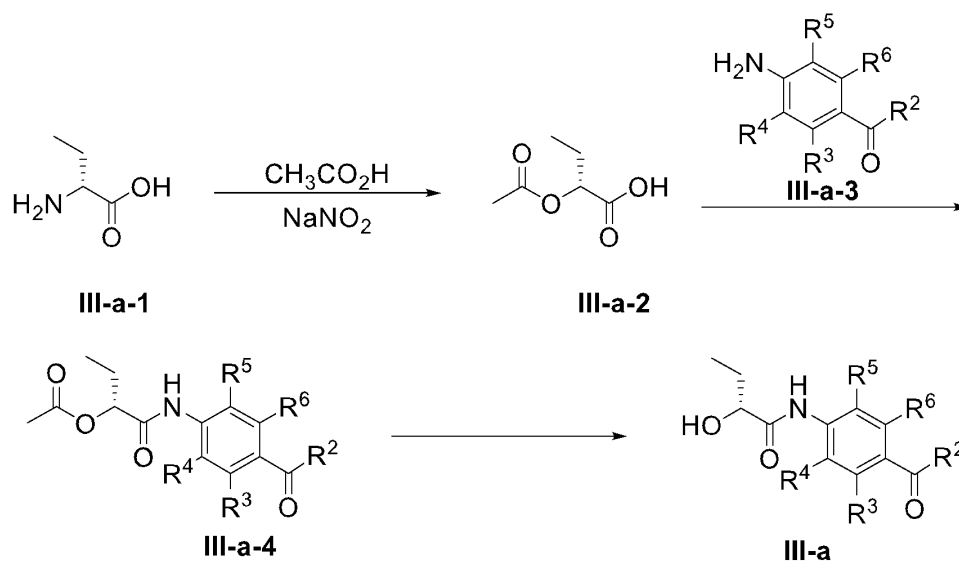
所述反应条件包括有机溶剂; 所述有机溶剂包括四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、DMF 或乙腈;

所述反应条件包括缩合剂; 所述缩合剂包括 1-丙基磷酸酐、DCC 或 EDCI;

25 所述反应温度为 -10°C 至 10°C 反应 5-60 分钟, 再 10°C 至 50°C 反应 10-600 分钟; 优

选 0℃至 5℃反应 10 分钟，再室温反应 30 分钟。

进一步地，上述式 (III-a) 化合物的制备方法包括如下步骤：



将如式 (III-a-1) 所示的 D-2-氨基丁酸在醋酸环境中与亚硝酸钠进行重氮反应，

5 得到式 (III-a-2) 化合物；

将式 (III-a-2) 化合物与式 (III-a-3) 化合物在碱、酸酐的存在下，进行酰胺缩合反应，得到式 (III-a-4) 化合物；

将式 (III-a-4) 化合物进行水解，得到式 (III-a) 化合物。

进一步地，在制备式 (III-a-2) 化合物的步骤中，将 D-2-氨基丁酸在醋酸中溶解，
10 在 0-5℃下加入亚硝酸钠，并于 0-5℃下搅拌 6-10h；

任选地，D-2-氨基丁酸与亚硝酸钠的摩尔比为 1: 1.8-2.3，优选为 1: 2。

进一步地，在由式 (III-a-2) 化合物制备式 (III-a-4) 化合物的所述酰胺缩合反应中，
包括：将所述式 (III-a-2) 化合物与所述式 (III-a-3) 化合物按照摩尔比为 1.3-1.8: 1 混
合，于 -10-0℃下加入碱和酸酐后，于 0-5℃搅拌 5-15min，随后室温搅拌反应 20-60min。

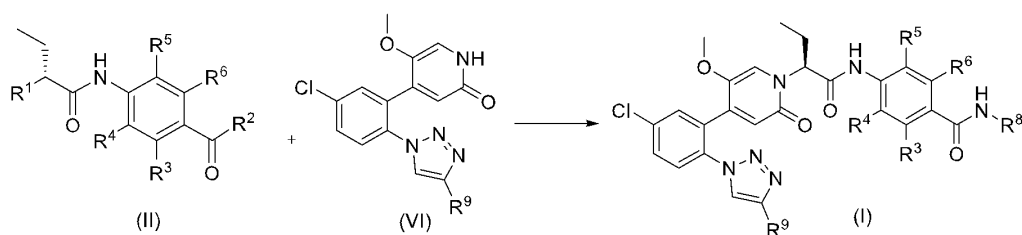
15 任选地，所述式 (III-a-2) 化合物与式 (III-a-3) 化合物的摩尔比为 1.3-1.8: 1，优
选为 1.5: 1。

任选地，反应条件为 0-5℃下搅拌 5-13min 后，室温搅拌 20-40min。

另一方面，本发明还提供上述任一中间体或其药学上可接受的盐用于标准品、对照
品、制备式 (I) 所示氧代吡啶类化合物、或在制备治疗或预防血管动脉疾病的药物中
20 的应用。

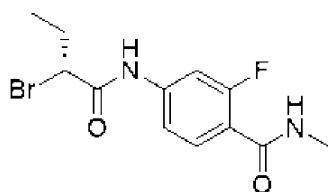
另一方面，本发明还提供一种式 (I) 所示氧代吡啶类化合物的制备方法，所述制

备方法包括式 (II) 所示的中间体或其药学上可接受的盐和式 (VI) 化合物反应获得式 (I) 化合物;



式 (II) 中:

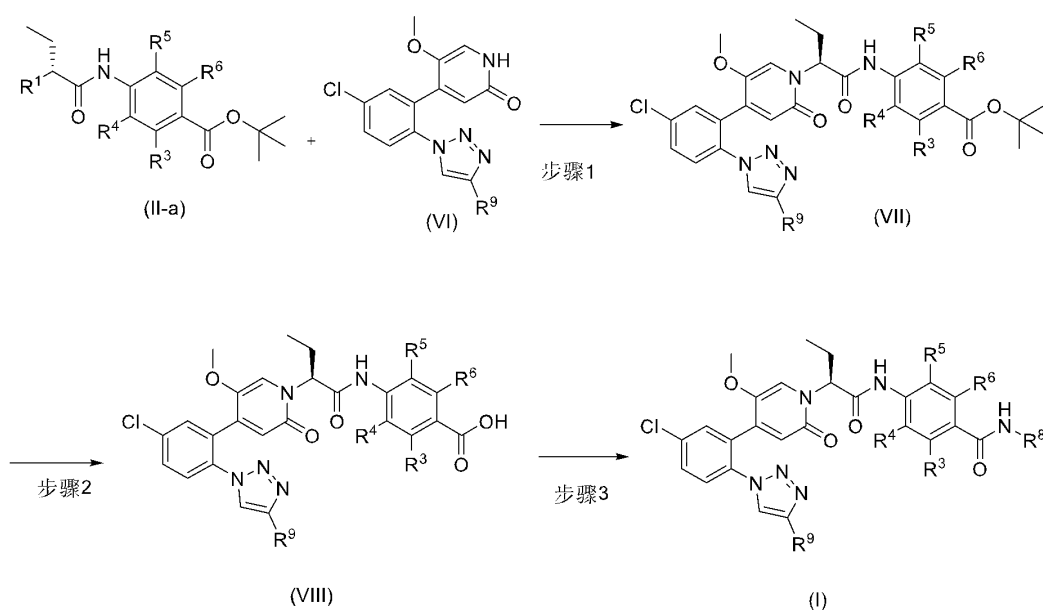
- 5 R^1 选自 $TsO-$ 、 $X-$ 、 R^7O- ; Ts 为对甲苯磺酰基, X 选自 F 、 Cl 、 Br 或 I ;
- R^2 选自 $-NHR^8$ 、 $-OC(CH_3)_3$;
- R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;
- R^7 选自三氟甲磺酰基、甲磺酰基、对硝基苯甲磺酰基或苯磺酰基;
- R^8 选自氢、烷基或环烷基;
- 10 R^9 选自氟、氯或三氟甲基;



式 (II) 不为

进一步地, 上述式 (I) 所示氧代吡啶类化合物的制备方法, 其包括以下步骤: 所述制备方法包括:

- 当式 (II) 中的 R^2 选自 $-OC(CH_3)_3$ 时, 式 (II) 所示中间体结构为式 (II-a), 所述
- 15 制备方法包括以下步骤:



其中,

R¹选自TsO⁻、X、R⁷O⁻; Ts为对甲苯磺酰基, X选自F、Cl、Br或I;

R³、R⁴、R⁵、R⁶独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;

5 R⁷选自三氟甲磺酰基、甲磺酰基、对硝基苯甲磺酰基或苯磺酰基;

R⁸选自氢、烷基或环烷基;

R⁹选自氟、氯或三氟甲基;

步骤1: 式(II-a)所示的中间体或其药学上可接受的盐和式(VI)化合物反应获得式(VII)化合物;

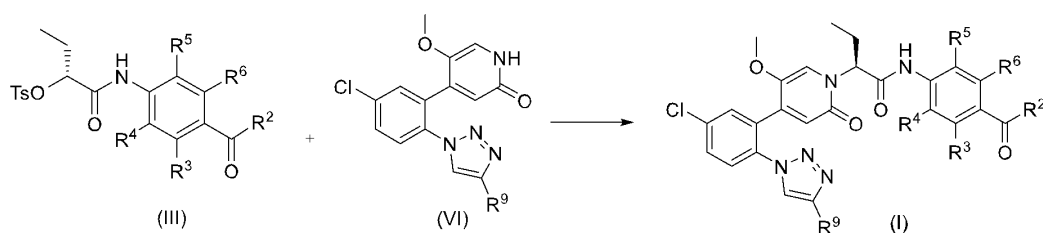
10 步骤2: 式(VII)化合物发生水解反应得到式(VIII)化合物;

步骤3: 式(VIII)化合物发生缩合反应得到式(I)化合物。

进一步地, 上述式(I)所示氧代吡啶类化合物的制备方法, 其选自方法一、方法二或方法三;

方法一: 所述制备方法包括式(III)所示的中间体或其药学上可接受的盐和式(VI)

15 化合物反应获得式(I)化合物,



其中，

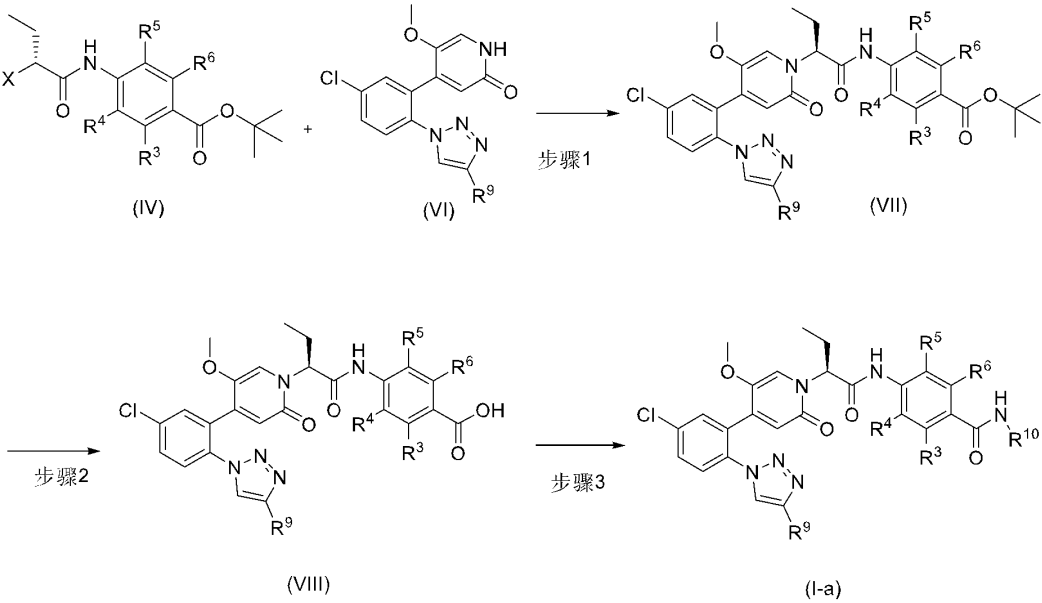
Ts 选自对甲苯磺酰基；

R² 选自-NHR⁸，R⁸ 选自氢、烷基或环烷基；

R³、R⁴、R⁵、R⁶ 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基；

5 R⁹ 选自氟、氯或三氟甲基；

方法二：



其中，

R¹⁰ 选自烷基、环烷基或氘代烷基、环烷基；

10 R³、R⁴、R⁵、R⁶ 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基；

R⁹ 选自氟、氯或三氟甲基；

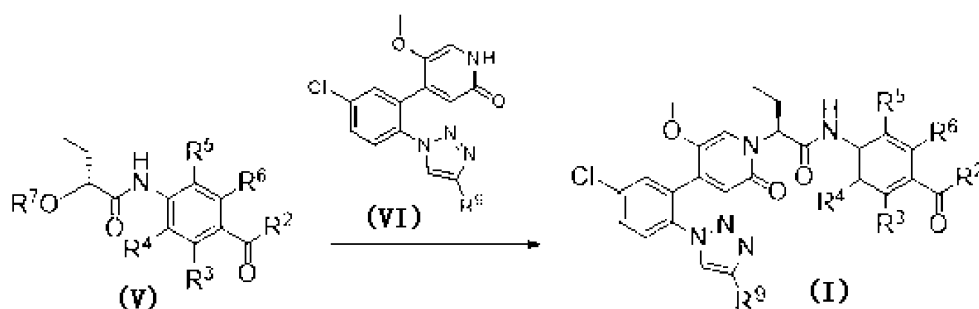
X 选自 F、Cl、Br 或 I；

步骤 1：式 (IV) 所示的中间体或其药学上可接受的盐和式 (VI) 化合物反应获得式 (VII) 化合物；

15 步骤 2：式 (VII) 化合物发生水解反应得到式 (VIII) 化合物；

步骤 3：式 (VIII) 化合物发生缩合反应得到式 (I-a) 化合物；

方法三：



将式 (V) 所示的中间体与式 (VI) 化合物在碱性条件下进行亲核取代反应, 获得式 (I) 化合物;

其中,

5 R^9 选自氟、氯或三氟甲基;

R^2 选自 NHR^8 , R^8 选自氢、烷基或环烷基;

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;

R^7 选自三氟甲磺酰基、甲磺酰基、对硝基苯甲磺酰基或苯磺酰基。

进一步地, 上述方法一中:

10 R^9 选自氟、氯或三氟甲基;

Ts 选自对甲苯磺酰基;

R^2 选自 NHR^8 , 其中: R^8 选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基或叔丁基;

和/或 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基、乙氧基或三氟甲基。

进一步地, 上述方法一包括如下反应条件:

15 所述方法一包括碱, 所述碱选自有机碱或无机碱; 优选地, 所述碱包括碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、四甲基胍、三乙胺、DBU、DIPEA、吡啶中的任一种或两种以上混合; 更优选地, 所述碱包括碳酸钾、碳酸铯、四甲基胍、三乙胺、DBU、DIPEA 中的任一种或两种以上混合;

20 所述方法一的反应溶剂选自有机溶剂; 优选地, 所述有机溶剂包括二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、异丙醇、乙醇、丙酮、DMF 中的任一种或两种以上混合;

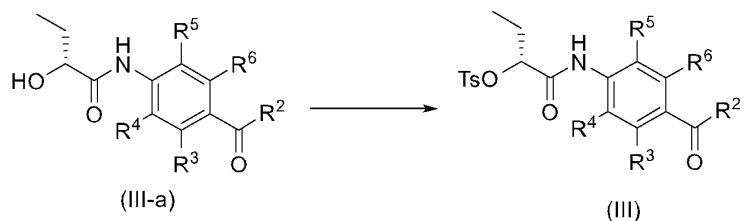
任选地, 所述方法一中式 (III) 化合物与碱的摩尔比为 1: 1~3, 优选为 1: 2;

任选地, 所述方法一的反应温度为 0°C ~ 60°C , 优选为 20°C ~ 40°C , 更优选为 26°C ~ 32°C ;

任选地, 所述方法一的反应时间为 1~10 小时, 优选为 4~6 小时。

25 进一步地, 上述方法一包括式 (III) 化合物的合成步骤:

由式 (III-a) 化合物与对甲苯磺酰氯在碱性条件反应获得:



其中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 的定义同上述任一相应定义。

进一步地，上述式 (III) 化合物的合成步骤包括如下反应条件：

- 5 所述碱选自有机碱；优选地，所述有机碱包括三乙胺、吡啶、四甲基胍、DMAP、DBU 或 DIPEA，更优选为三乙胺或吡啶；

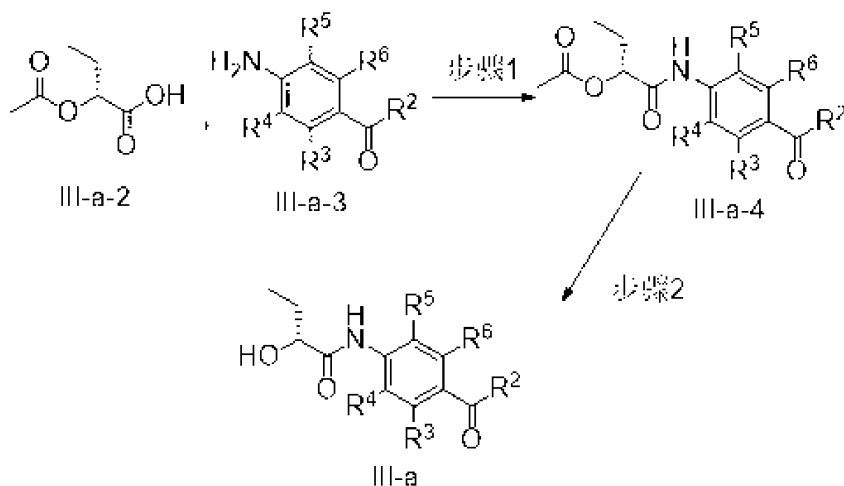
所述合成步骤的反应溶剂选自有机溶剂；优选地，所述有机溶剂包括但不限于四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、异丙醇、乙醇、丙酮、DMF、乙腈、二氯甲烷中的任一种或两种以上混合；

- 10 任选地，所述合成步骤的式(III-a)化合物与有机碱的摩尔比例为1: 0.5~8，优选为1: 1~3；

任选地, 所述合成步骤的反应温度为 $0^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$, 优选为 $10\sim 30^{\circ}\text{C}$;

任选地，所述合成步骤的反应时间为 1~10 小时，优选为 4~6 小时。

进一步地，上述式（III-a）化合物的制备方法包括如下步骤：



- 15

其中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 的定义同上述任一相应定义;

步骤 1: 式 (III-a-2) 化合物与式 (III-a-3) 化合物发生缩合反应获得式 (III-a-4) 化合物:

步骤 2: 式 (III-a-4) 化合物在碱性条件下发生水解反应获得所述式 (III-a) 化合物。

进一步地, 上述制备式 (III-a) 化合物的步骤 1 缩合反应包括如下反应条件:

所述缩合反应的条件包括缩合剂, 优选地, 所述缩合剂包括 T3P 或 DPP-Cl;

所述缩合反应的条件还包括有机碱; 优选地, 所述有机碱包括三乙胺、吡啶、四甲

5 基胍、DBU 或 DIPEA; 更优选为三乙胺或吡啶;

所述缩合反应的溶剂为有机溶剂; 优选地, 所述有机溶剂包括四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、异丙醇、乙醇、丙酮、DMF、乙腈、乙酸乙酯中的任一种或两种以上混合;

任选地, 所述缩合反应的温度为 0℃~60℃, 优选为 10~30℃;

任选地, 所述缩合反应的时间为 1~10 小时, 优选为 2~4 小时。

10 进一步地, 上述制备式 (III-a) 化合物的步骤 2 水解反应包括如下反应条件:

所述水解反应包括无机碱; 优选地, 所述无机碱包括碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钾或碳酸氢钠; 更优选为碳酸钾;

所述水解反应的溶剂为有机溶剂与水的混合溶剂; 优选地, 所述混合溶剂中有机溶剂与水的体积比为 1:1~10, 优选为 1:1~2; 所述混合溶剂包括甲醇与水、乙醇与水、四

15 氢呋喃与水、或 DMSO 与水, 优选甲醇与水;

任选地, 所述水解反应的式 (III-a-4) 化合物与无机碱的摩尔比例为 1: 1~10, 优选为 1: 1~3;

任选地, 所述水解反应的温度为 0℃~60℃, 优选为 10~30℃;

任选地, 所述水解反应的时间为 1~10 小时, 优选为 5~7 小时。

20 进一步地, 方法三中, 在由式 (V) 所示的中间体制备式 (I) 化合物的所述亲核取代反应中, 式 (V) 化合物与碱的摩尔比为 1: 1-3, 反应温度为 0℃-60℃, 反应时间为 1-10 小时。

进一步地, 上述方法三包括如下反应条件:

所述方法三包括碱, 所述碱选自有机碱或无机碱; 优选地, 所述碱包括碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、四甲基胍、三乙胺、DBU、DIPEA、吡啶中的任一种或两种以上混合; 更优选地, 所述碱包括碳酸钾、碳酸铯、四甲基胍、三乙胺、DBU、DIPEA 中的任一种或两种以上混合;

所述方法三的反应溶剂选自有机溶剂; 优选地, 所述有机溶剂包括二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、异丙醇、乙醇、丙酮、DMF 中的任一种或两种以上混合;

30 任选地, 所述方法三中式 (V) 化合物与碱的摩尔比为 1: 1~3, 优选为 1: 2;

任选地，所述方法三的反应温度为 0°C ~ 60°C ，优选为 20°C ~ 40°C ，更优选为 26°C ~ 32°C ；

任选地，所述方法三的反应时间为 1~10 小时，优选为 4~6 小时。

进一步优选地，上述方法二中：

5 R^{10} 选自甲基或氘代甲基；

和/或 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基、乙氧基或三氟甲基。

进一步地，上述方法二的步骤 1 包括如下反应条件：

所述反应条件包括碱，所述碱选自有机碱或无机碱；优选地，所述碱包括四甲基胍、三乙胺、DBU、DIPEA、吡啶、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾中的任一种或两种以上混合；更优选地，所述碱包括四甲基胍、三乙胺、DBU、DIPEA、碳酸钾、碳酸铯中的任一种或两种以上混合；

所述反应条件的反应溶剂选自有机溶剂；优选地，所述有机溶剂包括异丙醇、乙醇、丙酮、DMF、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环中的任一种或两种以上混合；

任选地，所述步骤 1 中式 (IV) 化合物与碱的摩尔比为 1: 1~3，优选为 1: 2；

15 任选地，所述步骤 1 的反应温度为 0°C ~ 60°C ，优选为 20°C ~ 40°C ，更优选为 26°C ~ 32°C ；

任选地，所述步骤 1 的反应时间为 1~10 小时，优选为 4~6 小时。

进一步地，上述方法二的步骤 2 包括如下反应条件：

所述反应条件包括酸，所述酸选自有机酸或无机酸；优选地，所述酸包括盐酸、三氟乙酸、硫酸、磷酸、醋酸、氢溴酸中的任一种或两种以上混合；更优选地，所述酸包括盐酸、三氟乙酸、硫酸中的任一种或两种以上混合；

所述反应条件的反应溶剂选自有机溶剂；优选地，所述有机溶剂包括四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、DMF 中的任一种或两种以上混合；

25 任选地，所述步骤 2 中式 (VII) 化合物与酸的摩尔比为 1: 30，优选为 10: 20；

任选地，所述步骤 2 的反应温度为 -20°C ~ 40°C ，优选为 -10°C ~ 10°C ，更优选为 -5°C ~ 5°C ；

任选地，所述步骤 2 的反应时间为 1~8 小时，优选为 2~4 小时。

进一步地，上述方法二的步骤 3 包括如下反应条件：

30 所述反应条件包括碱，所述碱选自有机碱或无机碱；优选地，所述碱包括三乙胺、

DBU、DIPEA、四甲基胍、吡啶、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾中的任一种或两种以上混合；更优选地，所述碱包括三乙胺、DBU、DIPEA、四甲基胍、碳酸钾、碳酸铯中的任一种或两种以上混合；

所述反应条件包括缩合剂和配体；优选地，所述缩合剂及配体包括 EDCI，HOBT、
5 HATU、HBTU、DCC、CDI、T3P、DPP-Cl、HCTU、TBTU、DMAP 中的任一种或两种以上混合；更优选地，所述碱包括 EDCI，HOBT、HATU、HBTU 中的任一种或两种以上混合；

所述反应条件的反应溶剂选自有机溶剂；优选地，所述有机溶剂包括异四氢呋喃、DCM、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、乙腈、丙酮、乙醇、异丙醇、DMF、DMAC 中的
10 任一种或两种以上混合；

任选地，所述步骤 3 中式 (VIII) 化合物与碱的摩尔比为 1: 1~5，优选为 1: 3；

任选地，所述步骤 3 的反应温度为 0℃~60℃，优选为 20℃~40℃，更优选为 26℃~32℃；

任选地，所述步骤 3 的反应时间为 1~10 小时，优选为 4~6 小时。

15 进一步地，上述方法一、方法二、方法三所得式 (I) 所示氧代吡啶类化合物至少具备如下任一特征：(1) 对映选择性的 ee 值为 98% 以上，优选为 99% 以上；(2) N/O-烷基化选择性比例达到 30~40:1 以上；(3) 单步收率 85% 以上，优选 90% 以上；(4) 生产周期短，无需复杂的后处理，适合工业化放大生产；(5) 产品纯度 98% 以上。

进一步地，上述方法一、方法二和方法三所得式 (I) 所示氧代吡啶类化合物可以
20 采用结晶方法，如专利 CN111770917A 中结晶方法获得高品质甚至高于该专利中晶体品质的晶体产物。

术语解释：

“烷基”指低级烷基，具体为含有 C1-C16 饱和支链或直链烷基。“烷基羰基”中的烷基部分作相同解释。

25 “环烷基”指含 C3-C10 环烷基，优选 C3-C6 环烷基。

“卤素”指氟、氯、溴、碘。

“以上”、“以下”包含本数。

DMAP：4-二甲氨基吡啶。

DEAD：偶氮二甲酸二乙酯。

30 DIAD：偶氮二甲酸二异丙酯。

TMAD: 偶氮二甲酰胺。

DTBAD: 偶氮二甲酸二叔丁酯。

ADDP: 偶氮二甲酰二哌啶。

DBU: 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯。

5 DIPEA: 异丙基乙胺。

T3P: 1-丙基磷酸酐。

DPP-Cl: 二苯基次膦酰氯。

EDCI: 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。

HOBT: 1-羟基苯并三唑。

10 HBTU: 苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐。

HATU: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

DCC: N,N'-二环己基碳二亚胺。

DMF: N,N-二甲基甲酰胺。

相对于现有技术，本发明具有以下优势：

15 1、通过本发明的新制备路线合成式（I）化合物，可以提高总转化率以及对映选择性和 N/O-烷基化选择性有绝对优势，特别是在用更温和的碱和更易得的溶剂选择上，可以获得 N/O 比例达到 30~40:1 以上的转化率，O-烷基化杂质较少，而现有技术中，粗品中的 N-烷基化：O-烷基化的比率为（9~10）：1，含有较多的 O-烷基化杂质，而这种异构化杂质的纯化是极其困难的。对比可见，本申请的合成路线，后续纯化难度低，有
20 利于后续结晶收率，提高结晶精制过程控制的稳定性。

2、更令人惊喜的是，通过本发明制备式（I）化合物的过程，可获得更高非晶型形式的 ee-值的式（I），在萃取和蒸发溶剂后以 98%ee 以上、甚至 99%ee 以上的 ee-值获得非晶形式的式(I)的化合物。而现有技术中 ee 值最高仅能优化到 85~93%，仍存在 7~15%的异构体杂质。由此可见，通过本申请的合成路线，由于所得粗品中异构体杂质
25 的含量仅存在 1~2%，无需通过复杂的手性异构体纯化过程，可直接获得>98%ee 值的粗品，再通过结晶工艺即可获得目标晶体，极大的简化了除杂步骤，避免复杂的后处理，节约成本，并有利于工业化放大生产。

3、单步缩合反应制备粗品的收率提高到 85%~98%以上，路线总收率 60~70%以上，而现有技术中的总收率仅为 20~25%。因此，该合成路线的转化率高，生产周期大幅缩
30 短，避免复杂的后处理，节约成本，并有利于工业化放大生产。

具体实施方式

以下将结合实施例和试验例对本发明作进一步的详细描述，本发明的实施例和试验例仅用于说明本发明的技术方案，并非对本发明的限制，凡依照本发明公开的内容所作的任何本领域的等同置换，均属于本发明的保护范围。

- 5 本发明的化合物、其立体异构体或药学上可接受的盐均可选择实施例的合成路线进行制备，并根据取代基或成盐的需要，对反应原料和反应溶剂的常规条件加以调整，这些都是本领域的技术人员在本发明公开内容的基础上可以实现的。此外，本发明的柱层析在没有特别说明的情况下指硅胶柱层析，洗脱溶剂在没有特别说明的情况下可以结合反应溶剂与本领域技术人员的公知常识或者常用手段确定单一或者混合洗脱溶剂。

- 10 化合物的结构是核磁共振 (^1H NMR) 或液质联用 (LC-MS) 来确定的。

液质联用仪 (LC-MS) 为安捷伦 G6120B (与液相 Agilent 1260 配用)；核磁共振仪 (^1H NMR) 为 Bruker AVANCE-400 或 Bruker AVANCE-800，核磁共振 (^1H NMR) 位移 (δ) 以百万分之一 (ppm) 的单位给出，测定溶剂为 DMSO，内标为四甲基硅烷 (TMS)，化学位移是以 10^{-6} (ppm) 作为单位给出。

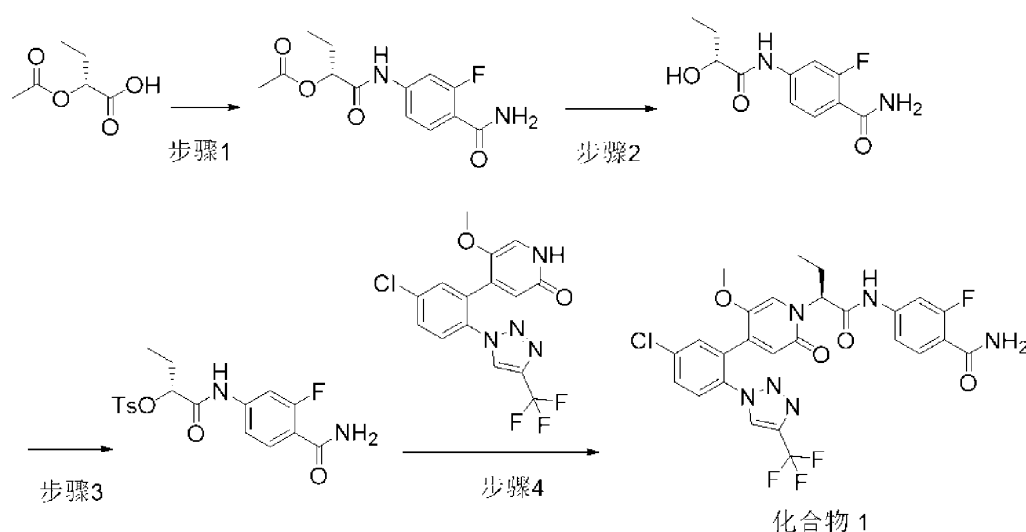
- 15 本发明的术语“室温”是指温度处于 $10\sim 30^\circ\text{C}$ 之间。

本发明实施例所用混合溶剂没有特别说明的情况下指体积比。

本发明术语“20ml 乙酸乙酯：正庚烷 1:2 溶剂”指 20ml 混合溶剂 (乙酸乙酯：正庚烷 1:2, v/v)”。类似写法做类似解释。

第一部分实施例：实施例 1-7

- 20 **实施例 1：** (S) -2-氟-4- (2- (4- (5-氯-2- (4- (三氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基) -5-甲氧基-2-氧吡啶-1 (2H) -基) 丁酰胺基) 苯甲酰胺 (化合物 1) 的制备：



步骤 1: (R)-1-((4-氨基甲酰基-3-氟苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基乙酸酯的制备

取 1.03g (7.05mmol) (R)-2-乙酰氧基丁酸, 溶于 20ml 四氢呋喃中, 加入 720mg (4.70mmol) 4-氨基-2-氯苯甲酰胺, 冷却至 0℃ 以下, 加入 1.12g (14.1mmol) 吡啶, 然后滴加用 10ml 四氢呋喃稀释的 4.50g (14.1mmol) 1-丙基磷酸酐 (50% 乙酸乙酯溶液), 加毕, 0~5℃ 搅拌 10 分钟, 室温搅拌反应 30 分钟。反应完成, 加入水终止反应, 加入 EA 萃取, 有机相依次用 5% 柠檬酸洗, 饱和碳酸氢钠洗, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到粗品。向粗品中加入 10ml 乙酸乙酯: 正庚烷 1:1 溶剂室温搅拌 2 小时, 过滤, 正庚烷洗涤滤饼, 滤饼真空干燥得到白色固体, 收率 86.1%, ee-值 99.56%, 纯度 96.20%。

ESI-MS: $m/z=283.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.76 (s, 1H), 8.08 – 7.77 (m, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

步骤 2: (R)-2-氟-4-(2-羟基丁酰胺)苯甲酰胺的制备

取 1.5g (5.32mmol) (R)-1-((4-氨基甲酰基-3-氟苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基乙酸酯, 溶于 10ml 甲醇和 15ml 的水混合溶剂中, 加入 2.20g (15.96mmol) 碳酸钾, 室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完成后, 缓慢加入 20ml 水终止反应, 体系析出大量白色固体, 继续加入 50ml 水后搅拌打浆 1h, 过滤得到白色固体, 滤饼真空干燥得到白色固体, 收率 87.3%, ee-值 98.87%, 纯度 96.82%。

ESI-MS: $m/z=241.1(M+H)^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.78 (s, 1H), 8.08 – 7.77 (m, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

步骤 3: (R)-1-((4-氨基-3-氟苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对甲苯磺酸酯的制备
5 取 860mg (3.58mmol) (R)-2-氟-4-(2-羟基丁酰胺)苯甲酰胺, 溶于 10m 二氯甲烷中, 加入 723mg (7.16mmol) 三乙胺和 88mg (0.72mmol) DMAP, 最后 0℃左右滴加 3.95mmol 对甲基苯磺酸的 5m 二氯甲烷溶液, 保持室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完成后, 缓慢加入 20ml 水终止反应, 有机相用二氯甲烷萃取干燥后浓缩得到粗品, 用约 8ml 乙酸乙酯溶解后冷却析晶得到淡黄色固体, 收率 86.6%, ee-值 98.52%, 纯度
10 95.65%。

ESI-MS: $m/z=395.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.78 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 4.56-4.52 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

15 步骤 4: 化合物 1 的制备

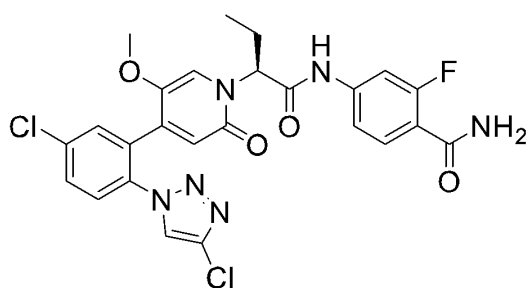
取 200mg (0.539mmol) 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮, 加入 25ml 单口瓶, 以 5ml 二氧六环溶解搅拌, 加入 150mg (1.08mmol) 碳酸钾, 以及 62mg (0.539mmol) 四甲基胍, 搅拌 5 分钟, 加入 0.648mmol (R)-1-((4-氨基-3-氟苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对甲苯磺酸酯, 升温到 35℃搅拌
20 反应, 直至 TLC 监测反应完成, N/O-烷基化转化比例为 40: 1, 加入饱和氯化铵终止反应, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到粗品, 收率 95.8%, ee-值 99.24%。

ESI-MS: $m/z=593.2(\text{M}+\text{H})^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.78 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 3H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.18 – 2.00 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

粗品按照专利 CN111770917A 中结晶方法可以获得高品质目标产物。

实施例 2: 化合物 2 的制备



化合物 2

制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 4 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮替换为 4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮, 即可制得标题化合物 2 粗品, 收率 90%, ee-值

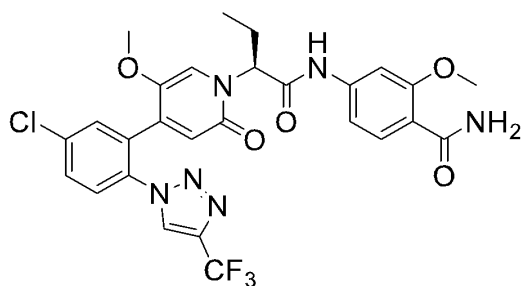
5 98.61%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 35: 1。

ESI-MS: $m/z=559.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.69 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 7.98 – 7.72 (m, 5H), 7.59 – 7.28 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.52 (dd 1H), 3.28 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

10 粗品按照专利 CN111770917A 中结晶方法可以获得高品质目标产物。

实施例 3: 化合物 3 的制备



化合物 3

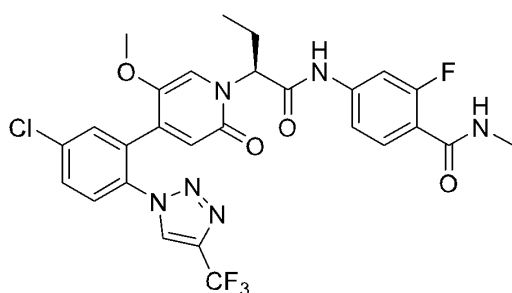
制备方法同实施例 1 的制备方法, 将步骤 1 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-甲氧基-苯甲酰胺, 即可制得标题化合物 3 粗品, 最后合成步收率 90%, ee-值 98.39%,

15 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 30: 1。

ESI-MS: $m/z=605.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.68 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 7.95 – 7.73 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.54 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

20 实施例 4: 化合物 4 的制备



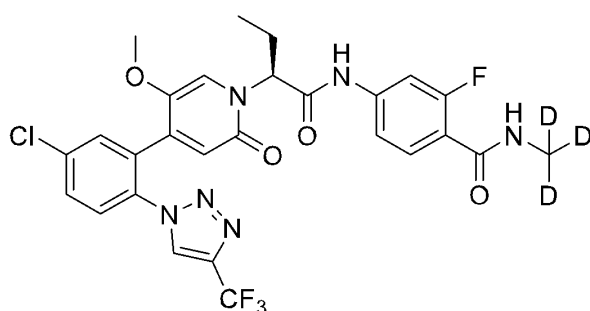
化合物4

制备方法同实施例1的制备方法,将步骤1的4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺,即可制得标题化合物4粗品,最后合成步收率90%,ee-值99.02%,反应终点N/O-烷基化转化比例为40:1。

5 ESI-MS: $m/z=623.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.82 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

10 实施例5: 化合物5的制备



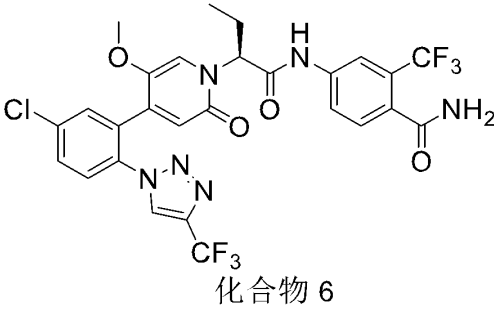
化合物5

制备方法同实施例1的制备方法,将步骤1的4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成4-氨基-2-氟-N-(甲基- d_3)苯甲酰胺,即可制得标题化合物5粗品,最后合成步收率89%,ee-值98.87%,反应终点N/O-烷基化转化比例为40:1。

15 ESI-MS: $m/z=610.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.79 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.19 – 1.99 (m, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

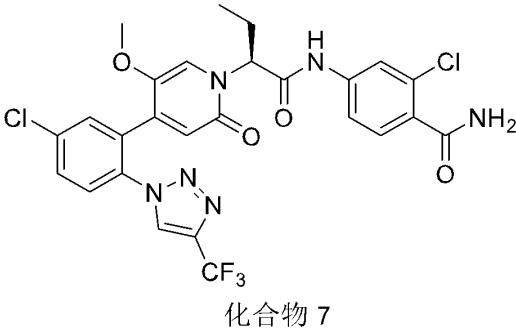
20 实施例6: 化合物6的制备



制备方法同实施例 1 的制备方法,将步骤 1 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-三氟甲基-苯甲酰胺,即可制得标题化合物 6 粗品,最后合成步收率 89%, ee-值 98.87%,反应终点 N/O-烷基化转化比例为 30: 1。

- 5 ESI-MS:m/z=643.1(M+H)⁺。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:10.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.02 – 7.72 (m, 5H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.23 – 2.03 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

实施例 7: 化合物 7 的制备



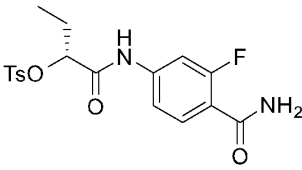
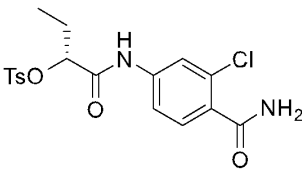
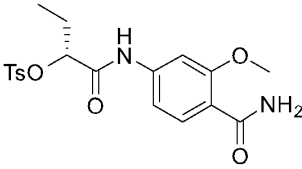
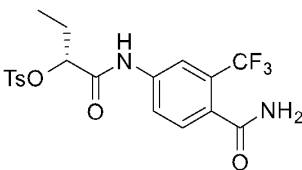
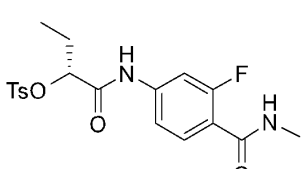
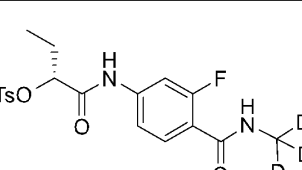
- 10 制备方法同实施例 1 的制备方法,将步骤 1 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氯-苯甲酰胺,即可制得标题化合物 7 粗品,最后合成步收率 92%, ee-值 98.87%,反应终点 N/O-烷基化转化比例为 35: 1。

- ESI-MS:m/z=623.1(M+H)⁺。
 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:10.58 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.91 – 7.66 (m, 4H), 7.58 – 7.25 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.53 (dd 1H), 3.26 (s, 3H), 2.88 (d, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

以上实施例所包含的中间体及其核磁和质谱数据如下表 1 所示:

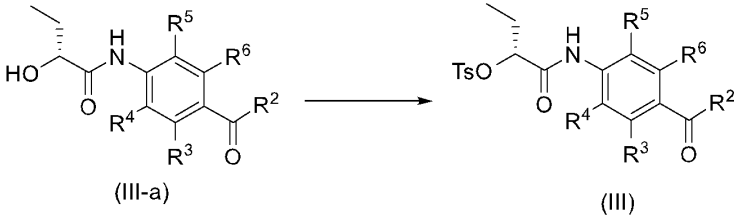
表 1

结构及其编号	名称	¹ H NMR	ESI-MS:m/z (M+H) ⁺
--------	----	--------------------	-------------------------------

 化合物 III-1	(R)-1-((4-氨基-3-氟苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对甲苯磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.78 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 4.56-4.52 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	395.1
 化合物 III-2	(R)-1-((4-氨基-3-氯苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对甲苯磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.78 (s, 1H), 8.18-8.07 (m, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.89-7.81 (m, 3H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	411.1
 化合物 III-3	(R)-1-((4-氨基-3-甲氧基苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对甲苯磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.78 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.50-7.41 (m, 3H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	407.1
 化合物 III-4	(R)-1-((4-氨基-3-三氟甲基苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对甲苯磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.78 (s, 1H), 8.28-8.17 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 3H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	445.02
 化合物 III-5	(R)-1-((3-氟-4-(甲基氨基)苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对甲苯磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.78 (s, 1H), 8.12(s,1H), 8.08-7.97(m, 1H), 7.88-7.75(m, 3H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.50-7.45(m, 2H), 4.56-4.52(m,1H), 2.83(s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	409.1
 化合物 III-6	(R)-1-((3-氟-4-((甲基-d₃)氨基)苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对甲苯磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.78 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 1H), 7.88-7.75 (m, 3H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 4.56-4.52 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.01- 1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	412.1

上述中间体的制备采用实施例 1 相同的制备思路，也正如各实施例 1-实施例 7 所记载，即各实施例 1-实施例 7 制备路线的步骤 3 所得产物。各中间体制备方法总结如下：

由式 (III-a) 化合物与对甲苯磺酰氯在碱性条件反应获得：

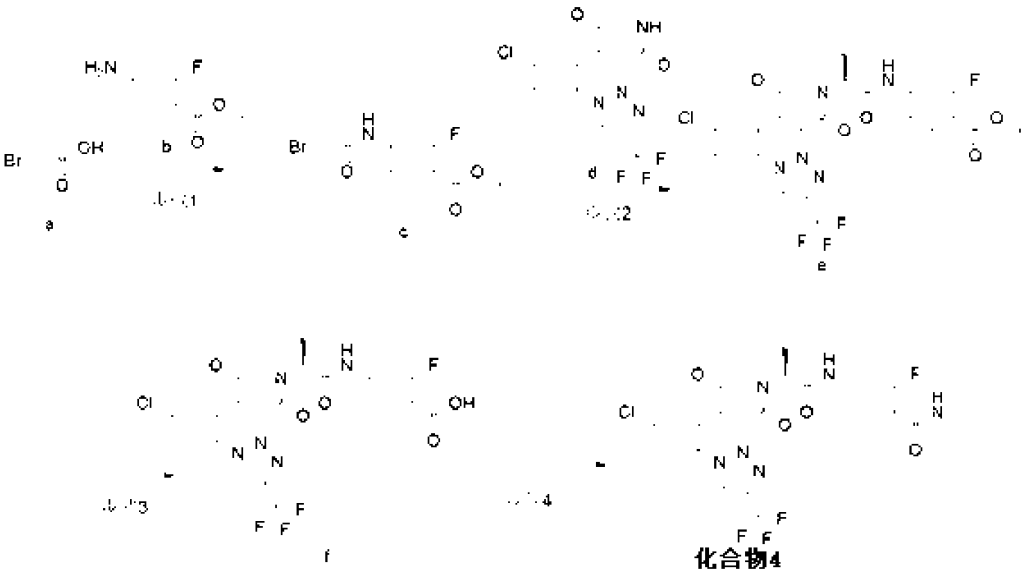


其中，R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶的定义同发明内容中任一相应定义。

可以理解，上述各实施例 1-实施例 7 所使用到的具体式 (III-a-3) 化合物，本领域技术人员可以根据本领域常规技术手段容易获得，在此不再赘述。

5 **第二部分实施例：实施例 8-15**

实施例 8： (S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺 (化合物 4) 的制备：



10 **步骤 1：(R)-4-(2-溴丁酰胺)-2-氟苯甲酸叔丁酯的制备**

取 441mg(2.64mmol)(R)-2-溴-3-丙酸，溶于 4ml 四氢呋喃中，加入 372mg(1.76mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酸叔丁酯，冷却至 0℃ 以下，加入 654mg(8.27mmol) 吡啶，然后滴加用 2ml 四氢呋喃稀释的 2.24g(3.52mmol) 1-丙基磷酸酐 (50% 乙酸乙酯溶液)，加毕，0~5℃ 搅拌 10 分钟，室温搅拌反应 30 分钟。反应完成，加入水终止反应，加入 EA 萃
15 取，有机相依次用 5% 柠檬酸洗，饱和碳酸氢钠洗，水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，蒸干溶剂得到 608mg 粗品。向粗品中加入 5ml 乙酸乙酯室温搅拌 2 小时，过滤，乙酸乙酯洗涤滤饼，滤饼真空干燥得到白色固体，收率 74.0%，纯度 97.55%。

ESI-MS: $m/z=360.1(M+H)^+$ 。

步骤 2: (S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-氟苯甲酸叔丁酯的制备

取 2.0g (5.39mmol) 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮, 50ml 异丙醇, 20ml 丙酮混合, 加入 1.87mg (16.24mmol) 四甲基胍, 搅拌 5 分钟, 加入 2.33mg (6.48mmol) (R)-4-(2-溴丁酰胺)-2-氟苯甲酸叔丁酯, 室温搅拌反应过夜。反应完成, 加入饱和氯化铵终止反应, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到 4.60mg 粗品。柱层析, 洗脱剂(乙酸乙酯: 石油醚=1:2), 收集产物得到 2.58g 白色固体。收率 73.7%, 纯度为 97.82%。

ESI-MS: $m/z=650.2(M+H)^+$ 。

步骤 3: (S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-氟苯甲酸的制备

取 2.58g (3.97mmol) (S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-氟苯甲酸叔丁酯用 25mL 乙腈溶解, 降温到 0℃左右内温监控, 缓慢滴加 25mL 浓盐酸, TLC 检测 0.5h 后反应完全, 加入水终止反应, 加入 EA 萃取, 有机相依次用, 饱和碳酸氢钠洗, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到 2.36g 粗品。向粗品中加入 15ml 乙酸乙酯充分搅拌溶解, 过滤除去固体, 母液浓缩后再用 20ml 乙酸乙酯: 正庚烷 1:2 溶剂室温搅拌 2 小时, 过滤, 正庚烷洗涤滤饼, 滤饼真空干燥得到 2.06g 白色固体, 收率 87.3%, ee-值 99.36%, 纯度 98.20%。

ESI-MS: $m/z=594.1(M+H)^+$ 。

步骤 4: (S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺的制备

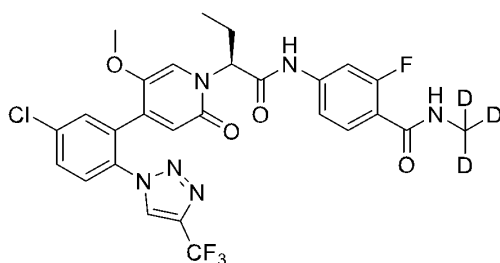
取 1.0g (1.675mmol) (S)-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)-2-氟苯甲酸用 10mL DMAC 溶解, 加入 226mg (3.35mmol) 甲胺盐酸盐, 953mg (2.52mmol) HBTU, 降温到 5℃左右内温监控, 缓慢滴加 1.1g (8.38mmol) DIPEA, 保持 5-10℃反应 1h 后, TLC 检测反应完全, 缓慢加入 30ml 水终止反应, 体系逐渐析出灰白色固体颗粒, 搅拌打浆 1h 后, 过滤得到固体, 鼓风干燥后得到 1.06g 粗品。再用 20ml 乙酸乙酯: 正庚烷 1:2 溶剂室温

搅拌 2 小时, 过滤, 正庚烷洗涤滤饼, 滤饼真空干燥得到 860mg 白色固体, 收率 84.3%, ee-值 99.27%, 纯度 98.32%。

ESI-MS: $m/z=607.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.82 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 9: (S) -4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 丁酰胺基)-2-氟-N-(甲基- d_3) 苯甲酰胺 (化合物 5) 的制备



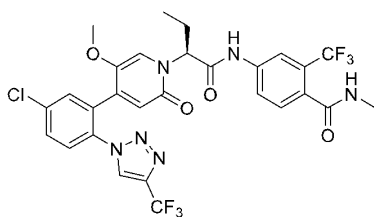
(化合物 5) ;

制备方法同实施例 8 的制备方法, 将步骤 4 的甲胺盐酸盐替换成氘代甲胺盐酸盐, 即可制得标题化合物 5, 收率 87%, ee-值 99.22%, 纯度为 98.02%。

ESI-MS: $m/z=610.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.79 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.19 – 1.99 (m, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 10: 化合物 8 的制备



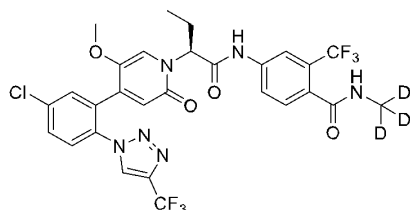
(化合物 8) ;

制备方法同实施例 8 的制备方法, 将步骤 1 的 4-氨基-2-氟苯甲酸叔丁酯替换成 4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲酸叔丁酯, 即可制得标题化合物 8, ee-值 99.17%, 纯度为 97.62%。

ESI-MS: $m/z=657.2(M+H)^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.82 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.18 – 8.12 (m, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

5 **实施例 11：化合物 9 的制备**



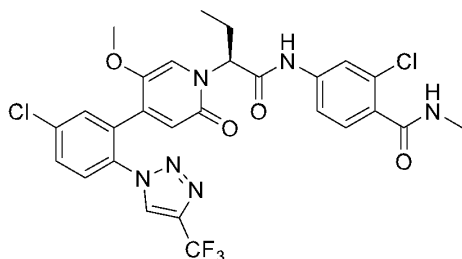
(化合物 9)；

制备方法同实施例 8 的制备方法，将步骤 1 的 4-氨基-2-氟苯甲酸叔丁酯替换成 4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲酸叔丁酯，将步骤 4 的甲胺盐酸盐替换成氘代甲胺盐酸盐即可制得标题化合物 9，ee-值 98.92%，纯度为 98.50%。

10 ESI-MS: $m/z=660.2(\text{M}+\text{H})^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.82 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

15 **实施例 12：化合物 10 的制备**



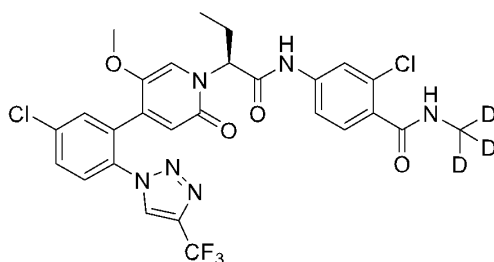
(化合物 10)；

制备方法同实施例 8 的制备方法，将步骤 1 的 4-氨基-2-氟苯甲酸叔丁酯替换成 4-氨基-2-氯苯甲酸叔丁酯，即可制得标题化合物 10，ee-值 98.89%，纯度为 98.49%。

ESI-MS: $m/z=623.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.82 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 13：化合物 11 的制备



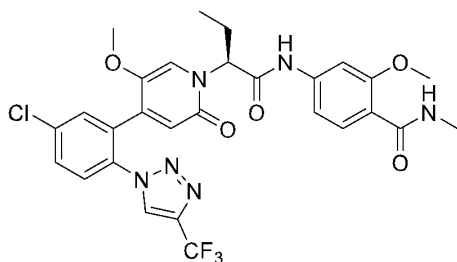
(化合物 11) ;

制备方法同实施例 8 的制备方法, 将步骤 1 的 4-氨基-2-氟苯甲酸叔丁酯替换成 4-氨基-2-氯苯甲酸叔丁酯, 将步骤 4 的甲胺盐酸盐替换成氘代甲胺盐酸盐, 即可制得标题化合物 11, ee-值 98.96%, 纯度为 98.32%。

5 ESI-MS: $m/z=626.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.81 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

10 实施例 14: 化合物 12 的制备



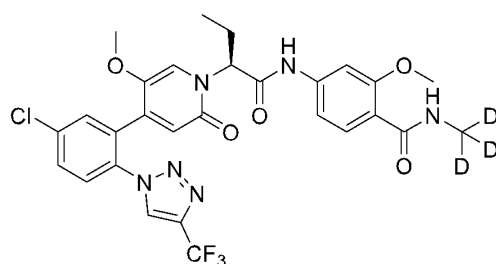
(化合物 12) ;

制备方法同实施例 8 的制备方法, 将步骤 1 的 4-氨基-2-氟苯甲酸叔丁酯替换成 4-氨基-2-(甲氧基)苯甲酸叔丁酯, 即可制得标题化合物 12, ee-值 98.68%, 纯度为 98.65%。

ESI-MS: $m/z=619.2(M+H)^+$ 。

15 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.82 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 15: 化合物 13 的制备



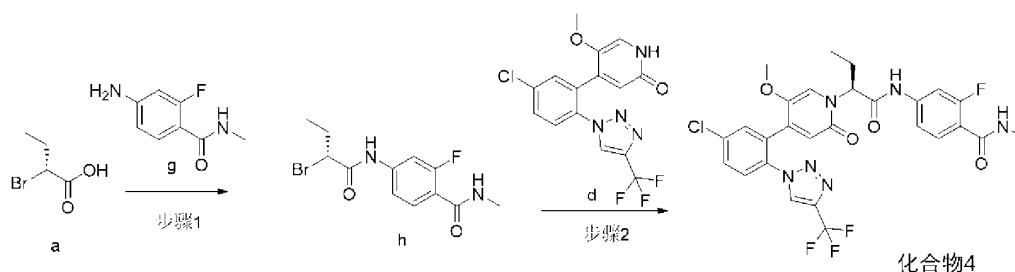
(化合物 13) ;

制备方法同实施例 8 的制备方法, 将步骤 1 的 4-氨基-2-氟苯甲酸叔丁酯替换成 4-氨基-2-(甲氧基) 苯甲酸叔丁酯, 将步骤 4 的甲胺盐酸盐替换成氘代甲胺盐酸盐, 即可制得标题化合物 13, ee-值 98.68%, 纯度为 98.95%。

5 ESI-MS: $m/z=622.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.81 (s, 1H), 9.17 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.13 – 8.08 (m, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

10 对比例 1: (S) -4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 丁酰胺基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺 (化合物 4) 的制备:



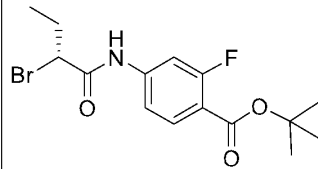
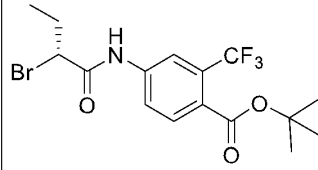
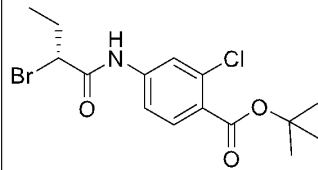
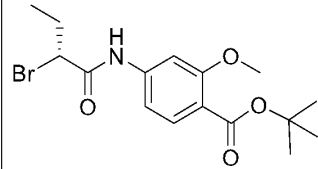
15 按照专利 CN 111770917 A 中公开的合成策略, 合成化合物 4, 最终精制可制得标题化合物 4, 其 ee-值 82.12%, 纯度为 96.26%。由于化合物 4 的结晶过程不能形成对映异构体的协同晶体, 未能在精致过程中除去化合物 4 的手性异构体 (R 构型化合物 4)。

而通过本专利提供的路线, 如实施例 8, 通过对结构式 (VIII) 的化学拆分的方法得到 ee-值高于 98% 的中间体式 (VIII), 从而达到化合物 4 的高 ee 值及高化学纯度的

20 目标 API。

以上实施例 8-14 的化合物按实施例方法所产生的中间体的核磁及质谱数据如下表 2 所示:

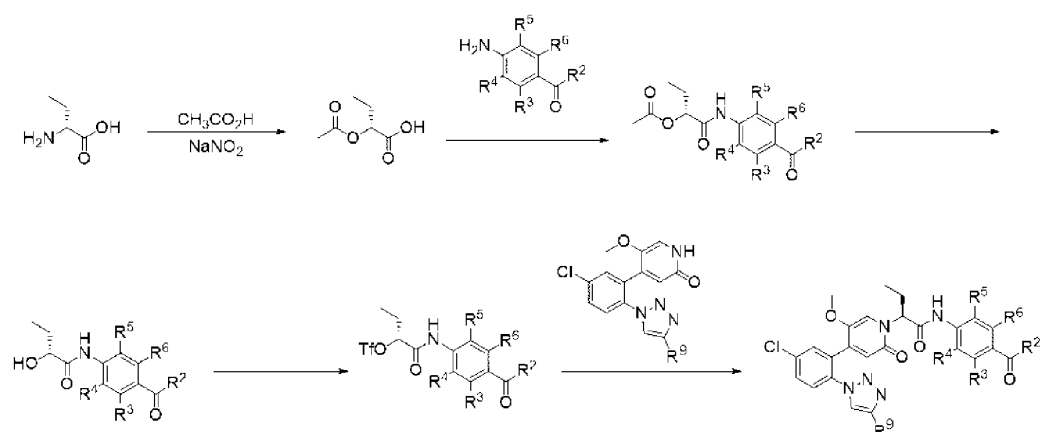
表 2

结构	名称	¹ H NMR	ESI-MS:m/z (M+H) ⁺
 化合物 IV-1	(R)-4-(2-溴丁酰胺)-2-氟苯甲酸叔丁酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.78 (s, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	360.1
 化合物 IV-2	(R)-4-(2-溴丁酰胺)-2-(三氟甲基)苯甲酸叔丁酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.79 (s, 1H), 8.27 – 8.17 (m, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	410.1
 化合物 IV-3	(R)-4-(2-溴丁酰胺)-2-氯苯甲酸叔丁酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.79 (s, 1H), 8.18 – 8.07 (m, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	378.0
 化合物 IV-4	(R)-4-(2-溴丁酰胺)-2-甲氧基苯甲酸叔丁酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.78 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	372.1

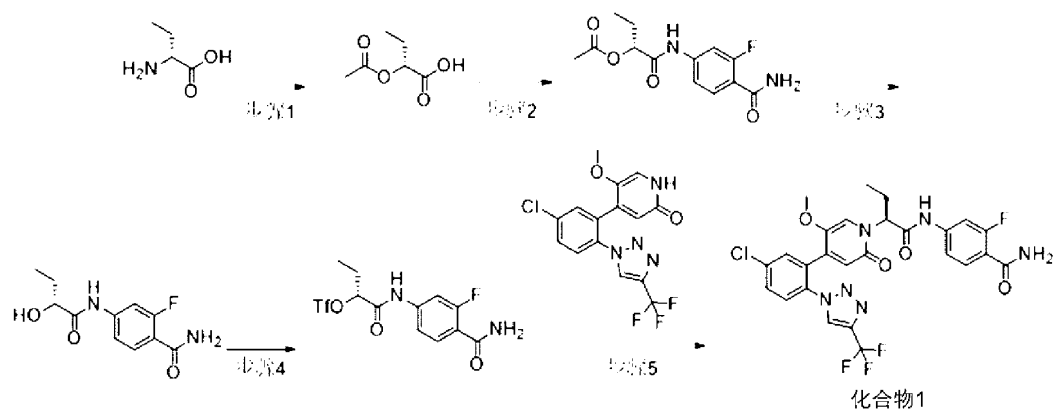
第三部分实施例：实施例 16-43

第三部分第一组实施例

实施例 16-22，提供一种类型的中间体及其由其合成的式 (I) 所示氧代吡啶类化合物，其中 R⁷ 为三氟甲磺酰基的，具体合成路线如下：



实施例 16: 化合物 1 的制备:



步骤 1: (R)-2-乙酰氧基丁酸

- 5 取 5.0g (48.49mmol) D-2-氨基丁酸用 20g (mmol) 醋酸溶解, 冷却至 5℃ 以下, 分批加入 6.7g (97.09mmol) 亚硝酸钠, 控制温度在 0~5℃ 以下, 约 30 分钟加料完毕, 0~5℃ 搅拌反应液 6-10h; 随后, 反应液加入 3V 体积的水后, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相; 有机相再用大量水洗, 再用碳酸氢钠溶液将醋酸完全洗掉后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到 7.5g 油状物, 无需纯化直接用于下一步。

10 ESI-MS: $m/z=147.1(M+H)^+$ 。

步骤 2: (R)-1-((4-氨基甲酰基-3-氟苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基乙酸酯的制备

- 取 1.03g (7.05mmol) (R)-2-乙酰氧基丁酸, 溶于 20ml 四氢呋喃中, 加入 720mg (4.70mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺, 冷却至 0℃ 以下, 加入 1.12g (14.1mmol) 吡啶, 然后滴加用 10ml 四氢呋喃稀释的 4.50g (14.1mmol) 1-丙基磷酸酐 (50% 乙酸乙酯溶液), 15 加毕, 0~5℃ 搅拌 10 分钟, 室温搅拌反应 30 分钟。反应完成, 加入水终止反应, 加入

EA 萃取, 有机相依次用 5%柠檬酸洗, 饱和碳酸氢钠洗, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到粗品。向粗品中加入 10ml 的有机溶剂混合液(乙酸乙酯: 正庚烷按照体积比 1:1 混合)室温搅拌 2 小时, 过滤, 正庚烷洗涤滤饼, 滤饼真空干燥得到白色固体, 收率 76.1%, ee 值 99.56%, 纯度 96.20%。

5 ESI-MS: $m/z=283.1(M+H)^+$ 。

步骤 3: (R) -2-氟-4-(2-羟基丁酰胺) 苯甲酰胺的制备

取 1.5g (5.32mmol) (R) -1-((4-氨基甲酰基-3-氟苯基) 氨基) -1-氧代丁-2-基乙酸酯, 溶于 10ml 甲醇和 15ml 的水混合溶剂中, 加入 2.20g (15.96mmol) 碳酸钾, 室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完成后, 缓慢加入 20ml 水终止反应, 体系析出大量白色
10 固体, 继续加入 50ml 水后搅拌打浆 1h, 过滤得到白色固体, 滤饼真空干燥得到白色固体, 收率 87.3%, ee 值 98.87%, 纯度 96.82%。

ESI-MS: $m/z=241.1(M+H)^+$ 。

步骤 4: (R) -1-((4-氨基-3-氟苯基) 氨基) -1-氧代丁-2-基三氟甲磺酸酯的制备

取 860mg (3.58mmol) (R) -2-氟-4-(2-羟基丁酰胺) 苯甲酰胺, 溶于 10ml 二氯
15 甲烷中, 加入 723mg (7.16mmol) 三乙胺和 88mg (0.72mmol) 4-二甲氨基吡啶 (DMAP), 最后 0℃左右滴加 678mg (3.95mmol) 三氟甲磺酸 5ml 二氯甲烷溶液, 保持室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完成后, 缓慢加入 20ml 水终止反应, 有机相用二氯甲烷萃取干燥后浓缩得到粗品, 用约 8ml 乙酸乙酯溶解后冷却析晶得到淡黄色固体, 收率 86.6%, ee 值 98.52%, 纯度 95.65%。

20 ESI-MS: $m/z=373.1(M+H)^+$ 。

步骤 5: 化合物 1 的制备

取 200mg (0.539mmol) 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基)
-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮, 加入 25ml 单口瓶, 以 5ml 二氧六环溶解搅拌, 加入 150mg
(1.08mmol) 碳酸钾, 以及 62mg (0.539mmol) 四甲基胍, 搅拌 5 分钟, 加入 0.648mmol
25 (R) -1-((4-氨基-3-氟苯基) 氨基) -1-氧代丁-2-基三氟甲磺酸酯, 升温到 35℃搅拌反应, 直至 TLC 监测反应完成, N/O-烷基化转化比例为 40: 1, 加入饱和氯化铵终止反应, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到粗品, 收率 95.8%, ee 值 98.51%。

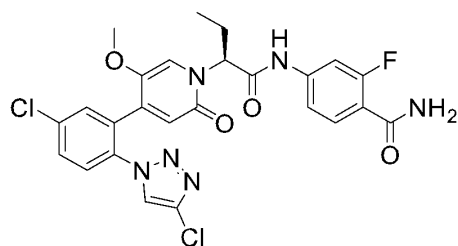
ESI-MS: $m/z=593.2(M+H)^+$ 。

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.78 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 3H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (dd, 1H), 3.25 (s,

3H), 2.18 – 2.00 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

将粗品进行结晶处理，即可获得高品质目标产物。

实施例 17：化合物 2 的制备



(化合物 2)；

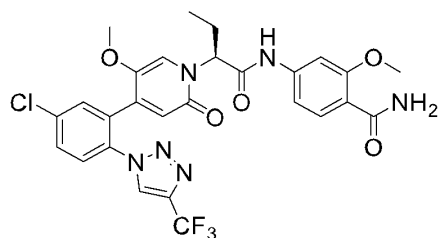
- 5 制备方法同实施例 16 的制备方法，将步骤 5 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮替换为 4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮，即将 R⁹ 由三氟甲基替换成氯，可制得化合物 2 粗品，收率 90%，ee 值 98.61%，反应终点 N/O-烷基化转化比例为 35: 1。

ESI-MS:m/z=559.1(M+H)⁺。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:10.69 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 7.98 – 7.72 (m, 5H), 7.59 – 7.28 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.52 (dd 1H), 3.28 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

将粗品进行结晶处理，即可获得高品质目标产物。

实施例 18：化合物 3 的制备



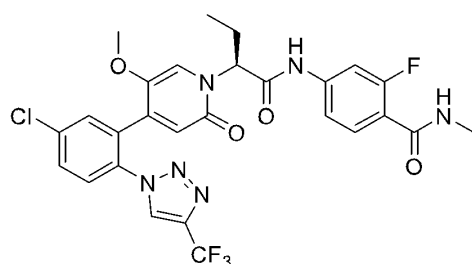
(化合物 3)；

- 15 制备方法同实施例 16 的制备方法，将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-甲氧基-苯甲酰胺，即将 R⁶ 由氟替换成甲氧基，可制得化合物 3 粗品，最后合成步收率 90%，ee 值 98.39%，反应终点 N/O-烷基化转化比例为 30: 1。

ESI-MS:m/z=605.1(M+H)⁺。

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:10.68 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 7.95 – 7.73 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.54 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

实施例 19：化合物 4 的制备



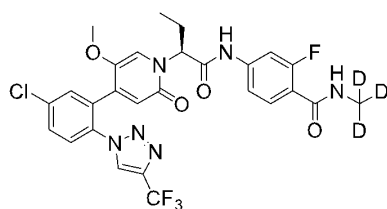
(化合物 4) ;

制备方法同实施例 16 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺, 即将 R^2 由氨基替换成 N-甲基, 可制得化合物 4 粗品, 最后合成步收率 90%, ee 值 99.02%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 40: 1。

5 ESI-MS: $m/z=623.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.82 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

10 实施例 20: 化合物 5 的制备



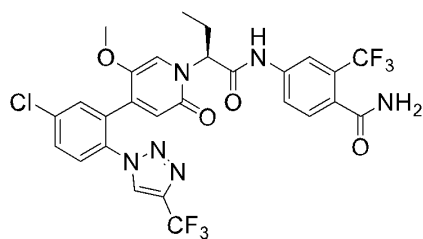
(化合物 5) ;

制备方法同实施例 16 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-(甲基- d_3)苯甲酰胺, 即将 R^2 由氨基替换成 N-(甲基- d_3), 可制得化合物 5 粗品, 最后合成步收率 89%, ee 值 98.87%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 40: 1。

15 ESI-MS: $m/z=610.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.79 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.19 – 1.99 (m, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

20 实施例 21: 化合物 6 的制备



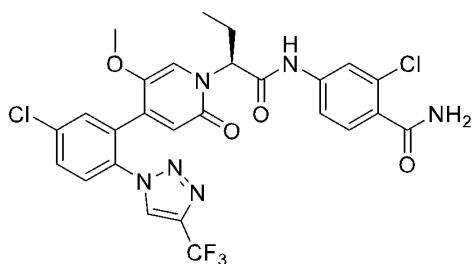
(化合物 6) ;

制备方法同实施例 16 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-三氟甲基-N-甲基苯甲酰胺, 即将 R^6 由氟替换成三氟甲基, 可制得化合物 6 粗品, 最后合成步收率 89%, ee 值 98.87%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 30: 1。

5 ESI-MS: $m/z=643.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :10.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.02 – 7.72 (m, 5H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.23 – 2.03 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

实施例 22: 化合物 7 的制备



(化合物 7) ;

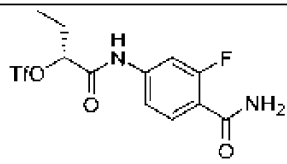
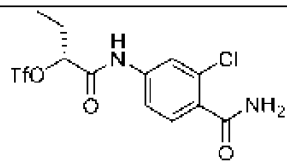
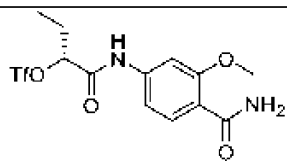
制备方法同实施例 16 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氯-苯甲酰胺, 即将 R^6 由氟替换成氯, 可制得化合物 7 粗品, 最后合成步收率 92%, ee 值 98.87%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 35: 1。

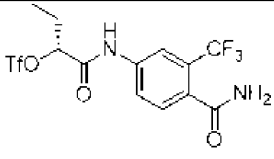
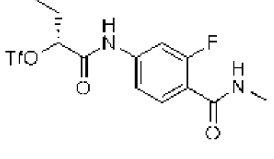
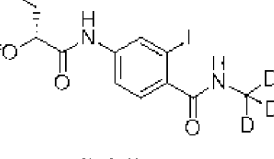
ESI-MS: $m/z=623.1(M+H)^+$ 。

15 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :10.58 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.91 – 7.66 (m, 4H), 7.58 – 7.25 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.53 (dd 1H), 3.26 (s, 3H), 2.88 (d, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

本实施例 16-22 所包含的中间体及其核磁和质谱数据如下表 3 所示:

表 3. 实施例 16-22 所涉及的中间体及其核磁、质谱数据

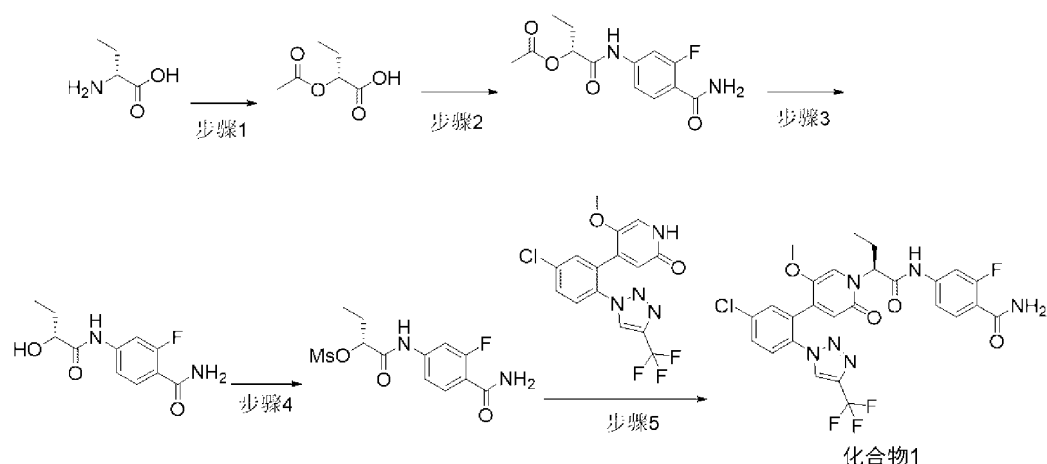
结构及其编号	名称	¹ H NMR	ESI-MS:m/z (M+H) ⁺
 化合物V-1	(S)-1-(4-((2S)-2-((三氟甲基磺酰氧基)-3-氟苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基)-1-氟甲磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.67 (s, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 5.83 -5.76 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	373.1
 化合物V-2	(S)-1-(4-((2S)-2-((三氟甲基磺酰氧基)-3-氯苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基)-1-氟甲磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.67 (s, 1H), 8.18-8.06 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.69-7.62 (m, 1H), 5.82 -5.76 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).	389.0
 化合物V-3	(S)-1-(4-((2S)-2-((三氟甲基磺酰氧基)-3-甲氧基苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基)-1-氟甲磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.68 (s, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 5.82 -5.76(m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.96-1.89(m, 2H), 0.86 (t, 3H).	385.1

结构及其编号	名称	¹ H NMR	ESI-MS:m/z (M-H) ⁻
 化合物V-4	(R)-1-((4-(3-((三氟甲基)氨基)-1-氧代-2-苯基-1H-咪唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-氧代-2-苯基-1H-咪唑-2-基)三氟甲基磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.67 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.73-7.68 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).	423.1
 化合物V-5	(R)-1-((4-(3-((甲基氨基)-1-氧代-2-苯基-1H-咪唑-2-基)-3-氟苯基)氨基)-1-氧代-2-苯基-1H-咪唑-2-基)三氟甲基磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.67 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	387.1
 化合物V-6	(R)-1-((4-(3-((甲基-d ₃)氨基)-1-氧代-2-苯基-1H-咪唑-2-基)-3-碘苯基)氨基)-1-氧代-2-苯基-1H-咪唑-2-基)三氟甲基磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.67 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	390.1

第三部分第二组实施例

实施例 23-29，提供一种类型的中间体及其由其合成的式 (I) 所示氧代吡啶类化合物，其中 R⁷ 为甲磺酰基，具体如下：

- 5
- 实施例 23：(S)-2-氟-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)苯甲酰胺(化合物 1) 的制备：



其中，本实施例的步骤 1-3 以及步骤 5 与实施例 16 一致，不同之处在于：

步骤 4：（R）-1-（（4-氨基-3-氟苯基）氨基）-1-氧代丁-2-基甲磺酸酯的制备

取 860mg（3.58mmol）（R）-2-氟-4-（2-羟基丁酰胺）苯甲酰胺，溶于 10m 二氯甲烷中，加入 723mg（7.16mmol）三乙胺和 88mg（0.72mmol）DMAP，最后 0℃左右滴加 3.95mmol 甲磺酸的 5m 二氯甲烷溶液，保持室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完成后，缓慢加入 20ml 水终止反应，有机相用二氯甲烷萃取干燥后浓缩得到粗品，用约 8ml 乙酸乙酯溶解后冷却析晶得到淡黄色固体，收率 86.6%，ee 值 98.52%，纯度 95.65%。

ESI-MS： $m/z=319.1(M+H)^+$ 。

10 步骤 5：化合物 1 的制备

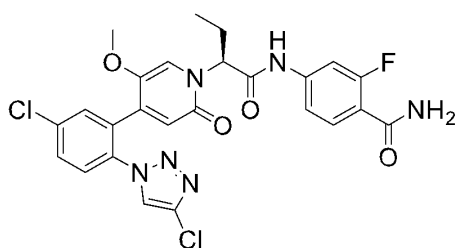
取 200mg（0.539mmol）4-（5-氯-2-（4-（三氟甲基）-1H-1,2,3-三唑-1-基）苯基）-5-甲氧基吡啶-2（1H）-酮，加入 25ml 单口瓶，以 5ml 二氧六环溶解搅拌，加入 150mg（1.08mmol）碳酸钾，以及 62mg（0.539mmol）四甲基胍，搅拌 5 分钟，加入 0.648mmol（R）-1-（（4-氨基-3-氟苯基）氨基）-1-氧代丁-2-基甲磺酸酯，升温到 35℃搅拌反应，直至 TLC 监测反应完成，N/O-烷基化转化比例为 40：1，加入饱和氯化铵终止反应，加入乙酸乙酯萃取，有机相依次用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，蒸干溶剂得到粗品，收率 95.8%，ee 值 99.78%。

ESI-MS： $m/z=593.2(M+H)^+$ 。

1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ : 10.78 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 3H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.18 – 2.00 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

将粗品进行结晶处理，即可获得高品质目标产物。

实施例 24：化合物 2 的制备



(化合物 2) ;

制备方法同实施例 23 的制备方法, 将步骤 5 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基) -5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮替换为 4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基) -5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮, 即将 R⁹ 由三氟甲基替换成氯, 可制得化合物 2

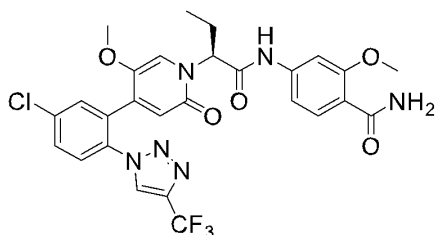
5 粗品, 收率 90%, ee 值 98.61%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 35: 1。

ESI-MS:m/z=559.1(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:10.69 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 7.98 – 7.72 (m, 5H), 7.59 – 7.28 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.52 (dd 1H), 3.28 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

10 将粗品进行结晶处理, 即可获得高品质目标产物。

实施例 25: 化合物 3 的制备



(化合物 3) ;

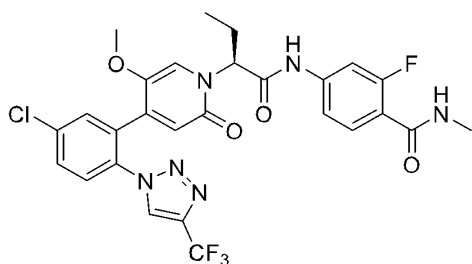
制备方法同实施例 23 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-甲氧基-苯甲酰胺, 即将 R⁶ 由氟替换成甲氧基, 可制得化合物 3 粗品, 最后合成步收

15 率 90%, ee 值 98.39%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 30: 1。

ESI-MS:m/z=605.1(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:10.68 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 7.95 – 7.73 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.54 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

20 实施例 26: 化合物 4 的制备



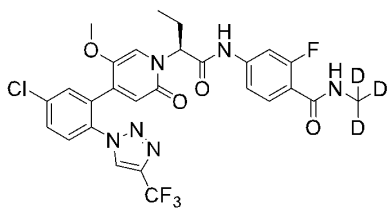
(化合物 4) ;

制备方法同实施例 23 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺, 即将 R^2 由氨基替换成 N-甲基, 可制得化合物 4 粗品, 最后合成步收率 90%, ee 值 99.02%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 40: 1。

5 ESI-MS: $m/z=623.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.82 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

10 实施例 27: 化合物 5 的制备



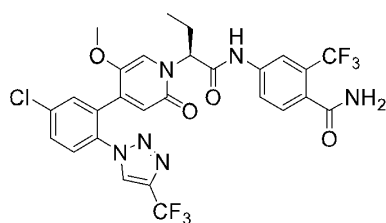
(化合物 5) ;

制备方法同实施例 23 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-(甲基- d_3)苯甲酰胺, 即将 R^2 由氨基替换成 N-(甲基- d_3), 可制得化合物 5 粗品, 最后合成步收率 89%, ee 值 98.87%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 40: 1。

15 ESI-MS: $m/z=610.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.79 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.19 – 1.99 (m, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

20 实施例 28: 化合物 6 的制备



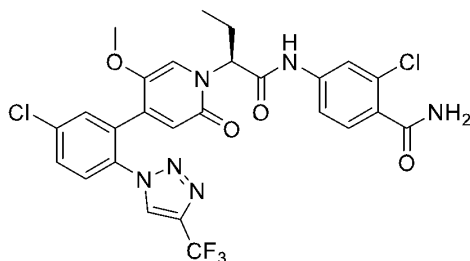
(化合物 6) ;

制备方法同实施例 23 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-三氟甲基-N-甲基苯甲酰胺, 即将 R^6 由氟替换成三氟甲基, 可制得化合物 6 粗品, 最后合成步收率 89%, ee 值 98.87%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 30: 1。

5 ESI-MS: $m/z=643.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :10.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.02 – 7.72 (m, 5H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.23 – 2.03 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

实施例 29: 化合物 7 的制备



(化合物 7) ;

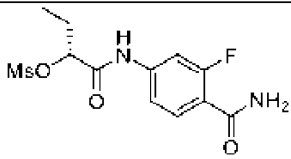
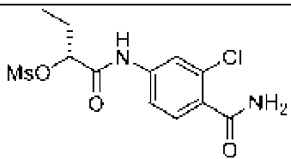
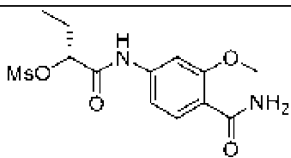
制备方法同实施例 23 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氯-苯甲酰胺, 即将 R^6 由氟替换成氯, 可制得化合物 7 粗品, 最后合成步收率 92%, ee 值 98.87%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 35: 1。

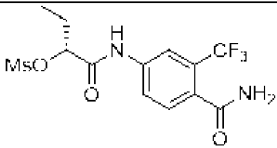
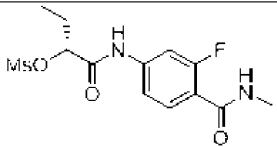
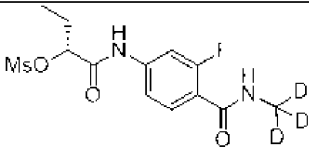
ESI-MS: $m/z=623.1(M+H)^+$ 。

15 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :10.58 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.91 – 7.66 (m, 4H), 7.58 – 7.25 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.53 (dd 1H), 3.26 (s, 3H), 2.88 (d, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

本实施例 23-29 所包含的中间体及其核磁和质谱数据如表 4 所示:

表 4. 实施例 23-29 所涉及的中间体及其核磁、质谱数据

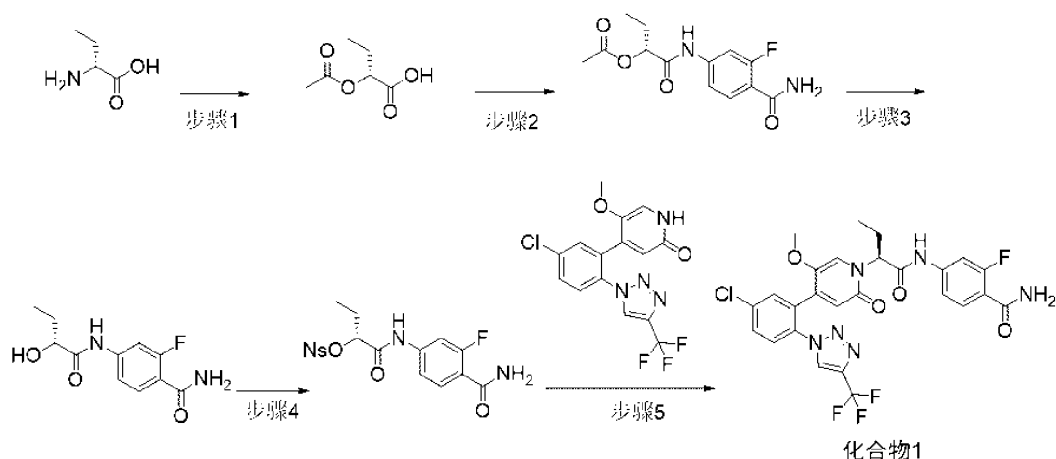
结构及其编号	名称	¹ H NMR	ESI-MS:m/z (M+H) ⁺
 化合物V-7	(S)-1-(4-(2-((S)-1-氧代丁-2-基甲磺酰基)-1-氨基)-4-氨基-3-氟苯基)-1-氧代丁-2-基甲磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.76 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	319.1
 化合物V-8	(S)-1-(4-(2-((S)-1-氧代丁-2-基甲磺酰基)-1-氨基)-4-氨基-3-氯苯基)-1-氧代丁-2-基甲磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.76 (s, 1H), 8.16-8.08 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).	335.1
 化合物V-9	(S)-1-(4-(2-((S)-1-氧代丁-2-基甲磺酰基)-1-氨基)-4-氨基-3-甲氧基苯基)-1-氧代丁-2-基甲磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.76 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).	331.1

结构及其编号	名称	¹ H NMR	ESI-MS:m/z (M-H) ⁻
 化合物V-10	(R)-1-((4-((3-((S)-1-氧代-2-基甲磺酰基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-氧代-2-基甲磺酰基)氨基)苯基)氨基)-1-氧代-2-基甲磺酰基	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.76 (s, 1H), 8.26-8.19 (m, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.75-7.68 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.98-1.90(m, 2H), 0.86 (t, 3H).	369.1
 化合物V-11	(R)-1-((4-((3-((S)-1-氧代-2-基甲磺酰基)-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)氨基)-1-氧代-2-基甲磺酰基)氨基)苯基)氨基)-1-氧代-2-基甲磺酰基	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.66 (s, 3H),1.98-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	333.1
 化合物V-12	(R)-1-((4-((3-((S)-1-氧代-2-基甲磺酰基)-4-(甲基氨基甲酰基)-d ₃)氨基甲酰基)苯基)氨基)-1-氧代-2-基甲磺酰基	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	336.1

第三部分第三组实施例

实施例 30-36，提供一种类型的中间体及其由其合成的式 (I) 所示氧代吡啶类化合物，其中 R⁷ 为对硝基苯甲磺酰基，具体如下：

- 5
- 实施例 30：(S)-2-氟-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)苯甲酰胺(化合物 1) 的制备：



其中，本实施例的步骤 1-3 以及步骤 5 与实施例 16 一致，不同之处在于：

步骤 4：(R)-1-((4-氨基-3-氟苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对硝基苯磺酸酯的制备

- 5 取 860mg (3.58mmol) (R)-2-氟-4-(2-羟基丁酰胺)苯甲酰胺，溶于 10m 二氯甲烷中，加入 723mg (7.16mmol) 三乙胺和 88mg (0.72mmol) DMAP，最后 0℃左右滴加 802mg (3.95mmol) 对硝基苯甲磺酸的 5ml 二氯甲烷溶液，保持室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完成后，缓慢加入 20ml 水终止反应，有机相用二氯甲烷萃取干燥后浓缩得到粗品，用约 8ml 乙酸乙酯溶解后冷却析晶得到淡黄色固体，收率 86.6%，ee 值 98.52%，
- 10 纯度 95.65%。

ESI-MS: $m/z=426.1(M+H)^+$ 。

步骤 5：化合物 1 的制备

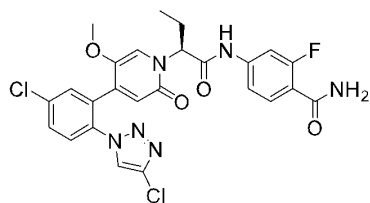
- 取 200mg (0.539mmol) 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮，加入 25ml 单口瓶，以 5ml 二氧六环溶解搅拌，加入 150mg (1.08mmol) 碳酸钾，以及 62mg (0.539mmol) 四甲基胍，搅拌 5 分钟，加入 0.648mmol (R)-1-((4-氨基-3-氟苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对硝基苯磺酸酯，升温到 35℃搅拌反应，直至 TLC 监测反应完成，N/O-烷基化转化比例为 40:1，加入饱和氯化铵终止反应，加入乙酸乙酯萃取，有机相依次用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，蒸干溶剂得到粗品，收率 95.8%，ee 值 98.51%。

- 20 ESI-MS: $m/z=593.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.78 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 3H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.18 – 2.00 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

将粗品进行结晶处理，即可获得高品质目标产物。

实施例 31：化合物 2 的制备



(化合物 2)；

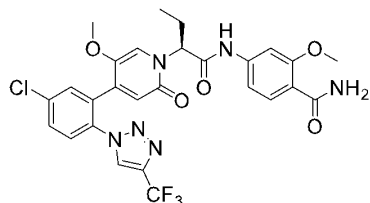
制备方法同实施例 30 的制备方法，将步骤 5 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-
5 三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮替换为 4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-
基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮，即将 R⁹ 由三氟甲基替换成氯，可制得化合物 2
粗品，收率 90%，ee 值 98.61%，反应终点 N/O-烷基化转化比例为 35: 1。

ESI-MS:m/z=559.1(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:10.69 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 7.98 – 7.72 (m, 5H), 7.59
10 – 7.28 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.52 (dd 1H), 3.28 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 2H), 0.78
(t, 3H)。

将粗品进行结晶处理，即可获得高品质目标产物。

实施例 32：化合物 3 的制备



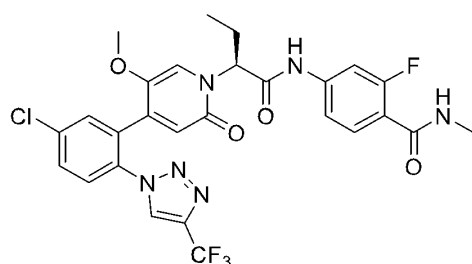
(化合物 3)；

15 制备方法同实施例 30 的制备方法，将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基
-2-甲氧基-苯甲酰胺，即将 R⁶ 由氟替换成甲氧基，可制得化合物 3 粗品，最后合成步收
率 90%，ee 值 98.39%，反应终点 N/O-烷基化转化比例为 30: 1。

ESI-MS:m/z=605.1(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:10.68 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 7.95 – 7.73 (m, 4H), 7.56
20 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.54 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H),
3.25 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

实施例 33：化合物 4 的制备



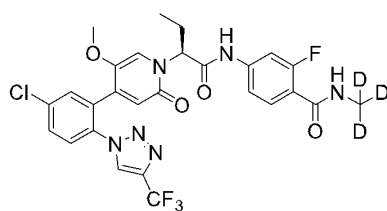
(化合物 4) ;

制备方法同实施例 30 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺, 即将 R^2 由氨基替换成 N-甲基, 可制得化合物 4 粗品, 最后合成步收率 90%, ee 值 99.02%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 40: 1。

5 ESI-MS: $m/z=623.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.82 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

10 实施例 34: 化合物 5 的制备



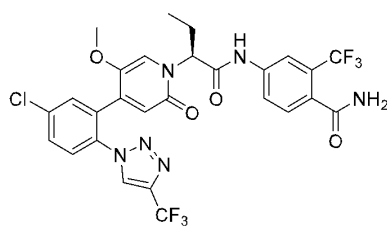
(化合物 5) ;

制备方法同实施例 30 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-(甲基- d_3)苯甲酰胺, 即将 R^2 由氨基替换成 N-(甲基- d_3), 可制得化合物 5 粗品, 最后合成步收率 89%, ee 值 98.87%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 40: 1。

15 ESI-MS: $m/z=610.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.79 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.19 – 1.99 (m, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

20 实施例 35: 化合物 6 的制备



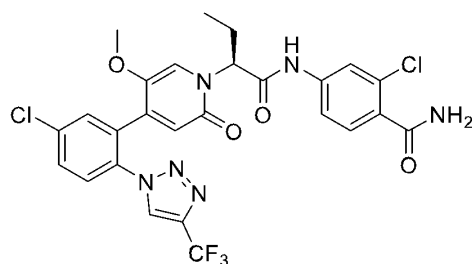
(化合物 6) ;

制备方法同实施例 30 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-三氟甲基-N-甲基苯甲酰胺, 即将 R^6 由氟替换成三氟甲基, 可制得化合物 6 粗品, 最后合成步收率 89%, ee 值 98.87%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 30: 1。

5 ESI-MS: $m/z=643.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :10.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.02 – 7.72 (m, 5H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.23 – 2.03 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

实施例 36: 化合物 7 的制备



(化合物 7) ;

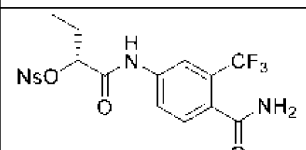
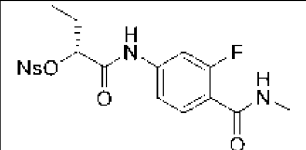
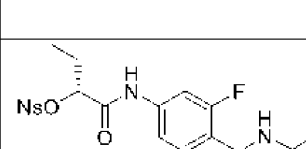
制备方法同实施例 30 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氯-苯甲酰胺, 即将 R^6 由氟替换成氯, 可制得化合物 7 粗品, 最后合成步收率 92%, ee 值 98.87%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 35: 1。

ESI-MS: $m/z=623.1(M+H)^+$ 。

15 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :10.58 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.91 – 7.66 (m, 4H), 7.58 – 7.25 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.53 (dd 1H), 3.26 (s, 3H), 2.88 (d, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

本实施例 30-36 所包含的中间体及其核磁和质谱数据如表 5 所示:

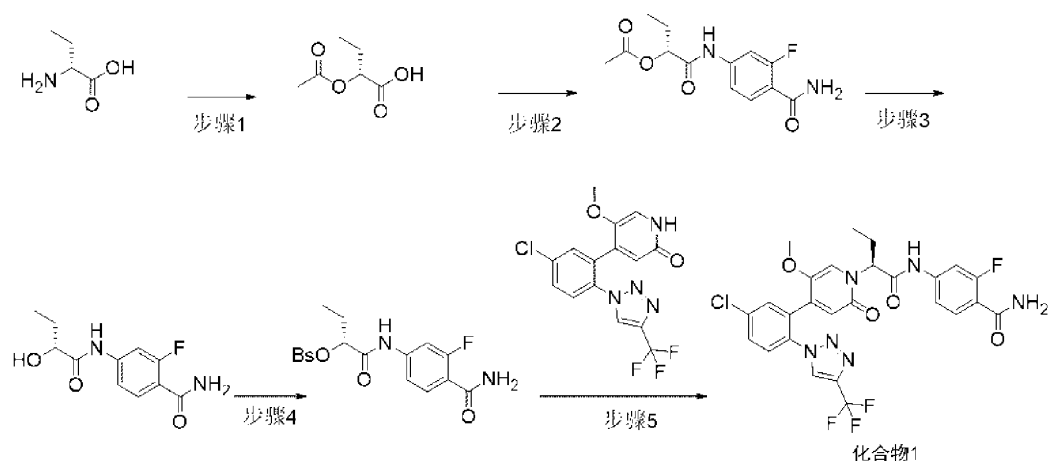
表 5. 实施例 30-36 所涉及的中间体及其核磁、质谱数据

结构及其编号	名称	¹ H NMR	ESI-MS:m/z (M-H) ⁻
 化合物V-16	(R)-1-((4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对硝基苯甲磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.26 (s, 1H), 8.51-8.45 (m, 2H), 8.32-8.26 (m, 4H), 7.82 (s, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).	476.1
 化合物V-17	(R)-1-((3-氟-4-(甲基氨基)苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对硝基苯甲磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.28 (s, 1H), 8.51-8.46 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.12-7.90 (m, 4H), 7.60-7.56 (m, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	440.1
 化合物V-18	(R)-1-((3-氟-4-((甲基-d ₃)氨基)苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基对硝基苯甲磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.28 (s, 1H), 8.52-8.45 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.12-7.90 (m, 4H), 7.60-7.56 (m, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	443.1

第三部分第四组实施例

实施例 37-43, 提供一种类型的中间体及其由其合成的式 (I) 所示氧代吡啶类化合物, 其中 R^7 为苯磺酰基, 具体如下:

- 5 实施例 37: (S)-2-氟-4-(2-(4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-氨基基-2-氧吡啶-1(2H)-基)丁酰胺基)苯甲酰胺(化合物 1)的制备:



其中，本实施例的步骤 1-3 以及步骤 5 与实施例 16 一致，不同之处在于：

步骤 4：(R)-1-((4-氨基-3-氟苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基甲磺酸酯的制备

取 860mg (3.58mmol) (R)-2-氟-4-(2-羟基丁酰胺)苯甲酰胺，溶于 10m 二氯甲烷中，加入 723mg (7.16mmol) 三乙胺和 88mg (0.72mmol) DMAP，最后 0℃左右滴加 625mg (3.95mmol) 苯磺酸的 5ml 二氯甲烷溶液，保持室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完成后，缓慢加入 20ml 水终止反应，有机相用二氯甲烷萃取干燥后浓缩得到粗品，用约 8ml 乙酸乙酯溶解后冷却析晶得到淡黄色固体，收率 86.6%，ee 值 98.52%，纯度 95.65%。

ESI-MS:m/z=381.1(M+H)⁺。

步骤 5：化合物 1 的制备

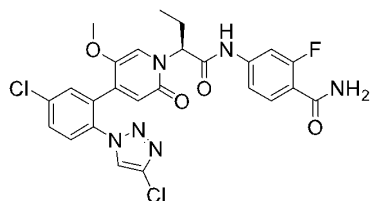
取 200mg (0.539mmol) 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮，加入 25ml 单口瓶，以 5ml 二氧六环溶解搅拌，加入 150mg (1.08mmol) 碳酸钾，以及 62mg (0.539mmol) 四甲基胍，搅拌 5 分钟，加入 246mg (0.648mmol) (R)-1-((4-氨基-3-氟苯基)氨基)-1-氧代丁-2-基甲磺酸酯，升温到 35℃搅拌反应，直至 TLC 监测反应完成，N/O-烷基化转化比例为 40:1，加入饱和氯化铵终止反应，加入乙酸乙酯萃取，有机相依次用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，蒸干溶剂得到粗品，收率 92.8%，ee 值 98.51%。

ESI-MS:m/z=593.2(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.78 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 3H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.18 – 2.00 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

将粗品进行结晶处理，即可获得高品质目标产物。

实施例 38: 化合物 2 的制备



(化合物 2) ;

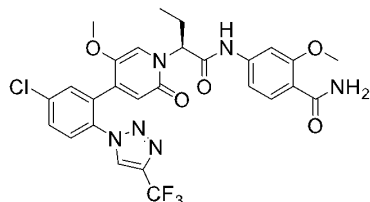
制备方法同实施例 37 的制备方法, 将步骤 5 的 4-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基) -5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮替换为 4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基) -5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮, 即将 R⁹ 由三氟甲基替换成氯, 可制得化合物 2 粗品, 收率 90%, ee 值 98.61%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 35: 1。

ESI-MS:m/z=559.1(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.69 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 7.98 – 7.72 (m, 5H), 7.59 – 7.28 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.52 (dd 1H), 3.28 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

将粗品进行结晶处理, 即可获得高品质目标产物。

实施例 39: 化合物 3 的制备



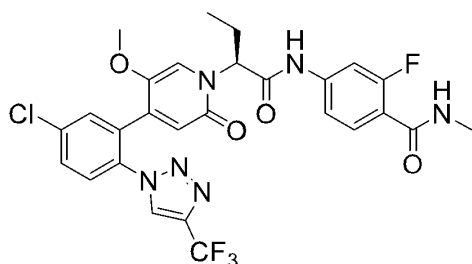
(化合物 3) ;

制备方法同实施例 37 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-甲氧基-苯甲酰胺, 即将 R⁶ 由氟替换成甲氧基, 可制得化合物 3 粗品, 最后合成步收率 90%, ee 值 98.39%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 30: 1。

ESI-MS:m/z=605.1(M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.68 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 7.95 – 7.73 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.54 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)。

实施例 40: 化合物 4 的制备



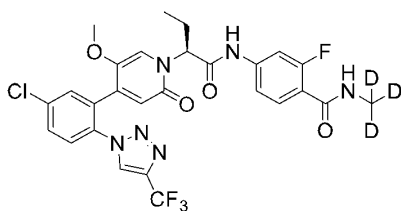
(化合物 4) ;

制备方法同实施例 37 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺, 即将 R^2 由氨基替换成 N-甲基, 可制得化合物 4 粗品, 最后合成步收率 90%, ee 值 99.02%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 40: 1。

5 ESI-MS: $m/z=623.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.82 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

10 实施例 41: 化合物 5 的制备



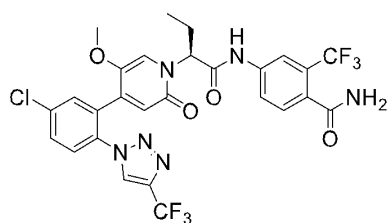
(化合物 5) ;

制备方法同实施例 37 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氟-N-(甲基- d_3)苯甲酰胺, 即将 R^2 由氨基替换成 N-(甲基- d_3), 可制得化合物 5 粗品, 最后合成步收率 89%, ee 值 98.87%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 40: 1。

15 ESI-MS: $m/z=610.2(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.79 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.19 – 1.99 (m, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

20 实施例 42: 化合物 6 的制备



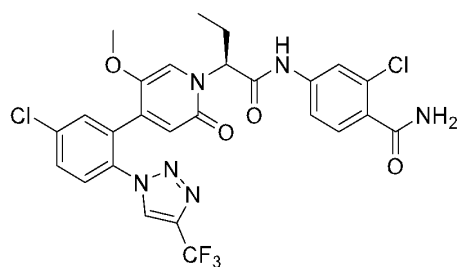
(化合物 6) ;

制备方法同实施例 37 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-三氟甲基-N-甲基苯甲酰胺, 即将 R^6 由氟替换成三氟甲基, 可制得化合物 6 粗品, 最后合成步收率 89%, ee 值 98.87%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 30: 1。

5 ESI-MS: $m/z=643.1(M+H)^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.02 – 7.72 (m, 5H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.51 (dd, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.23 – 2.03 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

实施例 43: 化合物 7 的制备



(化合物 7) ;

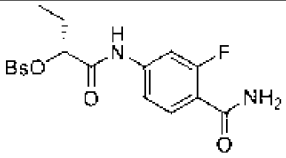
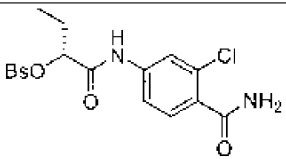
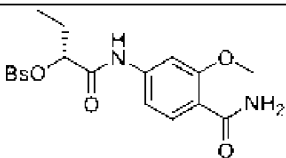
制备方法同实施例 37 的制备方法, 将步骤 2 的 4-氨基-2-氟苯甲酰胺替换成 4-氨基-2-氯-苯甲酰胺, 即将 R^6 由氟替换成氯, 可制得化合物 7 粗品, 后合成步收率 92%, ee 值 98.87%, 反应终点 N/O-烷基化转化比例为 35: 1。

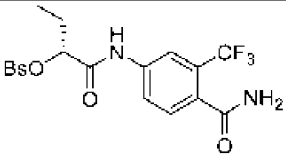
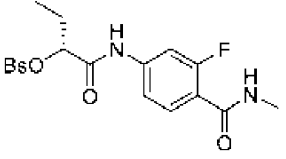
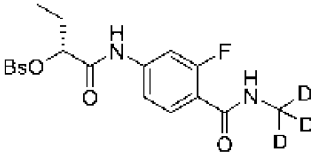
ESI-MS: $m/z=623.1(M+H)^+$ 。

15 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.58 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.91 – 7.66 (m, 4H), 7.58 – 7.25 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.53 (dd 1H), 3.26 (s, 3H), 2.88 (d, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)。

本实施例 37-43 所包含的中间体及其核磁和质谱数据如表 6 所示:

表 6. 实施例 37-43 所涉及的中间体及其核磁、质谱数据

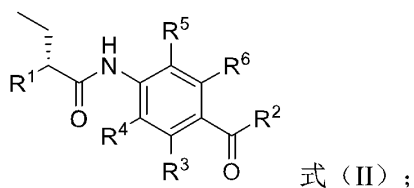
结构及其编号	名称	¹ H NMR	ESI-MS:m/z (M+H) ⁺
 化合物V-19	(R)-1-((4-氨基-3-氟苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基苯磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.28 (s, 1H), 8.07-7.96 (m, 4H), 7.92-7.86 (m, 3H), 7.82 (s, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	381.1
 化合物V-20	(R)-1-((4-氨基-3-氯苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基苯磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.26 (s, 1H), 8.17-8.06 (m, 3H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	397.1
 化合物V-21	(R)-1-((4-氨基-3-甲氧基苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基苯磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.26 (s, 1H), 8.02-7.96 (m, 3H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	393.1

结构及其编号	名称	¹ H NMR	ESI-MS:m/z (M+H) ⁺
 化合物V-22	(R)-1-((4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基苯磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.26 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.83(s, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	432.1
 化合物V-23	(R)-1-((3-氟-4-(甲基氨基)甲酰基)苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基苯磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.28 (s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.07-7.96 (m, 4H), 7.92-7.86 (m, 3H), 7.79-7.73 (m, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	395.1
 化合物V-24	(R)-1-((3-氟-4-(甲基-d ₃)氨基甲酰基)苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基苯磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.28 (s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.07-7.96 (m, 4H), 7.92-7.86 (m, 3H), 7.79-7.73 (m, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	398.1

上述实施例仅为本发明的优选实施方式之一，不应当用于限制本发明的保护范围，但凡在本发明的主体设计思想和精神上作出的毫无实质意义的改动或润色，其所解决的技术问题仍然与本发明一致的，均应当包含在本发明的保护范围之内。

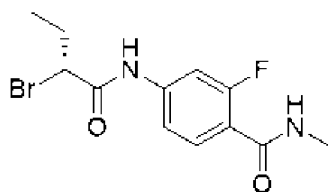
权利要求书

1. 一种如式 (II) 所示的中间体或其药学上可接受的盐:



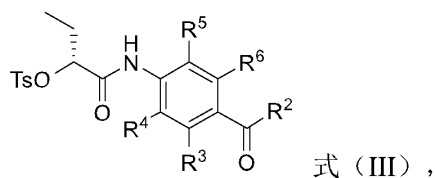
式 (II) 中:

- 5 R^1 选自 TsO-、X、 R^7 O-; Ts 为对甲苯磺酰基, X 选自 F、Cl、Br 或 I;
 R^2 选自 $-NHR^8$ 、 $-OC(CH_3)_3$;
 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;
 R^7 选自三氟甲磺酰基、甲磺酰基、对硝基苯甲磺酰基或苯磺酰基;
 R^8 选自氢、烷基或环烷基;



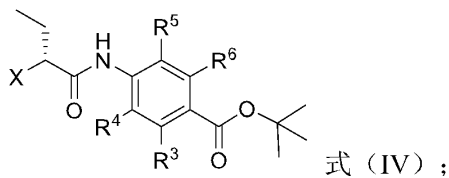
10 式 (II) 不为

2. 根据权利要求 1 所述的中间体或其药学上可接受的盐, 其中, 所述中间体具有式 (III)、式 (IV) 或式 (V) 所示的结构:



式 (III) 中,

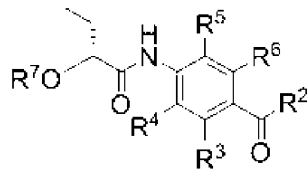
- 15 R^2 选自 $-NHR^8$, R^8 选自氢、烷基或环烷基;
 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;



式 (IV) 中:

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;

X 选自 F、Cl、Br 或 I;



式 (V) ;

式 (V) 中:

R^2 选自 NHR^8 , R^8 选自氢、烷基或环烷基;

5 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;

R^7 选自三氟甲磺酰基、甲磺酰基、对硝基苯甲磺酰基或苯磺酰基。

3. 根据权利要求 2 所述的中间体或其药学上可接受的盐, 其中, 式 (III) 中,
所述 R^2 选自 $-NHR^8$, R^8 选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基或叔丁基;
和/或 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基、乙氧基或三氟甲基;

10 式 (IV) 中,

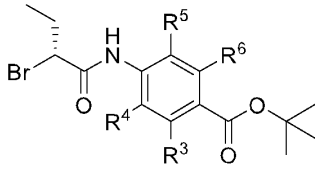
所述 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基、乙氧基或三氟甲基,
和/或 X 独立地选自 Cl 或 Br;

式 (V) 中,

R^8 选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丙甲基或叔丁基;

15 和/或 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、氟、氯、甲氧基、乙氧基或三氟甲基。

4. 根据权利要求 3 所述的中间体或其药学上可接受的盐, 其中所述中间体包括式 (IV-a) 所示的结构:

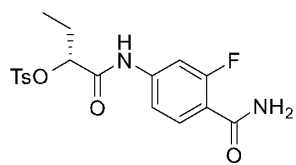


式 (IV-a) ;

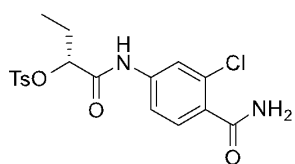
式 (IV-a) 中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 的定义同权利要求 3 相应定义。

20 5. 根据权利要求 2 所述的中间体或其药学上可接受的盐, 其中所述中间体的结构中的氢可被至少 1 个氘取代。

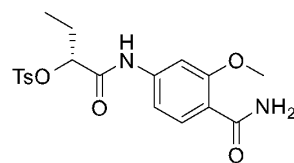
6. 根据权利要求 2 所述的中间体或其药学上可接受的盐, 其中所述中间体包括如下化合物:



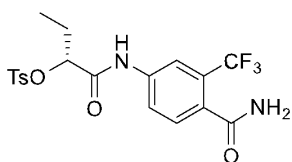
化合物III-1



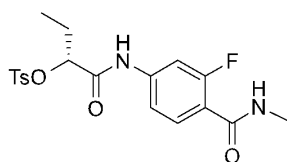
化合物III-2



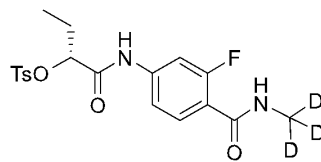
化合物III-3



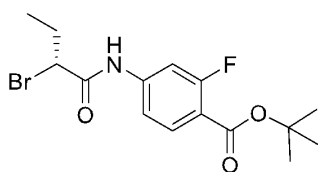
化合物III-4



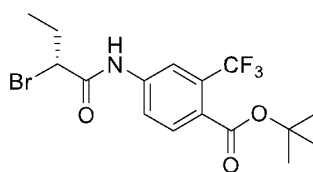
化合物III-5



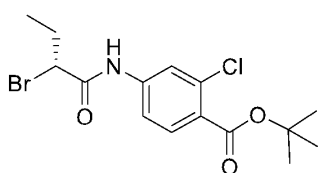
化合物III-6



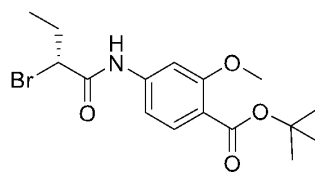
化合物IV-1



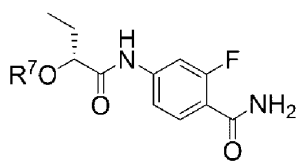
化合物IV-2



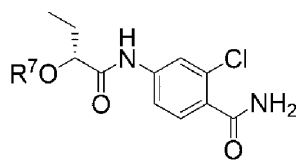
化合物IV-3



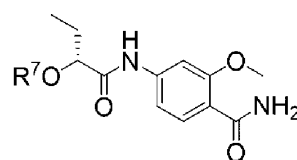
化合物IV-4



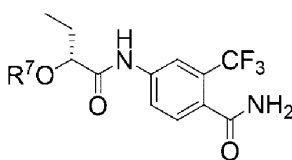
化合物V-a



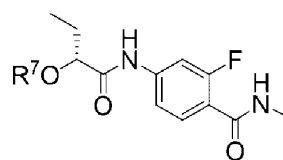
化合物V-b



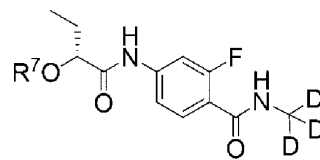
化合物V-c



化合物V-d



化合物V-e

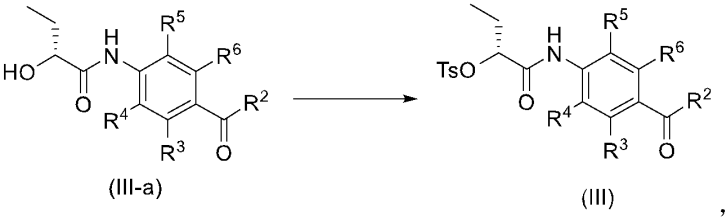


化合物V-f

7. 权利要求 1-6 任一项所述中间体或其药学上可接受的盐的制备方法, 所述中间体的合成包括方法 A、方法 B 或方法 C:

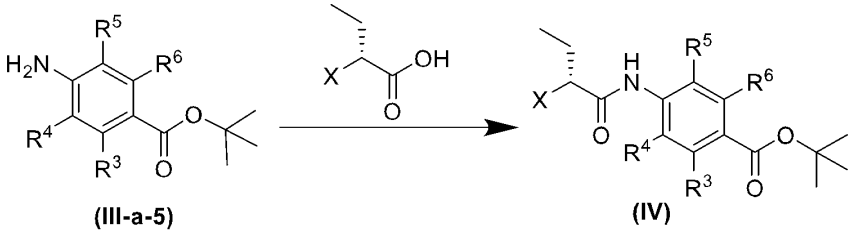
方法 A: 由式 (III-a) 化合物与对甲苯磺酰氯在碱性条件反应获得式 (III) 所示中

中间体，



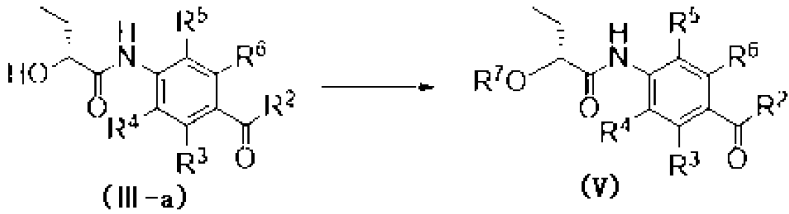
其中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 的定义同权利要求 1-6 任一相应定义；

方法 B：由式 (III-a-5) 化合物与卤代羧酸反应获得式 (IV) 所示中间体，



其中，X 选自 F、Cl、Br 或 I； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 的定义同权利要求 1-6 任一相应定义；

方法 C：由式 (III-a) 化合物在碱性条件下与羟基保护试剂进行酯化反应，得到式 (V) 所示中间体，



其中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 的定义同权利要求 1-6 任一相应定义。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其中所述方法 A 和/或方法 C 包括如下反应条件：

所述碱选自有机碱；

所述合成步骤的反应溶剂选自有机溶剂；

任选地，所述合成步骤的式 (III-a) 化合物与有机碱的摩尔比为 1：0.5-8；

任选地，所述合成步骤的反应温度为 0℃-60℃；

任选地，所述合成步骤的反应时间为 1-10 小时。

9. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其中，

所述有机碱包括三乙胺、吡啶、四甲基胍、DMAP、DBU、DIPEA 中的任一种或两

种以上混合；

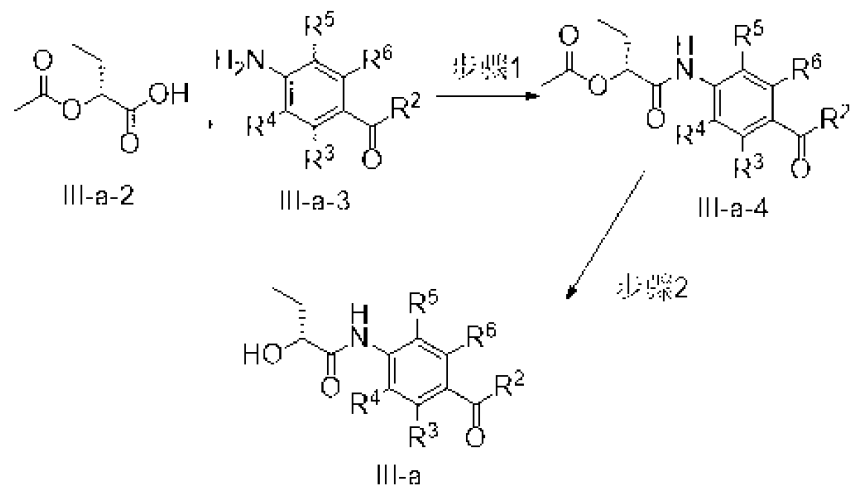
所述有机溶剂包括但不限于二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、异丙醇、乙醇、丙酮、DMF、乙腈中的任一种或两种以上混合；

或所述式 (III-a) 化合物与有机碱的摩尔比为 1: 1-3；

5 或所述反应温度为 10-30℃；

或所述反应时间为 4-6 小时。

10. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其中所述式 (III-a) 化合物的制备包括如下步骤：



10 其中，R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 的定义同上述任一相应定义；

步骤 1：式 (III-a-2) 化合物与式 (III-a-3) 化合物发生缩合反应获得式 (III-a-4) 化合物；

步骤 2：式 (III-a-4) 化合物在碱性条件下发生水解反应获得所述式 (III-a) 化合物。

11. 根据权利要求 10 所述的制备方法，其中所述步骤 1 的缩合反应包括如下反应条
15 件：

所述缩合反应包括缩合剂，所述缩合剂包括 T3P 或 DPP-Cl；

所述缩合反应包括有机碱，所述有机碱包括三乙胺、吡啶、四甲基胍、DBU 或 DIPEA；

20 所述缩合反应的溶剂为有机溶剂；优选地，所述有机溶剂包括四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、异丙醇、乙醇、丙酮、DMF、乙腈、乙酸乙酯中的任一种或两种以上混合；

任选地，所述缩合反应的温度为 0℃~60℃；

任选地，所述缩合反应的时间为 1~10 小时；

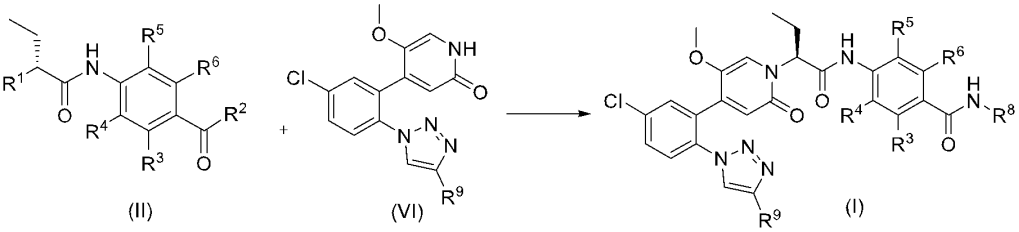
和/或，所述步骤 2 的水解反应包括如下反应条件：

所述水解反应包括无机碱，所述无机碱包括碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钾或碳酸氢钠；

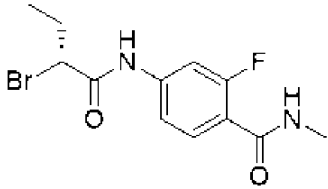
- 所述水解反应的溶剂为有机溶剂与水的混合溶剂，所述混合溶剂中有机溶剂与水的
- 5 体积比为 1:1~10；
- 任选地，所述水解反应的式 (III-a-4) 化合物与无机碱的摩尔比例为 1: 1~10；
- 任选地，所述水解反应的温度为 0℃~60℃；
- 任选地，所述水解反应的时间为 1~10 小时。

12. 权利要求 1-6 任一项所述中间体或其药学上可接受的盐用于标准品、对照品、
- 10 制备式 (I) 所示氧代吡啶类化合物、或在制备治疗或预防血管动脉疾病的药物中的应用。

13. 一种式 (I) 所示氧代吡啶类化合物的制备方法，所述制备方法包括式 (II) 所示的中间体或其药学上可接受的盐和式 (VI) 化合物反应获得式 (I) 化合物；



- 15 式 (II) 中：
- R^1 选自 $TsO-$ 、 $X-$ 、 R^7O- ； Ts 为对甲苯磺酰基， X 选自 F 、 Cl 、 Br 或 I ；
- R^2 选自 $-NHR^8$ 、 $-OC(CH_3)_3$ ；
- R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基；
- R^7 选自三氟甲磺酰基、甲磺酰基、对硝基苯甲磺酰基或苯磺酰基；
- 20 R^8 选自氢、烷基或环烷基；
- R^9 选自氟、氯或三氟甲基；

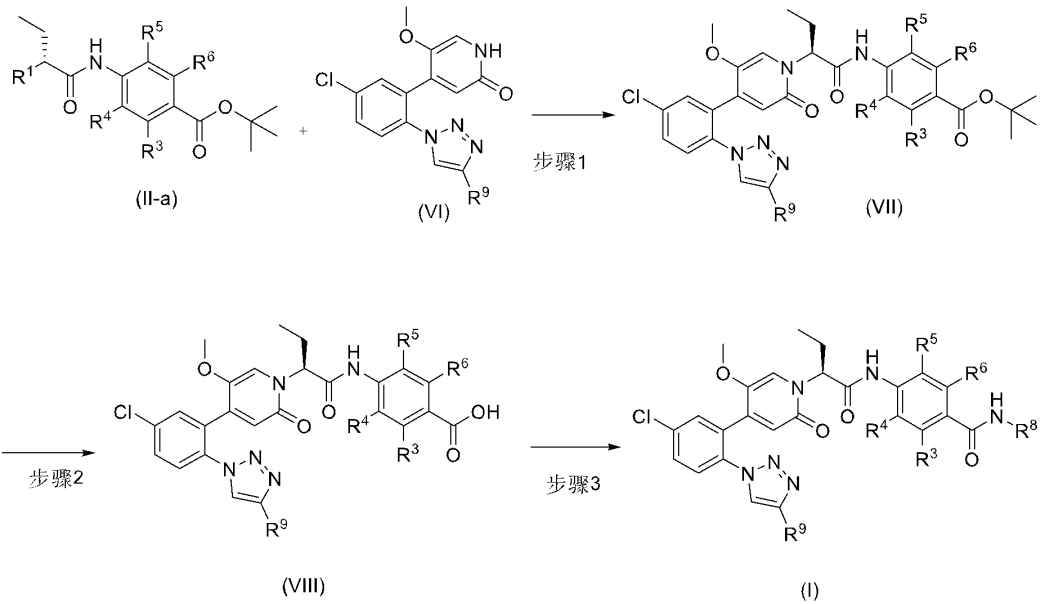


式 (II) 不为 。

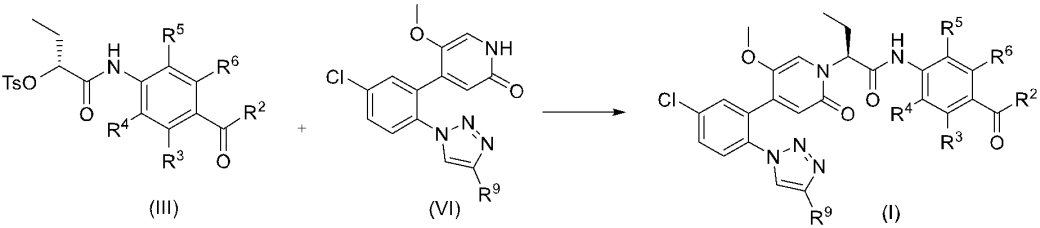
14. 根据权利要求 13 所述的式 (I) 所示氧代吡啶类化合物的制备方法，其中，所

述制备方法包括：

当式（II）中的 R² 选自 -OC(CH₃)₃ 时，式（II）所示中间体结构为式（II-a），所述制备方法包括以下步骤：



- 5 其中，
- R¹ 选自 TsO-、X、R⁷O-；Ts 为对甲苯磺酰基，X 选自 F、Cl、Br 或 I；
- R³、R⁴、R⁵、R⁶ 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基；
- R⁷ 选自三氟甲磺酰基、甲磺酰基、对硝基苯甲磺酰基或苯磺酰基；
- R⁸ 选自氢、烷基或环烷基；
- 10 R⁹ 选自氟、氯或三氟甲基；
- 步骤 1：式（II-a）所示的中间体或其药学上可接受的盐和式（VI）化合物反应获得式（VII）化合物；
- 步骤 2：式（VII）化合物发生水解反应得到式（VIII）化合物；
- 步骤 3：式（VIII）化合物发生缩合反应得到式（I）化合物。
- 15 15. 根据权利要求 13 所述的式（I）所示氧代吡啶类化合物的制备方法，其中所述制备方法选自方法一、方法二或方法三；
- 方法一：所述制备方法包括式（III）所示的中间体或其药学上可接受的盐和式（VI）化合物反应获得式（I）化合物，



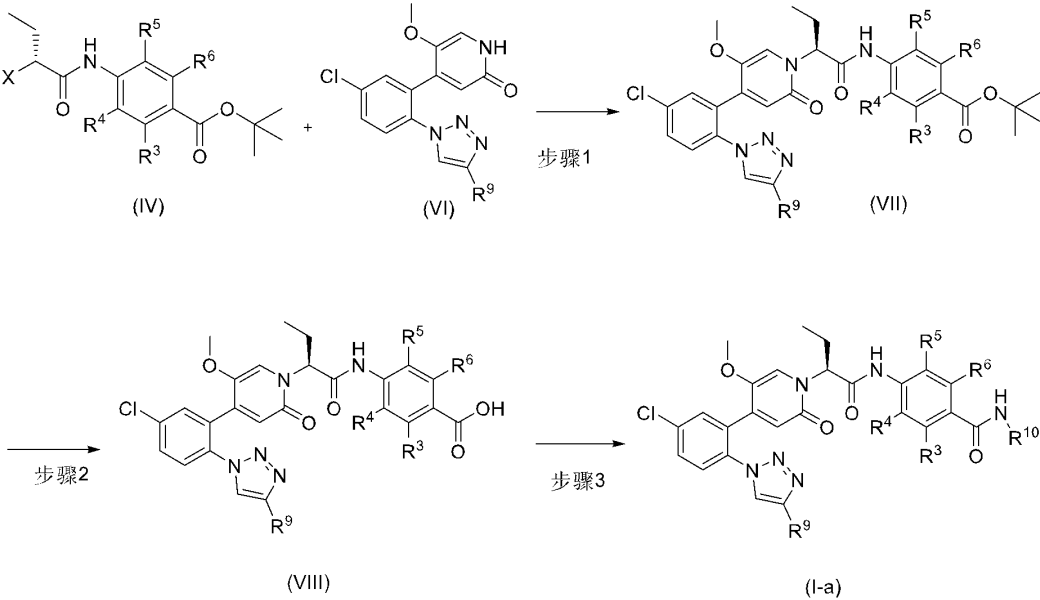
其中,

R^2 选自-NHR⁸, R^8 选自氢、烷基或环烷基;

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;

5 R^9 选自氟、氯或三氟甲基;

方法二:



其中,

R^{10} 选自烷基、环烷基或氘代烷基、环烷基;

10 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基;

R^9 选自氟、氯或三氟甲基;

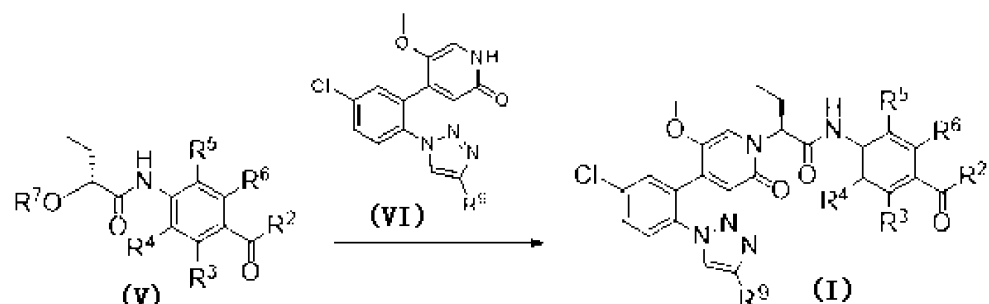
X 选自 F、Cl、Br 或 I;

步骤 1: 式 (IV) 所示的中间体或其药学上可接受的盐和式 (VI) 化合物反应获得式 (VII) 化合物;

15 步骤 2: 式 (VII) 化合物发生水解反应得到式 (VIII) 化合物;

步骤 3: 式 (VIII) 化合物发生缩合反应得到式 (I-a) 化合物;

方法三：



将式 (V) 所示的中间体与式 (VI) 化合物在碱性条件下进行亲核取代反应，获得
5 式 (I) 化合物；

其中，

R^9 选自氟、氯或三氟甲基；

R^2 选自 NHR^8 ， R^8 选自氢、烷基或环烷基；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自氢、卤素、烷氧基或卤代烷基；

10 R^7 选自三氟甲磺酰基、甲磺酰基、对硝基苯甲磺酰基或苯磺酰基。

16. 根据权利要求 15 所述的式 (I) 所示氧代吡啶类化合物的制备方法，其中所述方法一和/或方法三包括如下反应条件：

反应条件包括碱，所述碱选自有机碱或无机碱；

反应溶剂选自有机溶剂；

15 任选地，式 (III) 化合物或式 (V) 化合物与碱的摩尔比为 1: 1-3；

任选地，反应温度为 0°C 至 60°C ；

任选地，反应时间为 1-10 小时。

17. 根据权利要求 16 所述的式 (I) 所示氧代吡啶类化合物的制备方法，其中，

所述碱包括碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钾、磷酸钾，磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、碳酸氢钠、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、四甲基胍、三乙胺、DBU、DIPEA、吡啶中的任一种或两种以上混合；

所述有机溶剂包括四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、异丙醇、乙醇、丙酮、DMF、二氧六环中的任一种或两种以上混合；

或所述式 (III) 化合物或式 (V) 化合物与碱的摩尔比为 1: 2；

25 或所述反应温度为 20°C 至 40°C ；

或所述反应时间为 4-6 小时。

18. 根据权利要求 15 所述的式 (I) 所示氧代吡啶类化合物的制备方法, 其中所述方法二包括如下反应条件:

所述步骤 1 包括如下反应条件,

所述步骤 1 包括碱, 所述碱选自有机碱或无机碱;

5 所述步骤 1 的反应溶剂选自有机溶剂, 所述有机溶剂包括异丙醇、乙醇、丙酮、DMF、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环中的任一种或两种以上混合;

任选地, 所述步骤 1 中式 (IV) 化合物与碱的摩尔比为 1: 1-3;

任选地, 所述步骤 1 的反应温度为 0℃-60℃;

任选地, 所述步骤 1 的反应时间为 1-10 小时;

10 或者, 所述步骤 2 包括如下反应条件,

所述步骤 2 包括酸, 所述酸包括盐酸、三氟乙酸、硫酸、磷酸、醋酸、氢溴酸中的任一种或两种以上混合;

所述步骤 2 的反应溶剂选自有机溶剂, 所述有机溶剂包括异四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、DMF 中的任一种或两种以上混合;

15 任选地, 所述步骤 2 中式 (VII) 化合物与酸的摩尔比为 1: 30;

任选地, 所述步骤 2 的反应温度为 -20℃至 40℃;

任选地, 所述步骤 2 的反应时间为 1-8 小时;

或者, 所述步骤 3 包括如下反应条件,

20 所述步骤 3 包括碱, 所述碱包括三乙胺、DBU、DIPEA、四甲基胍、吡啶、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾中的任一种或两种以上混合;

所述步骤 3 包括缩合剂和配体, 所述缩合剂及配体包括 EDCI, HOBT、HATU、HBTU、DCC、CDI、T3P、DPP-Cl、HCTU、TBTU、DMAP 中的任一种或两种以上混合;

25 所述步骤 3 的反应溶剂选自有机溶剂, 所述有机溶剂包括异四氢呋喃、DCM、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、乙腈、丙酮、乙醇、异丙醇、DMF、DMAC 中的任一种或两种以上混合;

任选地, 所述步骤 3 中式 (VIII) 化合物与碱的摩尔比为 1: 1-5;

任选地, 所述步骤 3 的反应温度为 0℃至 60℃;

30 任选地, 所述步骤 3 的反应时间为 1-10 小时。