

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D401/04



# [12] 发明专利说明书

C07D401/12 C07D401/14

/(C07D401/04,213:81,

239:46)

[21] ZL 专利号 99117533.6

[43] 授权公告日 2003 年 8 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1117746C

[22] 申请日 1999.8.9 [21] 申请号 99117533.6

[30] 优先权

[32] 1998. 8. 10 [33] EP [31] 98114978.4

[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 U·克林柯翰莫

审查员 刘文霞

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

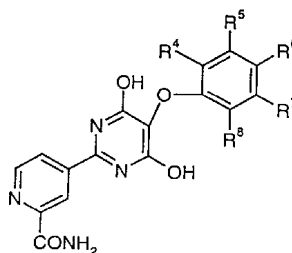
代理人 林柏楠 段承恩

权利要求书 13 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 制备取代的吡啶类化合物的方法及由该方法获得的吡啶类化合物

[57] 摘要

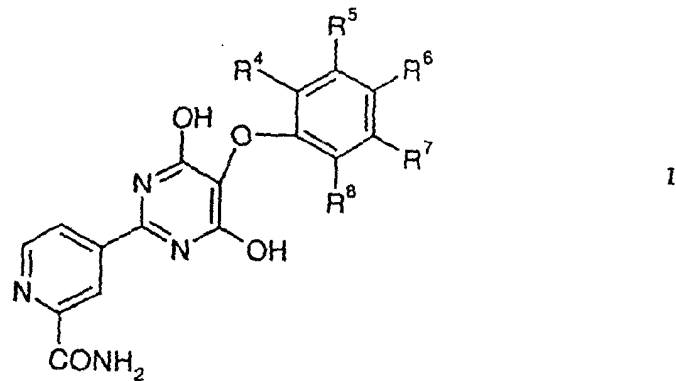
本发明涉及用氨基甲酰基化制备取代的吡啶类化合物的新方法，特别是制备式 I 化合物及其任选盐的方法，其中 R<sup>4</sup>-R<sup>8</sup>代表氢，低级-烷氧基或卤素。



I

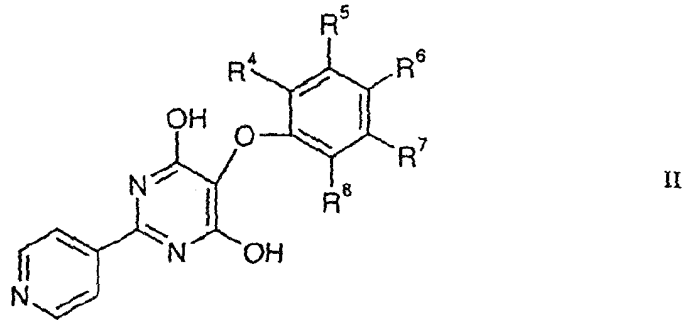
ISSN 1008-4274

1. 一种制备式 I 化合物或其可药用盐的方法，



其中  $R^4$ - $R^8$  代表氢、低级-烷氧基或卤素，术语“低级”指含有 1-7 个碳原子的基团；

其特征在于该方法包括使式 II 化合物或其可药用盐



其中  $R^4$ - $R^8$  代表氢、低级-烷氧基或卤素，术语“低级”指含有 1-7 个碳原子的基团；

在酸水溶液中、在用量为式 II 化合物的 15 - 40mol% 的铁 (II) 盐存在下、在 0℃ 至 35℃ 之间的温度下，与甲酰胺和氧化剂反应。

2. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于该反应在含选自氯离子、溴离子、硫酸根、磷酸根、四氟硼酸根或六氟硼酸根的阴离子的铁 (II) 盐的存在下进行。

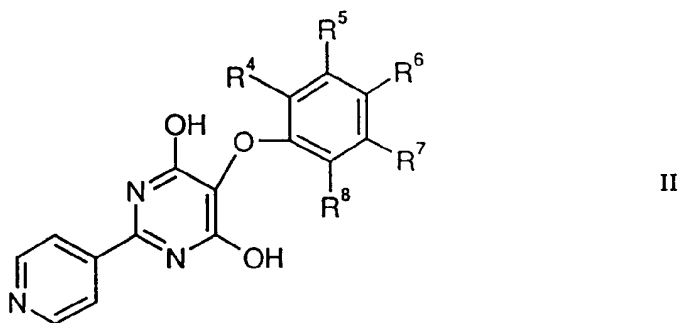
3. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于该反应在用量为式 II 化合物的 20 - 30mol% 的铁 (II) 盐存在下进行。

4. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于所述氧化剂是过氧化

氢。

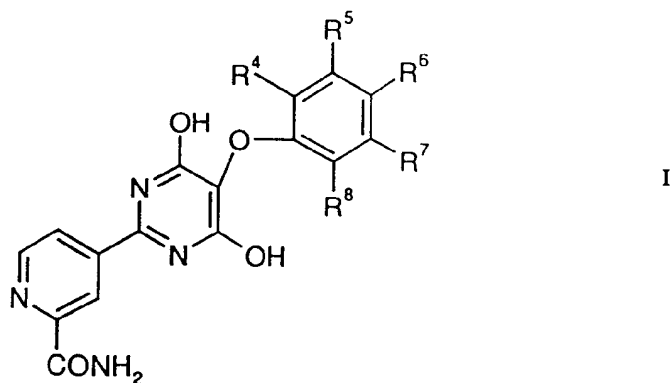
5. 根据权利要求 1 - 4 任一项的方法, 制备 4-[4, 6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺, 其特征在于该方法中使 5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶-4, 6-二醇进行反应。

6. 一种制备式 III 化合物或其可药用盐的方法, 其特征在于该方法包括使式 II 化合物或其可药用盐



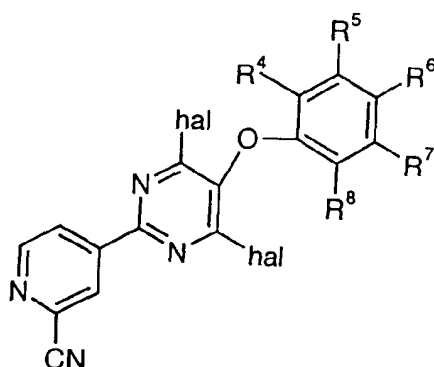
其中  $R^4$ - $R^8$  代表氢、低级-烷氧基或卤素, 术语“低级”指含有 1-7 个碳原子的基团;

在酸水溶液中、在用量为式 II 化合物的 15 - 40mol% 的铁 (II) 盐存在下、在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $35^{\circ}\text{C}$  之间的温度下, 与甲酰胺和氧化剂反应, 生成式 I 的化合物



其中  $R^4$ - $R^8$  的定义同上;

然后, 使式 I 化合物与脱水卤化试剂反应, 使其转化成式 III 化合物或其可药用盐

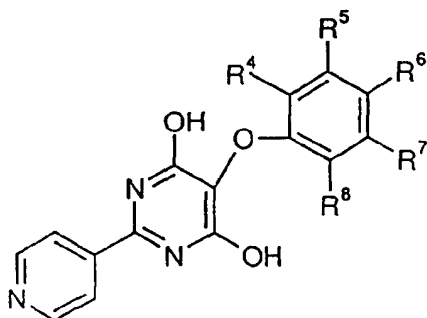


III

其中  $R^4$ - $R^8$  的定义同上, Hal 代表卤素。

7. 根据权利要求 6 的方法, 其特征在于所述的脱水卤化试剂是  $POCl_3$ 。

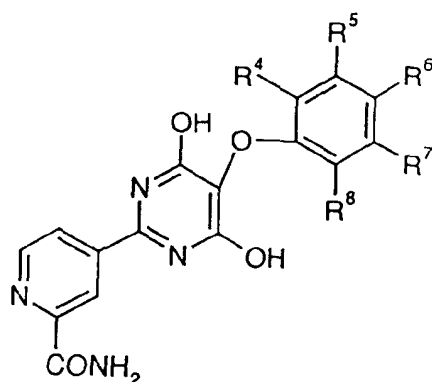
8. 一种制备式 IV 化合物或其可药用盐的方法, 其特征在于该方法包括将式 II 化合物或其可药用盐



II

其中  $R^4$ - $R^8$  代表氢、低级-烷氧基或卤素, 术语“低级”指含有 1-7 个碳原子的基团;

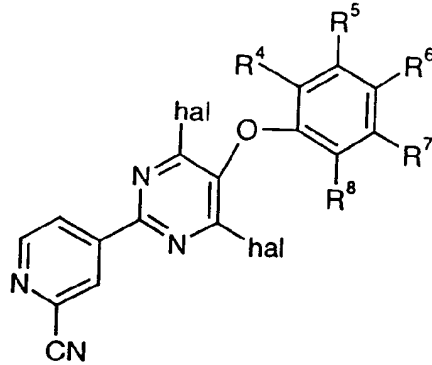
在酸水溶液中、在用量为式 II 化合物的 15 - 40mol% 的铁 (II) 盐存在下、在  $0^\circ\text{C}$  至  $35^\circ\text{C}$  之间的温度下, 与甲酰胺和氧化剂反应, 生成式 I 的化合物



I

其中  $R^4-R^8$  的定义同上;

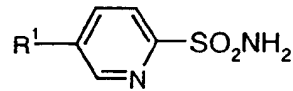
然后, 使式 I 化合物与脱水卤化试剂反应, 使其转化成式 III 化合物或其可药用盐



III

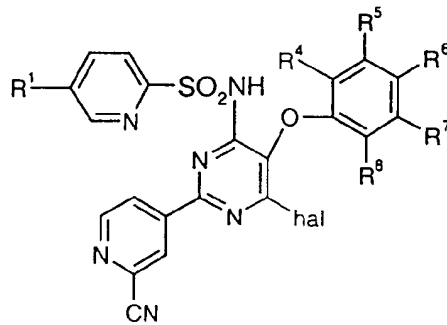
其中  $R^4-R^8$  的定义同上, Hal 代表卤素;

然后, 使式 III 化合物与式 V 化合物反应



V

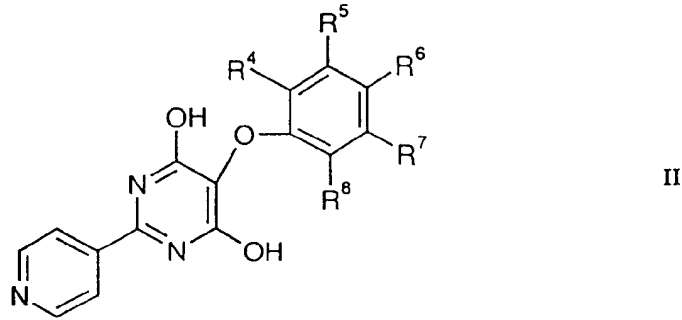
其中  $R^1$  代表低级-烷基, 术语“低级”的定义同上;  
并将该化合物转化成式 IV 化合物或其可药用盐



IV

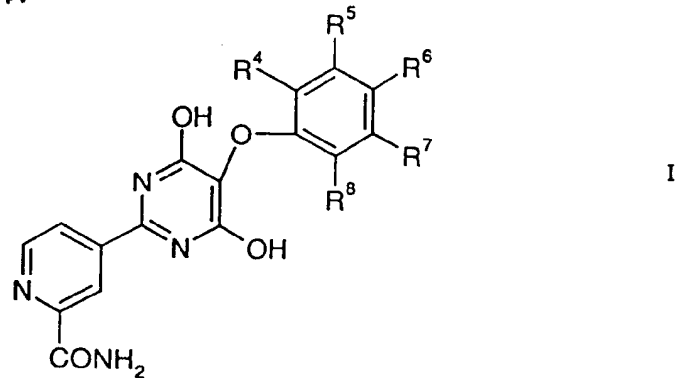
其中  $R^1$ 、 $R^4$  至  $R^8$  的定义同上, Hal 代表卤素。

9. 一种制备式 VI 化合物或其可药用盐的方法, 其特征在于该方法包括将式 II 化合物或其可药用盐



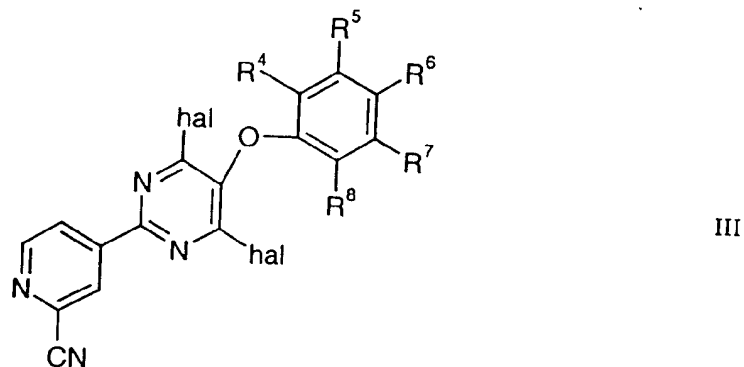
其中  $R^4$ - $R^8$  代表氢、低级-烷氧基或卤素，术语“低级”指含有 1-7 个碳原子的基团；

在酸水溶液中、在用量为式 II 化合物的 15 - 40mol% 的铁 (II) 盐存在下、在 0℃ 至 35℃ 之间的温度下，与甲酰胺和氧化剂反应，生成式 I 的化合物



其中  $R^4$ - $R^8$  的定义同上；

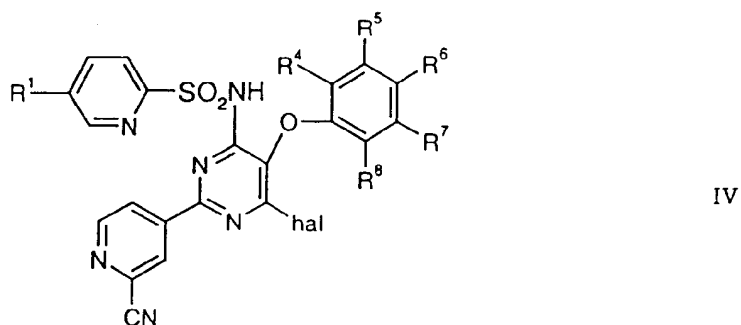
然后，使式 I 化合物与脱水卤化试剂反应，使其转化成式 III 化合物或其可药用盐



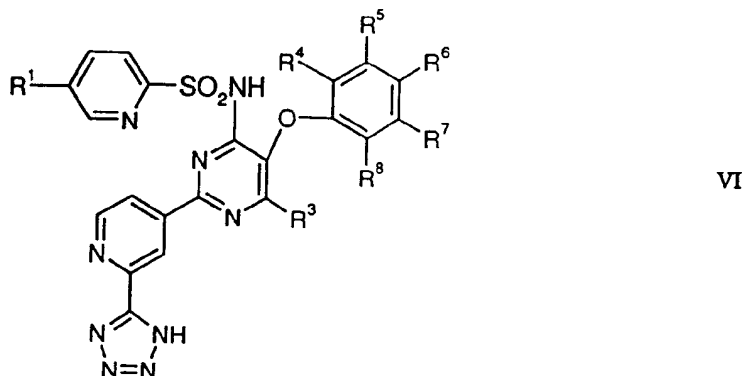
其中  $R^4$ - $R^8$  的定义同上，Hal 代表卤素；  
然后，使式 III 化合物与式 V 化合物反应



其中  $R^1$  代表低级-烷基，术语“低级”的定义同上；  
并将该化合物转化成式 IV 化合物或其可药用盐



其中  $R^1$ 、 $R^4$  至  $R^8$  的定义同上，Hal 代表卤素；  
然后，将式 IV 化合物转化成式 VI 化合物或其可药用盐



其中  $R^1$ 、 $R^4$ - $R^8$  的定义同上， $R^3$  代表  $-O-(CR_aR_b)_n-OR^9$ ， $R^9$  代表氢， $R_a$  和  $R_b$  代表氢或低级-烷基， $n$  代表 2, 3 和 4，而术语“低级”的定义同上；

其中将式 IV 化合物与水合肼和亚硝酸盐反应，然后，在碱性条件下与式  $H-O-(CR_aR_b)_n-OR^9$  的化合物反应，其中  $R^9$ ， $R_a$ ， $R_b$  和  $n$  定义同上。

10. 根据权利要求 9 的方法，其特征在于  $R^1$  是甲基； $R^3$  是 2-羟基-乙氧基； $R^4$  至  $R^7$  是氢和  $R^8$  是甲氧基。

11. 根据权利要求 10 的方法, 制备 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐, 其特征在于该方法包括

a) 使 5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶-4, 6-二醇反应, 制备 4-[4, 6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺;

b) 使 4-[4, 6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺反应, 制备 4-[4, 6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈;

c) 使 4-[4, 6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈反应, 制备 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺;

d) 使 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺反应, 制备 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐。

12. 根据权利要求 11 的方法, 其特征在于其中步骤 d) 包括:

aa) 通过与胍反应将 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺转化为 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-[2-(胍基-亚氨基-甲基)吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺, 然后, 通过与碱金属亚硝酸盐反应将反应产物转化为 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐; 和

bb) 通过与乙二醇反应将 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺转化为 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐。

13. 根据权利要求 9 的方法, 其特征在于  $R^1$  是异丙基;  $R^3$



是 2-羟基-乙氧基； $R^4$  至  $R^7$  是氢和  $R^8$  是甲氧基。

14. 根据权利要求 13 的方法，制备 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐，其特征在于该方法包括：

a) 使 5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶-4, 6-二醇反应，制备 4-[4, 6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺；

b) 使 4-[4, 6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺反应，制备 4-[4, 6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈；

c) 使 4-[4, 6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈反应，制备 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺；

d) 使 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺反应，制备 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐。

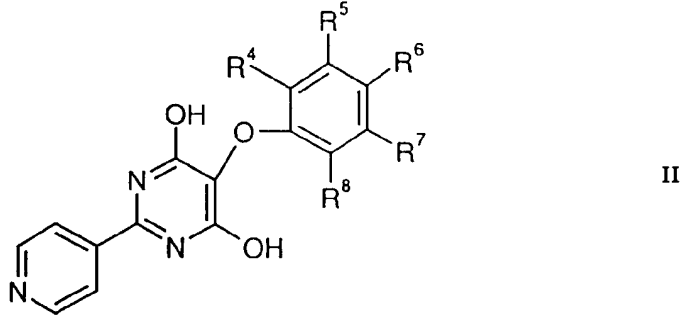
15. 根据权利要求 14 的方法，其特征在于其中的步骤 d) 包括

aa) 通过与胍反应将 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺转化为 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-[2-(胍基-亚氨基-甲基)吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺，然后，通过与碱金属亚硝酸盐反应将反应产物转化为 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐；及

bb) 通过与乙二醇反应将 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺转化为 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺

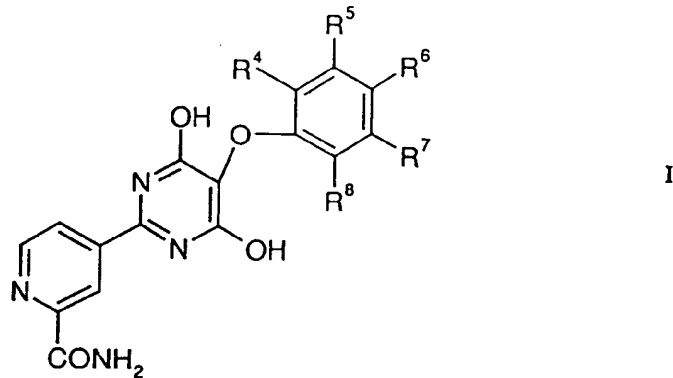
或其盐。

16. 一种制备式 VI 化合物或其可药用盐的方法，其特征在于该方法包括将式 II 化合物或其可药用盐



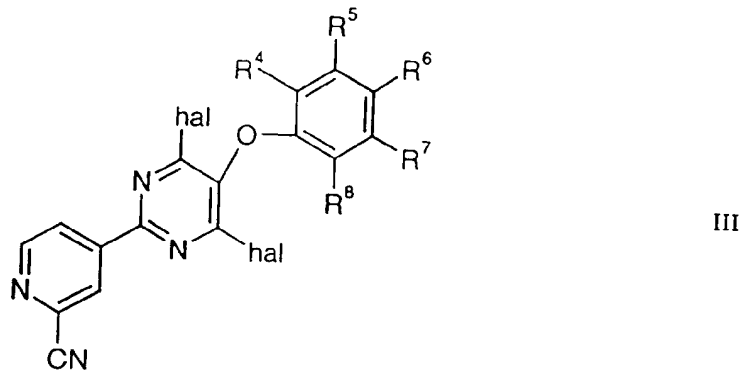
其中  $R^4$ - $R^8$  代表氢、低级-烷氧基或卤素，术语“低级”指含有 1-7 个碳原子的基团；

在酸水溶液中、在用量为式 II 化合物的 15 - 40mol% 的铁 (II) 盐存在下、在 0℃ 至 35℃ 之间的温度下，与甲酰胺和氧化剂反应，生成式 I 的化合物



其中  $R^4$ - $R^8$  的定义同上；

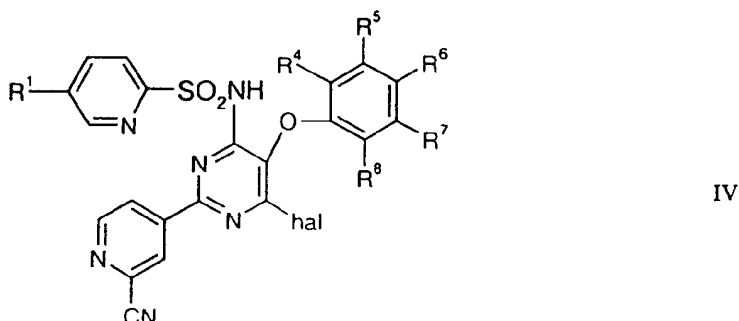
然后，使式 I 化合物与脱水卤化试剂反应，使其转化成式 III 化合物或其可药用盐



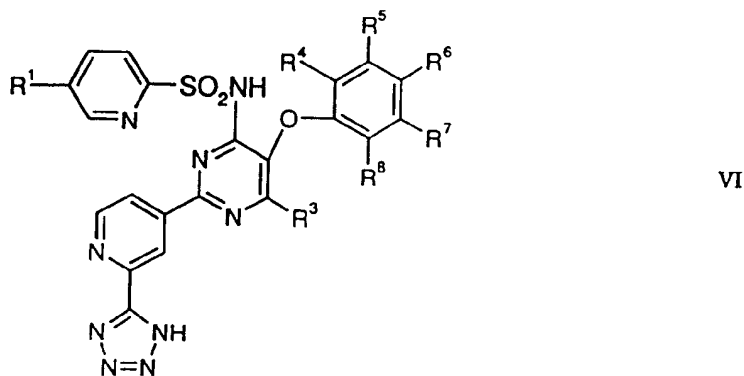
其中  $R^4-R^8$  的定义同上, Hal 代表卤素;  
然后, 使式 III 化合物与式 V 化合物反应



其中  $R^1$  代表低级-烷基, 术语“低级”的定义同上;  
并将该化合物转化成式 IV 化合物或其可药用盐



其中  $R^1$ 、 $R^4$  至  $R^8$  的定义同上, Hal 代表卤素;  
然后将式 IV 化合物转化成式 VI 化合物或其盐



其中  $R^1$ 、 $R^4-R^8$  的定义同上,  $R^3$  代表  $-O-(CR_aR_b)_n-OR^9$ ,  $R^9$  代表氢,  $R_a$  和  $R_b$  代表氢或低级-烷基,  $n$  代表 2, 3 和 4, 而术语“低级”的定义同上;

其中将式 IV 化合物与式  $H-O-C(CR_aR_b)_n-OR^9$  的化合物反应, 其中  $R^9$ ,  $R_a$ ,  $R_b$  和  $n$  定义同上, 然后, 与水合肼和亚硝酸盐反应。

17. 根据权利要求 16 的方法, 其特征在于  $R^1$  是甲基;  $R^3$  是 2-羟基-乙氧基;  $R^4$  至  $R^7$  是氢和  $R^8$  是甲氧基。

18. 根据权利要求 17 的方法, 制备 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐, 其特征在于该方法包括

a) 使 5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶-4, 6-二醇反应, 制备 4-[4, 6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺;

b) 使 4-[4, 6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺反应, 制备 4-[4, 6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈;

c) 使 4-[4, 6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈反应, 制备 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氰基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺;

d) 使 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氰基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺反应, 制备 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐。

19. 根据权利要求 18 的方法, 其特征在于其中步骤 d) 包括:

bb) 通过与乙二醇反应将 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氰基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺转化为 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-氰基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐; 和

aa) 通过与胼反应将 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-氰基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺转化为 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-2-[2-(胼基-亚氨基-甲基)吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺, 然后, 通过与碱金属亚硝酸盐反应将反应产物转化为 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-

四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐。

20. 根据权利要求 16 的方法, 其特征在于  $R^1$  是异丙基;  $R^3$  是 2-羟基-乙氧基;  $R^4$  至  $R^7$  是氢和  $R^8$  是甲氧基。

21. 根据权利要求 20 的方法, 制备 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐, 其特征在于该方法包括:

a) 使 5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶-4, 6-二醇反应, 制备 4-[4, 6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺;

b) 使 4-[4, 6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺反应, 制备 4-[4, 6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈;

c) 使 4-[4, 6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈反应, 制备 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺;

d) 使 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺反应, 制备 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐。

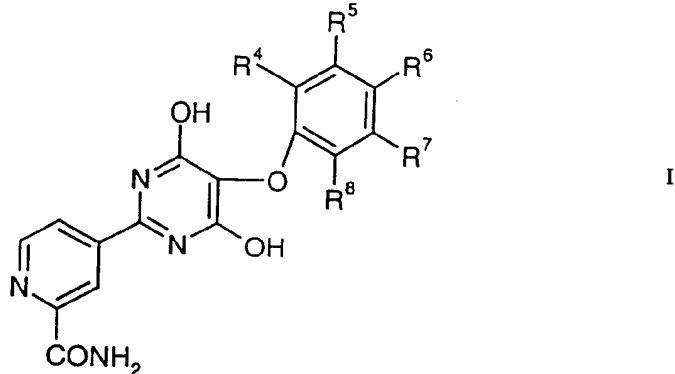
22. 根据权利要求 21 的方法, 其特征在于其中的步骤 d) 包括

bb) 通过与乙二醇反应将 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺转化为 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐; 和

aa) 通过与胍反应将 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺转化为 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-2-[2-(胍基-亚氨基-甲基)吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺, 然后, 通过与碱金属亚硝酸盐反应将反应产物转化为 5-异

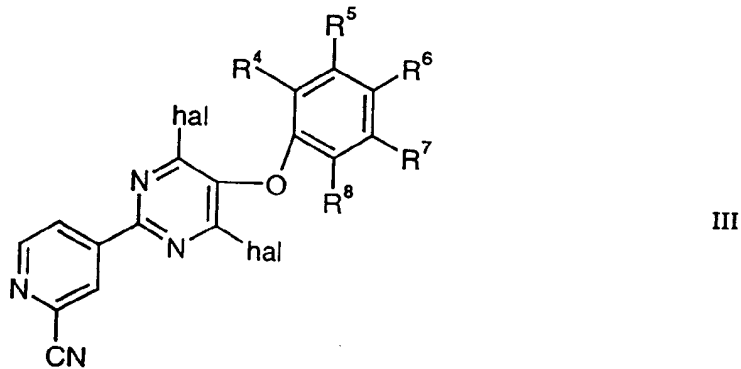
丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐。

### 23. 式 I 化合物



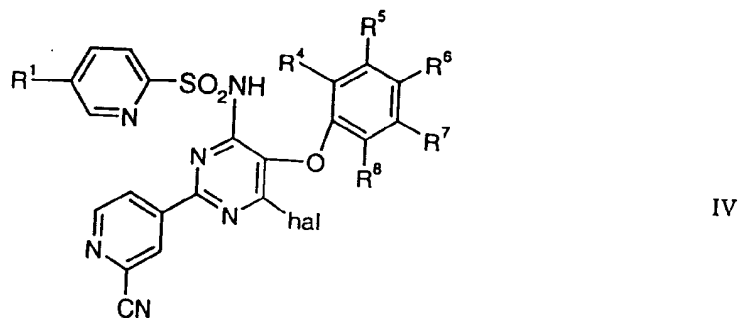
其中  $R^4$  至  $R^8$  代表氢，低级-烷氧基或卤素，并且术语“低级”指含有 1-7 个碳原子的基团。

### 24. 式 III 化合物



其中  $R^4$  至  $R^8$  代表氢、低级-烷氧基或卤素，Hal 代表卤素，并且术语“低级”指含有 1-7 个碳原子的基团。

### 25. 式 IV 化合物

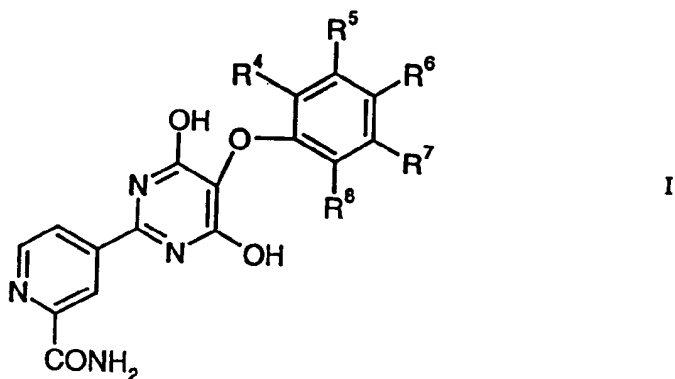


其中  $R^1$  代表低级-烷基； $R^4$  至  $R^8$  代表氢、低级-烷氧基或卤素，Hal 代表卤素，并且术语“低级”指含有 1-7 个碳原子的基团。

## 制备取代的吡啶类化合物的方法及 由该方法获得的吡啶类化合物

### 技术领域

本发明涉及用氨基甲酰基化制备取代的吡啶类的新方法，特别是制备式 I 化合物或其任选盐的新方法



其中

$R^4$ - $R^8$  代表氢、低级-烷氧基或卤素。

本发明方法被用于制备内皮素受体抑制剂，这种抑制剂可以用于治疗与内皮素受体活性有关的疾病，特别是循环疾病如高血压、局部缺血、血管痉挛和心绞痛。

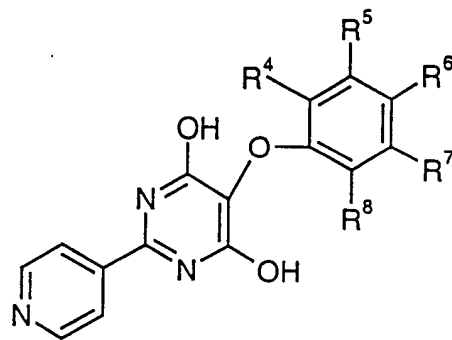
### 背景技术

母体杂芳烃的自由基氨基甲酰基化已经由 F. Minisci 等人在《四面体》(Tetrahedron) (1985), 41, 4157 中描述过。其中公开的反应是在催化量的硫酸铁(II)的存在下进行的。

### 发明内容

已经惊奇地发现，对于特定的式 I 化合物而言，用本发明反应，即反应在较大量的铁(II)盐的存在下进行可以获得非常高的产率。

本发明方法的特征在于将取代的吡啶，优选式 II 化合物或者任选其盐



II

其中  $R^4 - R^8$  代表氢，低级-烷基或卤素；

在酸性水介质中与甲酰胺和氧化剂在大量的铁(II)盐的存在下反应。

给出下列定义以说明本文用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

术语“低级”指含有 1-7 个碳原子，优选 1-4 个碳原子的基团，除非另有说明。

术语“低级-烷基”指具有 1-7 个碳原子，优选 1-4 个碳原子的支链或直链一价烷基。该术语可以例举的基团如甲基，乙基，正丙基，异丙基，异丁基，正丁基，叔丁基等。

术语“低级-烷氧基”指基团  $-O-R'$ ，其中  $R'$  是低级-烷基。

术语“卤素”指氟，氯，溴和碘，氯是优选的。

术语“芳基”指可任选独立地被卤素，低级-烷基，低级-烷氧基，低级-亚烷基二氧基，羧基，三氟甲基等取代的一价碳环芳香基团（例如苯基）。

术语“低级-芳烷基”指被芳基，例如苯基或者取代的苯基，优选苯基取代的低级-烷基。

术语“杂环基”指具有氧，氮或硫杂原子的单或二环的、5 和 6 元杂环，如 2- 和 3- 咪唑基，2-，4- 和 5- 嘧啶基，2-，3- 和 4- 吡啶基，1，2- 和 1，4- 二嗪基，2- 和 3- 噁吩基，噁唑基，噻唑基，咪唑基，苯并咪唑基，苯并噁吩基，嘌呤基，喹啉基，异喹啉基和喹唑啉基，这些基团可以被，例如 1 或 2 个低级-烷基取代。杂环基优选吡啶基或取代的吡啶基。



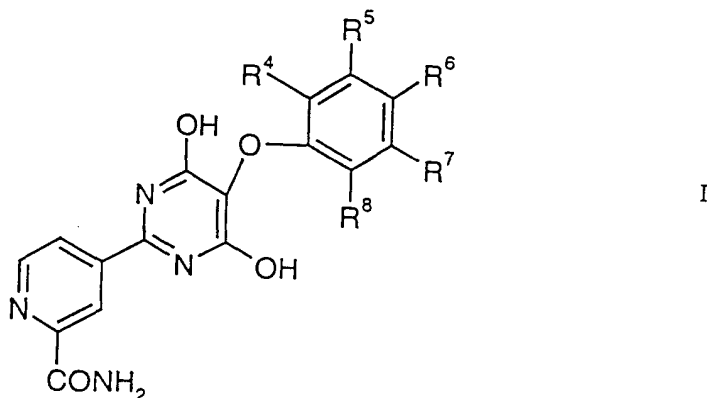
术语“取代的苯基”指独立地被卤素，低级烷基，低级-烷氧基，低级-亚烷基二氧基，羧基，三氟甲基等一、二或三取代的苯基。

术语“取代的吡啶基”指独立地被卤素，低级-烷基，低级-烷氧基，低级-亚烷基二氧基，羧基，三氟甲基等一、二或三取代的吡啶基。

术语“低级-亚烷基二氧基”指基团  $-O-(CH_2)_n-O-$ ，其中  $n$  是整数 1-7，优选整数 2-4。

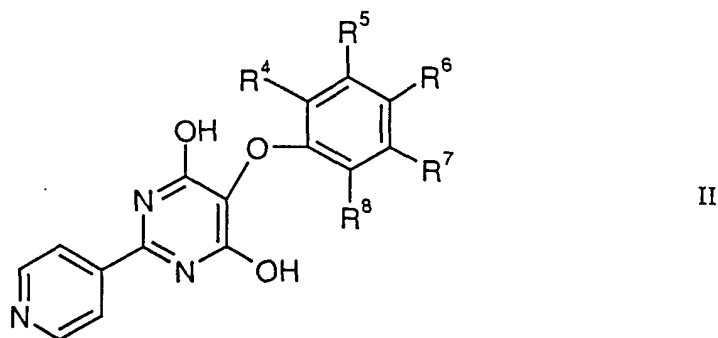
术语“可药用盐”包括碱金属盐如 Na 或 K 盐或碱土金属盐如 Ca 或 Mg 盐或者与胺如一乙醇胺形成的盐以及与无机酸或有机酸如盐酸，氢溴酸，硝酸，硫酸，磷酸，柠檬酸，甲酸，马来酸，乙酸，琥珀酸，酒石酸，甲磺酸，对甲苯磺酸等形成的盐，其对活有机体是无毒的。

本发明优选的方面涉及制备式 I 化合物的方法



其中  $R^1 - R^8$  代表氢，低级-烷氧基或卤素；

其特征在于该方法包括将式 II 化合物或其任选盐



其中  $R^1 - R^8$  代表氢, 低级-烷氧基或卤素;

在酸水溶液中与甲酰胺和氧化剂在占式 II 化合物的 15-40mol% 铁(II)盐存在下反应。如果需要, 可以盐形式得到式 I 化合物。

另一方面优选反应在含有选自氯离子, 溴离子, 硫酸根, 磷酸根, 四氟硼酸根, 或六氟硼酸根的阴离子的铁(II)盐的存在下进行。

再一个优选方面是该反应在占式(II)化合物的 20-30mol% 的铁(II)盐存在下进行。

该反应在温度为  $0^\circ\text{C}$  至  $35^\circ\text{C}$ , 优选  $0^\circ\text{C}$  至  $20^\circ\text{C}$ , 更优选  $0^\circ\text{C}$  至  $10^\circ\text{C}$  下进行。

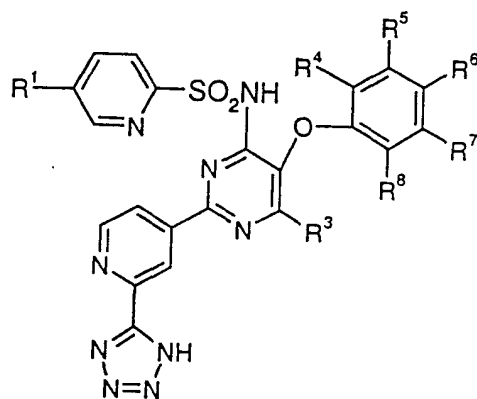
在一个优选方案中, 氧化剂是过氧化氢。

在另一个优选实施方案中, 该反应在约 1.5-2.5mol, 优选约 2mol 氧化剂(相对于式 II 化合物)的存在下进行。

所述的酸水溶液可以是无机酸或有机酸溶液, 例如磺酸溶液。

更具体地, 该反应涉及用上述反应条件将 5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶-4,6-二醇转化为 4-[4,6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺。

如上定义的式 I 化合物可以被转化为式 VI 的内皮素受体抑制剂(endothelin receptor inhibitors)或其盐



VI

其中

$R^1$  代表低级-烷基;

$R^3$  代表  $-O-(CR_aR_b)_n-OR^9$ ;

$R^4 - R^8$  代表氢, 低级-烷氧基或卤素;

$R^9$  代表氢, 芳基, 低级芳烷基, 杂环基或基团  $-C(O)NHR^{10}$ ;

$R^{10}$  代表低级-烷基, 苯基, 取代的苯基, 吡啶基或取代的吡啶基;

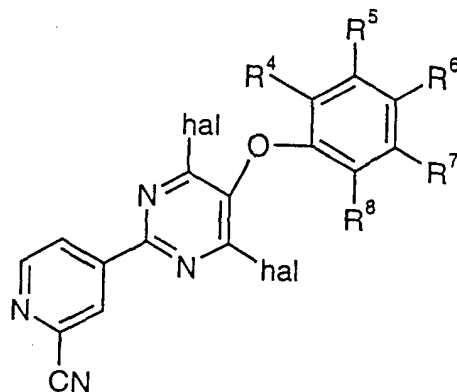
$R_a$  和  $R_b$  代表氢或低级-烷基; 及

$n$  代表 2, 3 或 4.

这些式 VI 化合物是已知的并且已经在例如国际专利申请 WO 9619459 中描述。

制备式 VI 化合物的方法可以包括下列步骤:

如上定义的式 I 化合物可以被转化为式 III 化合物或其任选盐



III

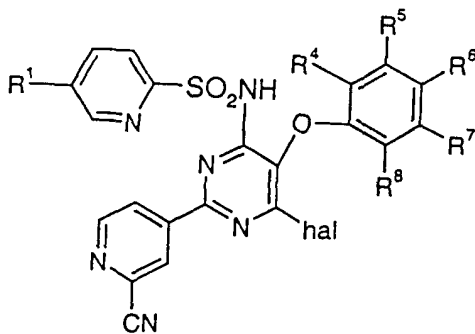
其中

$R^4 - R^8$  代表氢, 低级-烷氧基或卤素; 及

Hal 代表卤素;

其特征在于将如上定义的式 I 化合物与去水卤化试剂反应。去水卤化试剂的实例是  $POCl_3$ ,  $PCl_5$  或  $SOCl_2$ , 优选  $POCl_3$ 。该反应优选在溶剂如二异丙基乙胺中进行。

如上定义的式 III 化合物可以被转化为式 IV 化合物或其任选的盐



IV

其中

$R^1$  代表低级-烷基;

$R^1 - R^8$  代表氢, 低级 - 烷氧基或卤素; 及

Hal 代表卤素;

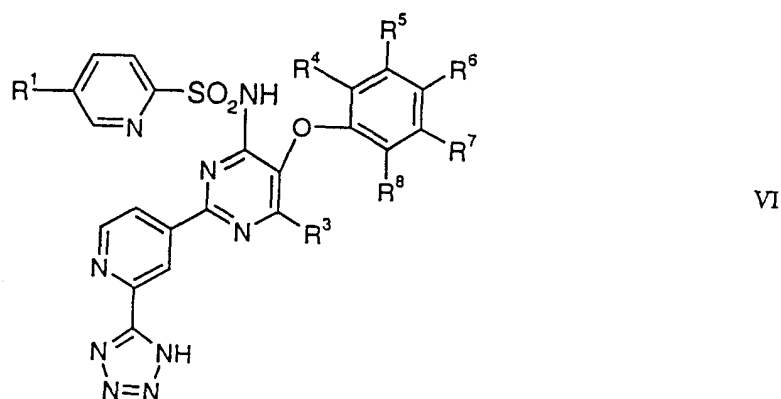
其特征在于将式 III 化合物与式 V 化合物反应



其中  $R^1$  代表低级 - 烷基, 优选甲基或异丙基。

该反应类型在本领域中是已知的并且可以在碱性条件下, 例如在偶合剂如 1, 4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷, 及碳酸钾的存在下在丙酮中进行。

如上定义的式 IV 化合物可以被转化为式 VI 化合物或其盐



其中

$R^1$  代表低级 - 烷基;

$R^3$  代表  $-O-(CR_aR_b)_n-OR^9$ ;

$R^4$  至  $R^8$  代表氢, 低级 - 烷氧基或卤素;

$R^9$  代表氢, 芳基, 低级芳烷基, 杂环基或基团  $-C(O)NHR^{10}$ ;

$R^{10}$  代表低级 - 烷基, 苯基, 取代的苯基, 吡啶基或取代的吡啶基;

$R_a$  和  $R_b$  代表氢或低级 - 烷基; 及

$n$  代表 2, 3 或 4;

其特征在于将如上定义的式 IV 化合物与水合肼和亚硝酸盐, 例如碱金属亚硝酸盐如亚硝酸钠反应, 接着在碱性条件下与式  $H-O-C(R_aR_b)_n-OR^9$  的化合物反应, 其中  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R_a$ ,  $R_b$  和  $n$  定义如上。

或者, 可以使如上定义的式 IV 化合物在碱性条件下与式  $H-O-C(R_aR_b)_n-OR^9$  的化合物反应, 其中  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R_a$ ,  $R_b$  和  $n$  定义如上, 接着与水合肼和如上定义的亚硝酸盐反应, 术语“碱性条件”指在碱的存在下, 优选在金属氢氧化物存在下, 更优选在氢氧化钠的存在下。

该反应通过加热至, 例如  $40-100^\circ C$ , 在作为溶剂的相应于式  $H-O-C(R_aR_b)_n-OR^9$  的二醇中, 例如, 当  $n=2$  及  $R_a$  和  $R_b$  是氢时, 在乙二醇中方便地进行。  $R^3$  优选为  $-O(CH_2)_n-OH$  及  $n$  优选为 2。

特别优选上述方法中  $R^1$  是低级烷基;  $R^2$  是四唑基;  $R^3$  是 2-羟基-乙氧基;  $R^4$  至  $R^7$  是氢及  $R^8$  是低级烷氧基。更特别优选上述方法中  $R^1$  是甲基或异丙基;  $R^2$  是四唑基;  $R^3$  是 2-羟基-乙氧基;  $R^4$  至  $R^7$  是氢及  $R^8$  是甲氧基。

本发明特别优选的实施方案是用上述反应条件制备 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐的方法, 其特征在于该方法包括

a) 如上所述 5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶-4, 6-二醇至 4-[4, 6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺的反应;

b) 如上所述 4-[4, 6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺至 4-[4, 6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈的反应;

c) 如上所述 4-[4, 6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈至 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺的反应;

d) 如上所述 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺至 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4

- 基]-酰胺或其盐的反应。

步骤 d) 包括

aa) 通过与胍反应将 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺转化成 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-[2-(胍基-亚氨基-甲基)吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺的反应, 接着通过与碱金属亚硝酸盐, 例如亚硝酸钠反应将反应产物转化为 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐; 及

bb) 通过与乙二醇反应将 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺转化为 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐;

相应反应步骤 aa) 和 bb) 的顺序可任选地改变。

本发明另一个特别优选的实施方案是用上述反应条件制备 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐的方法, 其特征在于该方法包括上述步骤 a) 和 b), 接着进行以下步骤

c) 如上所述 4-[4, 6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈至 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺的反应;

d) 如上所述 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺至 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶

- 4-基]-酰胺或其盐的反应。

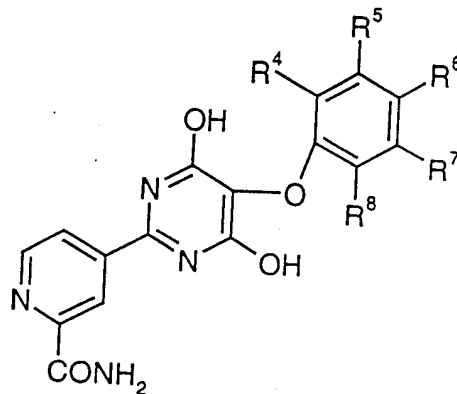
步骤 d) 包括

aa) 通过与胍反应将 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氨基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺转化为 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-[2-(胍基-亚氨基-甲基)-吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺, 接着通过与碱金属亚硝酸盐, 例如亚硝酸钠反应将反应产物转化为 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐; 及

bb) 通过与乙二醇反应将 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺转化为 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺或其盐;

相应反应步骤 aa) 和 bb) 的顺序可任选地改变。

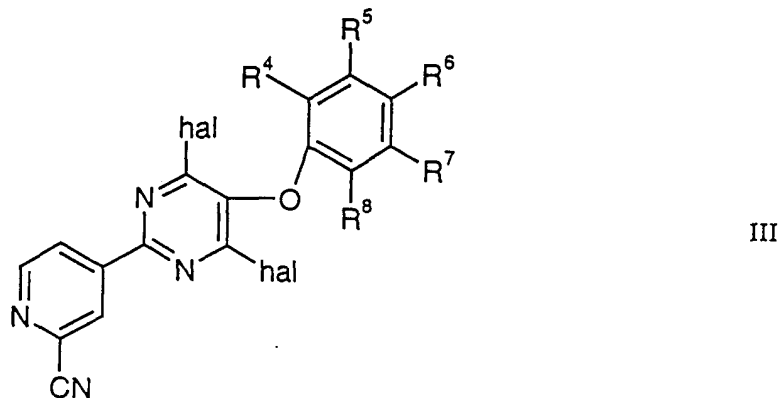
式 I 化合物及其盐是新的并且也是本发明的一部分:



其中  $R^4$  至  $R^8$  代表氢, 低级-烷氧基或卤素;

特别优选如上定义的式 I 化合物及其盐, 其中  $R^4$  至  $R^7$  代表氢及  $R^8$  代表低级烷氧基。更特别优选 4-[4, 6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸酰胺及其盐。

本发明另一个实施方案是式 III 化合物及其盐:



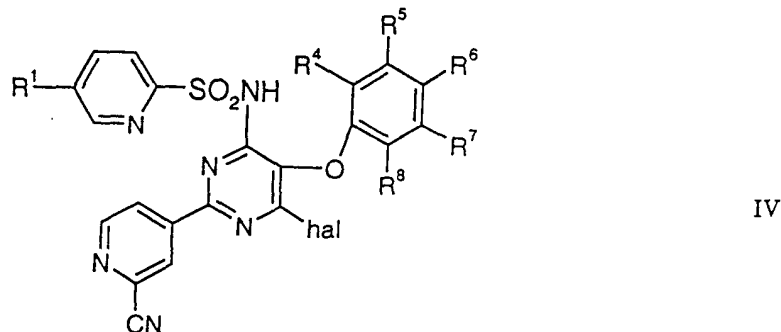
其中

$R^4$  至  $R^8$  代表氢，低级 - 烷氧基或卤素；及

Hal 代表卤素；

特别优选如上定义的式 III 化合物及其盐，其中  $R^4$  至  $R^7$  代表氢， $R^8$  代表低级烷氧基及 Hal 代表氯。更特别优选 4- [4, 6- 二氯 - 5- (2- 甲氧基 - 苯氧基) - 嘧啶 - 2- 基] - 吡啶 - 2- 甲腈及其盐。

而且，式 IV 化合物及其盐是新的并且也是本发明的一部分：



其中  $R^1$  代表低级 - 烷基；

$R^4$  至  $R^8$  代表氢，低级 - 烷氧基或卤素；及

Hal 代表卤素；

特别优选如上定义的式 IV 化合物及其盐，其中  $R^1$  代表甲基或异丙基， $R^4$  至  $R^7$  代表氢， $R^8$  代表低级烷氧基及 Hal 代表氯。更特别优选 5- 甲基 - 吡啶 - 2- 磺酸 [6- 氯 - 2- (2- 氰基 - 吡啶 - 4- 基) - 5- (2- 甲氧基 - 苯氧基) - 嘧啶 - 4- 基] - 酰胺及其盐以及 5- 异丙基 - 吡啶 - 2- 磺酸 [6- 氯 - 2- (2- 氰基 - 吡啶 - 4- 基) - 5- (2-



- 甲氧基 - 苯氧基) - 嘧啶 - 4 - 基] - 酰胺及其盐。

可以用本身已知的方式将如上定义的式 VI 化合物转化为可药用盐。如上定义的式 I 至 IV 化合物可以任选以盐形式获得，例如可药用盐，或者其它盐，当然不一定是可药用盐。

在本发明中用作起始原料的化合物从 WO 9619459 中可以了解到或者以类似于其中描述的方法制备。原则上，起始化合物的制备包括 4 - 脒基 - 吡啶盐酸盐与相应的 (2 - 甲氧基苯氧基) 丙二酸二甲酯或二乙酯反应。

具体实施方式

下列实施例用于说明本发明的优选实施方案，而不是限定本发明的范围。

### 实施例

#### 实施例 1

将 1360ml 甲酰胺加到 136g (437mmol) 5 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 2 - 吡啶 - 4 - 基 - 嘧啶 - 4, 6 - 二醇中。然后，在温度为 0℃ 下，依次将 11.7ml (219mmol) 浓硫酸和 36.5g (130mmol) 硫酸铁 (II) 七水合物加入到该悬浮液中。之后，在 1 小时内及温度为 0℃ 至 5℃ 下滴加 89ml (874mmol) 30% 过氧化氢。将粘稠黄 - 棕色悬浮液在 0℃ 搅拌 1.5 小时。然后，在 30 分钟内及 0℃ 至 5℃ 下将 83g (437mmol) 焦亚硫酸钠于 680ml 去离子水中的溶液滴加至反应混合物中并将反应混合物在 0℃ 至 5℃ 搅拌 30 分钟。然后减压过滤此悬浮液。依次用 1750ml 去离子水和 700ml 乙醇洗涤滤液。然后在 80℃, 2000Pa 的条件下干燥固体 16 小时。得到 132.4g (理论产量的 91%) 4 - [4, 6 - 二羟基 - 5 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 嘧啶 - 2 - 基] - 吡啶 - 2 - 羧酸酰胺, HPLC 纯度 91.4% (w/w)。

起始原料的制备:

a) 将所有 53.1g 4 - 氨基 - 吡啶 (98%) 同时加到 1.15g 钠于 200ml 绝对 MeOH 的溶液中。6 小时后加入 29.5g NH<sub>4</sub>Cl, 同时剧烈搅拌。将该混合物在室温下搅拌过夜。之后, 向其中加入 600ml 乙醚, 然后抽滤出沉淀并在 50℃ 下减压干燥。由此得到 4 - 脒基 - 吡啶盐酸盐 (分

解温度 245 - 247℃)。

b) 将 112.9g (2-甲氧基苯氧基) 丙二酸二乙酯在 30 分钟内滴加到 27.60g 钠于 400ml MeOH 的溶液中。然后一次性同时加入在 a) 中获得的 74.86g 脘盐酸盐。将该混合物在室温下搅拌过夜并在 50℃ 下减压蒸发。用 500ml 乙醚处理残余物并抽滤。将滤饼溶解在 1000ml H<sub>2</sub>O 中并用 50ml CH<sub>3</sub>COOH 慢慢地处理。抽滤出沉淀, 用 400ml H<sub>2</sub>O 洗涤并在 80℃ 下减压干燥。由此得到 5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(吡啶-4-基)-嘧啶-4,6-二醇(或互变异构体), 熔点 >250℃。

### 实施例 2

在 20 分钟内及 5℃ 至 10℃ 下将 61ml (633mmol) POCl<sub>3</sub> 滴加到 34ml (200mmol) 二异丙基乙胺中, 接着在温度为 5℃ 至 10℃ 下搅拌 15 分钟。然后, 在冷却下, 将 23.5g (66mmol) 4-[4,6-二羟基-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酰胺分 4 批加入其中, 接着在 90℃ 搅拌 25 小时。将反应混合物冷却至 20℃ 并与 50ml 二氯甲烷一起转移至新的烧瓶中。在 20℃ 至 70℃ 蒸发除去挥发组分(即过量的 POCl<sub>3</sub>) 接着与 100ml 甲苯一起重蒸。将 250ml 二氯甲烷加到剩余物(88g 黑色油状物) 中后, 将该溶液加热至 35℃ ~ 40℃ 并在 30 分钟内滴加 80ml 去离子水, 通过在 5-6 小时内连续加入 28% NaOH 溶液(60ml) 使 pH 保持恒定。在 35℃ 至 40℃ 下将混合物搅拌 30 分钟, 接着通过蒸馏除去二氯甲烷。使所得悬浮液冷却至 20℃ 并再搅拌 2 小时。抽滤出固体, 用 500ml 水洗涤并在 70℃, 2000Pa 下干燥 16 小时。得到 21.3g (理论产量的 86%) 4-[4,6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈, HPLC 纯度 94.3%(w/w)。

### 实施例 3

将 12.5g (33.5mmol) 4-[4,6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈和 6.06g (35mmol) 5-甲基-吡啶-2-磺酰胺加到 130ml 丙酮中。加入 15g 碳酸钾和 190mg (1.6mmol) 1,4-二氯杂双环[2.2.2]辛烷并将悬浮液在 40℃ 下搅拌 5 小时然后在 20℃ 下搅拌 15 小时。之后加入 50ml 去离子水, 接着滴加 50ml 3 N 盐

酸(溶液的 pH=1)。蒸发除去丙酮并将悬浮液搅拌 1 小时。过滤固体并用 100ml 水洗涤。将残余物在 100ml 甲醇中加热(回流) 1 小时,之后冷却至 20℃。过滤固体并在 80℃, 2000 Pa 下干燥 16 小时。得到 16.0g(理论产量的 93%)5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氨基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺, HPLC 纯度 90.3%(w/w)。

#### 实施例 4

将 8.95g(24mmol)4-[4, 6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-甲腈悬浮在 100ml 丙酮中。在温度为 20℃下,加入 5.04g(25mmol)5-异丙基-吡啶-2-磺酰胺, 1ml 去离子水, 10.6g(77mmol)碳酸钾和 135mg(1.2mmol)1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷。将该混合物在 40℃下搅拌 20 小时。然后再加入另外 240mg(1.2mmol)5-异丙基-吡啶-2-磺酰胺和 80mg(0.7mmol)1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷。将反应混合物在 40℃下搅拌 24 小时,之后冷却至 20℃。接着慢慢加入 50ml 去离子水和 45ml 3 N 盐酸水溶液直到 pH=1。蒸馏除去丙酮并将所得悬浮液在 20℃下搅拌 1.5 小时。抽滤出固体,依次用 100ml 去离子水和 50ml 叔丁基甲基醚洗涤。然后在 70℃, 2000 Pa 下干燥固体 20 小时。得到 13.2g(理论的 102%)5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氨基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺, HPLC 纯度 87.8%(w/w)。

#### 实施例 5

将 20g(39mmol)5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氨基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺悬浮在 100ml N,N-二甲基甲酰胺中并在 15 分钟内加入 7.6ml(156mmol)水合肼。使反应混合物慢慢温热至 20℃。17.5 小时后,在温度为 15℃的条件下加入 250ml 去离子水,接着慢慢加入 10.5ml 乙酸(直到 pH=5.4)。将所得悬浮液在 20℃下搅拌 2 小时然后将反应在 0℃下再搅拌 2 小时。抽滤出固体,依次用 200ml 去离子

水和 100ml 叔丁基甲基醚洗涤。将剩余物在 40℃, 2000 Pa 下干燥 18 小时。得到 21.7g (理论产量的 102%) 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-[2-(胍基-亚氨基-甲基)-吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺, HPLC 纯度 81.4%(w/w)。

#### 实施例 6

将 122g(233mmol)5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-(2-氧基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺悬浮在 450ml N, N-二甲基甲酰胺中并将混合物冷却至 15℃。在该温度下及 1 小时内滴加 35ml 水合肼。将所得溶液在 15℃至 20℃下搅拌 16 小时, 然后用 600ml 去离子水稀释。在 0℃至 5℃的条件下滴加 50ml 冰醋酸直到 pH=5.5。加入 600g 冰并将悬浮液搅拌 1 小时。抽滤出固体, 用 3000ml 水洗涤并在 40℃, 2000 Pa 下干燥 24 小时。得到 126g (理论产量的 97%) 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-[2-(胍基-亚氨基-甲基)-吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺, HPLC 纯度 91.8%(w/w)。

#### 实施例 7

将 20g(37mmol)5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-[2-(胍基-亚氨基-甲基)-吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-酰胺加到 160ml N, N-二甲基甲酰胺中。在 15℃下向该溶液中滴加 23ml 6 N 盐酸。然后慢慢加入 5.1g(74mmol)亚硝酸钠于 20ml 去离子水中的溶液。使反应混合物温热至 20℃并搅拌 1.5 小时。然后加入 160ml 去离子水并将所得悬浮液搅拌 1 小时。抽滤出固体, 用 100ml 去离子水洗涤并在 50℃, 2000 Pa 下干燥 17 小时。得到 18.9g (理论产量的 92%) 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺, HPLC 纯度 89.6%(w/w)。

#### 实施例 8

将 20g(35mmol)5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-2-[2-(胍基-亚氨基-甲基)-吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-

嘧啶-4-基]-酰胺加到 160ml N, N-二甲基甲酰胺中。将溶液温度保持在 15℃ - 20℃ 并加入 23ml 6 N 盐酸水溶液, 接着在 10 分钟内加入 4.8g (7mmol) 亚硝酸钠于 20ml 去离子水中的溶液。将混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时, 然后加入 140ml 去离子水并将悬浮液在 0℃ 搅拌 1 小时。滤出固体, 依次用 80ml 去离子水和 80ml 叔丁基甲基醚洗涤。然后在 70℃, 2000 Pa 下干燥固体 16 小时。将粗产物 (23.4g) 用 117ml 四氢呋喃溶解 1 小时。在 0℃ 下过滤后, 用 25ml 叔丁基甲基醚洗涤结晶产物, 然后在 70℃, 2000 Pa 下干燥 16 小时。得到 17.3g (理论产量的 84%) 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺, HPLC 纯度 91.1%(w/w)。

#### 实施例 9

将 15g (27mmol) 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺悬浮在 75ml 乙二醇中并加入 6.5g (163mmol) 氢氧化钠。将反应混合物加热至 85℃ 并搅拌 5 小时。然后加入 55ml 去离子水再滴加 55ml 3 N 盐酸。将悬浮液在 20℃ 下搅拌 1 小时。抽滤出固体, 用 150ml 去离子水洗涤并在 70℃, 2000 Pa 下干燥 17 小时。在 70℃ 下将粗产物 (16.4g) 溶解在 50ml N, N-二甲基甲酰胺和 40ml 二噁烷中。将氨气导入该溶液中直到 pH = 9。使所得悬浮液慢慢冷却。将悬浮液在 0℃ 搅拌。抽滤出固体, 依次用 25ml 二噁烷和 25ml 乙醇洗涤。然后将所得固体在 50℃, 2000 Pa 下干燥 23 小时。将所得铵盐 (10.4g, 17.5mmol) 悬浮在 50ml 甲醇中, 然后加入 6.5ml (35mmol) 5.4 N 甲醇钠溶液。将该溶液加热 (回流) 3 小时, 之后慢慢冷却至 20℃, 然后冷却至 0℃。过滤分离固体, 用 10ml 冰冷的甲醇洗涤并在 70℃, 2000 Pa 下干燥 17 小时。得到 6.9g (理论产量的 41%) 5-甲基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺钠盐 (1: 2), HPLC 纯度 98.2%(w/w)。

### 实施例 10.

将 6.2g 氢氧化钠加到 15g (26mmol) 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺和 75ml 乙二醇中。将反应混合物加热至 85℃ 保持 5 小时。然后加入 55ml 去离子水再滴加 55ml 3 N 盐酸。将混合物冷却至 20℃ 并搅拌 1 小时。滤出固体并在 70℃, 2000 Pa 下干燥 18 小时。得到 16.2g (103%) 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺, HPLC 纯度 92%(w/w)。将 80ml 二噁烷和 80ml 乙醇加入到此固体中。在温度为 60℃ 下, 将氨气导入该溶液中直到 pH=9 至 10。将所得悬浮液冷却至 20℃ 并在 20℃ 下搅拌 20 小时, 然后在 0℃ 下搅拌 2.5 小时。滤出固体并在 70℃, 2000 Pa 下干燥 18 小时。得到 14.2g 一铵盐, HPLC 纯度 96.2%(w/w)。将该固体在 70ml 甲醇中加热(回流), 慢慢冷却至 20℃ 并在 20℃ 下搅拌 19 小时, 然后在 0℃ 搅拌 2 小时。过滤固体并在 70℃, 2000 Pa 下干燥 19 小时。得到 11.5g (理论产量的 66%) 5-异丙基-吡啶-2-磺酸[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-酰胺钠盐 (1: 2), HPLC 纯度 98.6%(w/w)。