

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6421172号
(P6421172)

(45) 発行日 平成30年11月7日 (2018. 11. 7)

(24) 登録日 平成30年10月19日 (2018. 10. 19)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 239/47	(2006. 01)	C07D 239/47	CSPZ
A61K 31/506	(2006. 01)	A61K 31/506	
A61P 9/12	(2006. 01)	A61P 9/12	
A61P 11/00	(2006. 01)	A61P 11/00	
C07B 61/00	(2006. 01)	C07B 61/00	300

請求項の数 15 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2016-504838 (P2016-504838)
(86) (22) 出願日	平成26年3月26日 (2014. 3. 26)
(65) 公表番号	特表2016-515570 (P2016-515570A)
(43) 公表日	平成28年5月30日 (2016. 5. 30)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2014/060160
(87) 国際公開番号	W02014/155304
(87) 国際公開日	平成26年10月2日 (2014. 10. 2)
審査請求日	平成29年3月15日 (2017. 3. 15)
(31) 優先権主張番号	13161422.4
(32) 優先日	平成25年3月27日 (2013. 3. 27)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	500226786 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド Actelion Pharmaceuticals Ltd スイス連邦共和国 シーエッチー4123 アルシュビル ゲベルビーストラッセ 16 Gewerbestrass 16, CH -4123 Allschwil, Swi tzerland
(74) 代理人	100090398 弁理士 大淵 美千栄
(74) 代理人	100090387 弁理士 布施 行夫

最終頁に続く

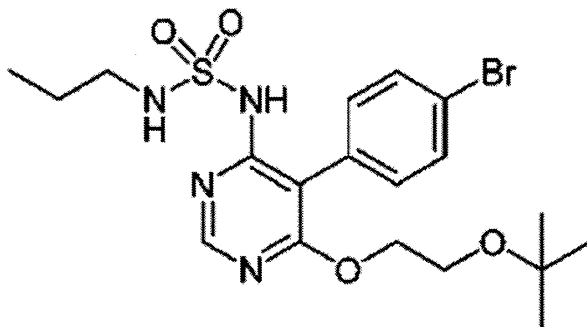
(54) 【発明の名称】 マシテンタンの製造に有用なピリミジン中間体の製造

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I - 2 の化合物又はその塩。

【化1】

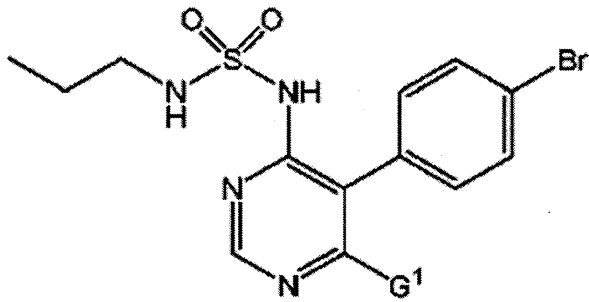


I-2

【請求項2】

請求項1に定義する式 I - 2 の化合物の製造方法であって、塩基の存在下、25 から 140 の温度における、G¹ がハロゲンを表す式 I - 1 の化合物又は当該化合物の塩

【化 2】



I-1

10

の 2 - (tert - ブトキシ) エタノールとの反応を有する、上記製造方法。

【請求項 3】

式 I - 1 の化合物が、G¹ が塩素を表す化合物である、請求項 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

前記塩基が、NaOH、KOH 及びカリウム tert - ブトキシドからなる群より選択される、請求項 2 又は 3 に記載の製造方法。

【請求項 5】

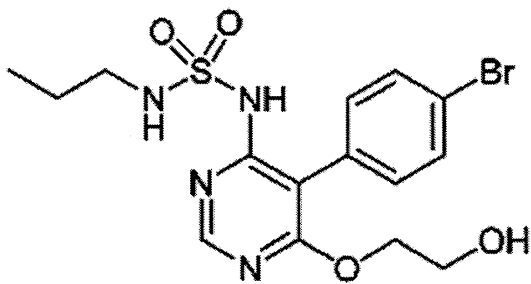
ジクロロメタン、トルエン又はジクロロメタンとトルエンの混合物を含む非プロトン性溶媒又は溶媒の混合物中で行われる、請求項 2 ~ 4 の 1 項に記載の製造方法。

20

【請求項 6】

式 I - 3 の化合物又はその塩の製造方法における、請求項 1 に定義する式 I - 2 の化合物の使用。

【化 3】



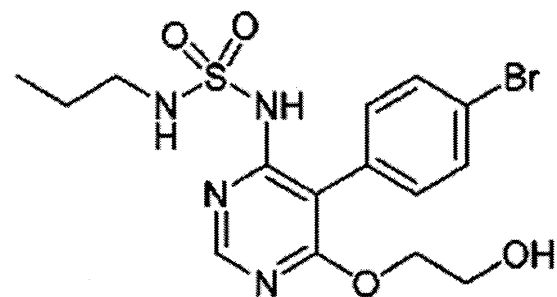
I-3

30

【請求項 7】

式 I - 3 の化合物又はその塩の製造方法であって、

【化 4】



I-3

40

50

非プロトン性溶媒又は非プロトン性溶媒の混合物における、請求項 1 に定義する式 I - 2 の化合物又は当該化合物の塩の $TiCl_4$ との反応を有する、上記製造方法。

【請求項 8】

前記非プロトン性溶媒又は非プロトン性溶媒の混合物が、トルエン、ジクロロメタン又はトルエンとジクロロメタンの混合物を含む、請求項 7 に記載の製造方法。

【請求項 9】

式 I - 2 の化合物の $TiCl_4$ との反応がトルエン中で行われる、請求項 7 に記載の製造方法。

【請求項 10】

式 I - 2 の化合物の $TiCl_4$ との反応が 10 から 100 の温度で行われる、請求項 7 ~ 9 の 1 項に記載の製造方法。 10

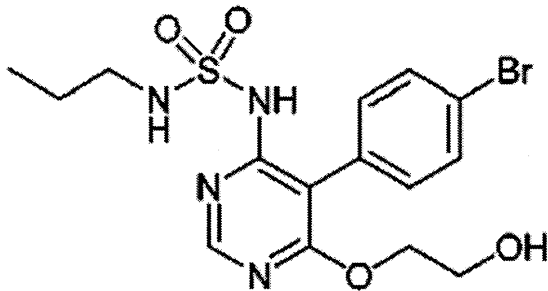
【請求項 11】

式 I - 2 の化合物の $TiCl_4$ との反応が 20 から 70 の温度で行われる、請求項 10 に記載の製造方法。

【請求項 12】

式 I - 3 の化合物又はその塩の製造方法であって、

【化 5】

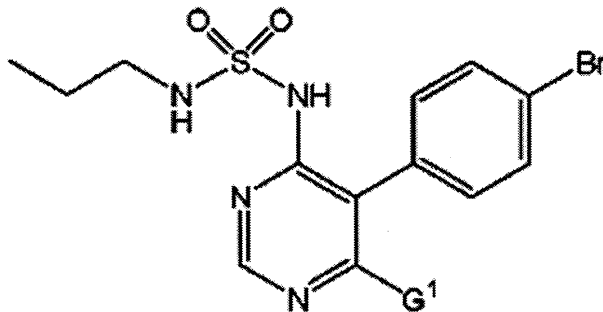


I-3

20

a) 塩基の存在下、25 から 140 の温度における、 G^1 がハロゲンを表す式 I - 1 の化合物又は当該化合物の塩 30

【化 6】



I-1

40

の、2 - (tert - ブトキシ) エタノールとの反応により、請求項 1 に定義する式 I - 2 の化合物又は当該化合物の塩を得る工程；及び

b) 非プロトン性溶媒又は溶媒の混合物中における、工程 a) で得られた化合物又は塩の $TiCl_4$ との反応、
を有する、上記製造方法。

【請求項 13】

式 I - 1 の化合物が、 G^1 が塩素を表す化合物である、請求項 12 に記載の製造方法。 50

【請求項 14】

請求項 12 又は 13 に記載の製造方法の工程 a) 及び b) の反応がいずれもトルエン中で行われる、請求項 12 又は 13 に記載の製造方法。

【請求項 15】

工程 a) の後に得られる生成物を単離せず、かつ工程 a) 及び b) を同じ反応器内で行う、請求項 12 ~ 14 の 1 項に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

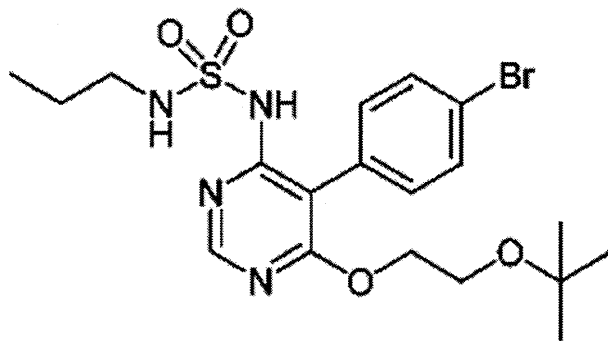
【0001】

本発明は、新規な合成中間体、すなわち式 I - 2 の化合物又はその塩に関する。

10

【0002】

【化 1】



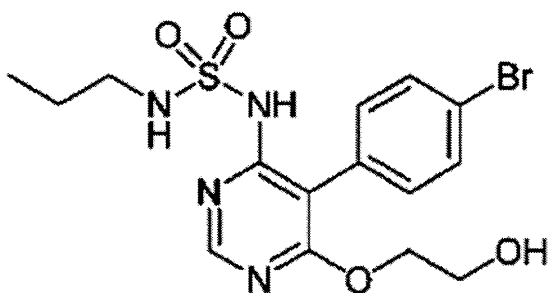
20

I-2

上記式 I - 2 の化合物又はその塩は、マシテンタンの製造に用いられる重要な合成中間体である式 I - 3 の化合物の製造に用いることができる。

【0003】

【化 2】



30

I-3

本発明はさらに、式 I - 2 の化合物の製造方法、式 I - 2 の化合物を出発物質とする式 I - 3 の化合物の製造方法、及び式 I - 3 の化合物の製造方法における式 I - 2 の化合物の使用に関する。

40

【背景技術】

【0004】

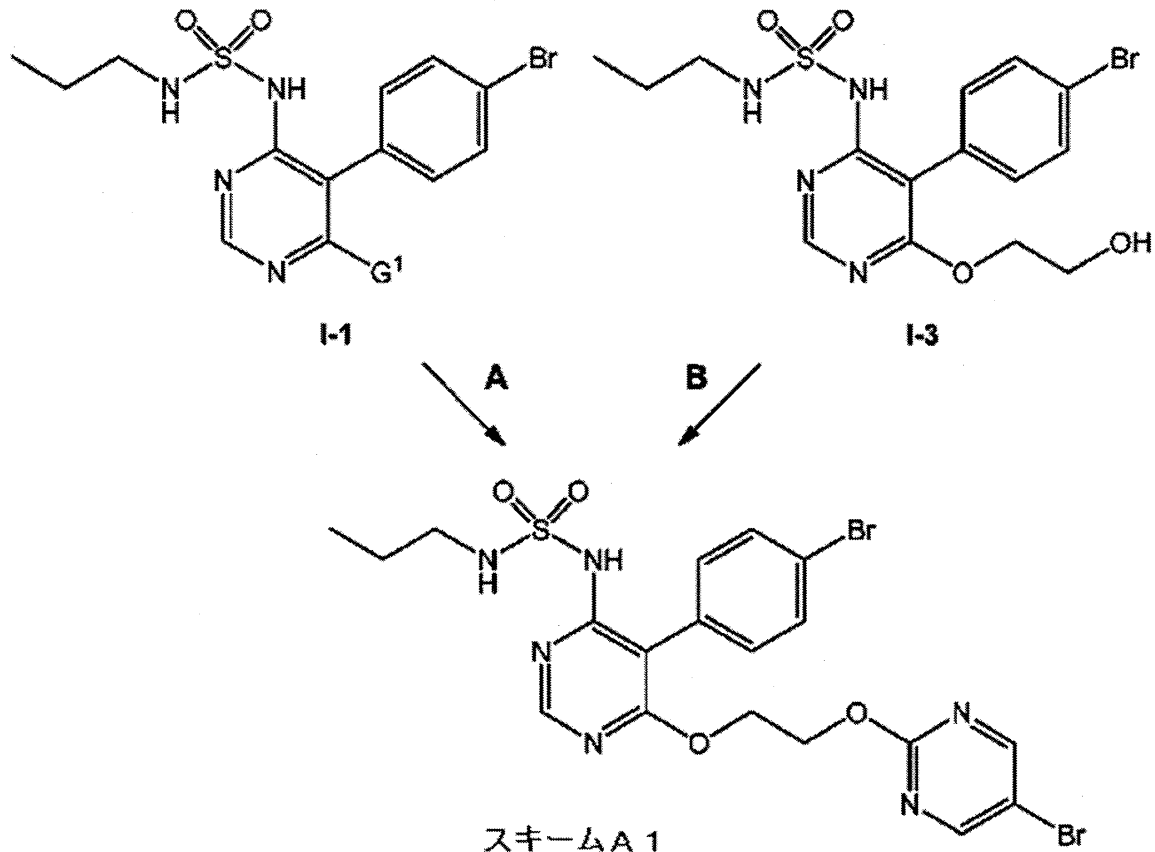
マシテンタン（化学名：N - [5 - (4 - プロモフェニル) - 6 - [2 - [(5 - プロモ - 2 - ピリミジニル) オキシ] エトキシ] - 4 - ピリミジニル] - N ' - プロピルスルファミド又は N - [5 - (4 - プロモフェニル) - 6 - { 2 - [(5 - プロモピリミジン - 2 - イル) オキシ] エトキシ } ピリミジン - 4 - イル] - N ' - プロピル硫酸ジアミド) は、肺動脈性肺高血圧症の治療に対してアメリカ食品医薬品局 (the US Food and Drug Administration) 及び欧州委員会 (the Eu

50

ropean Commission) により特に承認されたエンドセリン受容体アンタゴニストである。WO 02 / 053557 に記載された 2 つの可能な製造ルート (「可能性 A」及び「可能性 B」と呼ぶ。) の最後の工程は、下記のスキーム A 1 に示すように要約することができる。

【0005】

【化3】



スキーム A 1 において、G¹ は反応性の残基を表し、好ましくは塩素原子である。

【0006】

WO 02 / 053557 の「可能性 B」に従うマシテンタンの製造は、Bollira、J. Med. Chem. (2012)、55、7849-7861 中にさらに記載されている。従って：

- K₂O_tBu を、エチレングリコールをジメトキシエタン中に溶解したものに添加し、G¹ が Cl である式 I - 1 の化合物 (上記スキーム A 1 参照。) をそこに添加した；100 °C で 70 h 加熱し、抽出及びカラムクロマトグラフィーによる精製を含む後処理の後に、式 I - 3 の化合物を 86 % の収率で得た；そして

- 式 I - 3 の化合物を、NaH を THF 中に懸濁したものに添加し、混合物を攪拌し、DMF で希釈した後、5 - プロモ - 2 - クロロピリミジン を添加した；60 °C で加熱し、抽出及び結晶化工程を含む後処理の後に、マシテンタンを 88 % の収率で得た。

【0007】

Bollira により記載された最初の工程に対する別法として、G¹ が Cl である式 I - 1 の化合物を、過剰のエチレングリコール (約 30 ~ 50 当量) と混合し、過剰の tBuOK (3 ~ 4 当量) を添加し、得られた混合物を 100 °C に加熱することができる。水と MeOH を添加し、HCl で pH を調整した後、式 I - 3 の化合物をろ別し、真空乾燥後、約 85 % の収率で得られた。

【発明の概要】

【0008】

10

20

30

40

50

しかしながら、上記のマシテンタンの製造方法は、十分に純粋なマシテンタンの製造には向かない。と言うのは、WO 02 / 053557の「可能性B」に対応する工程を行う前に、式I-3の化合物から不純物を除くために多くの精製工程を行う必要があるからである。この点に関し、実のところエチレングリコールは毒性であるとともに、沸点が高いため蒸留により除くことが困難であることに言及しておく必要がある。

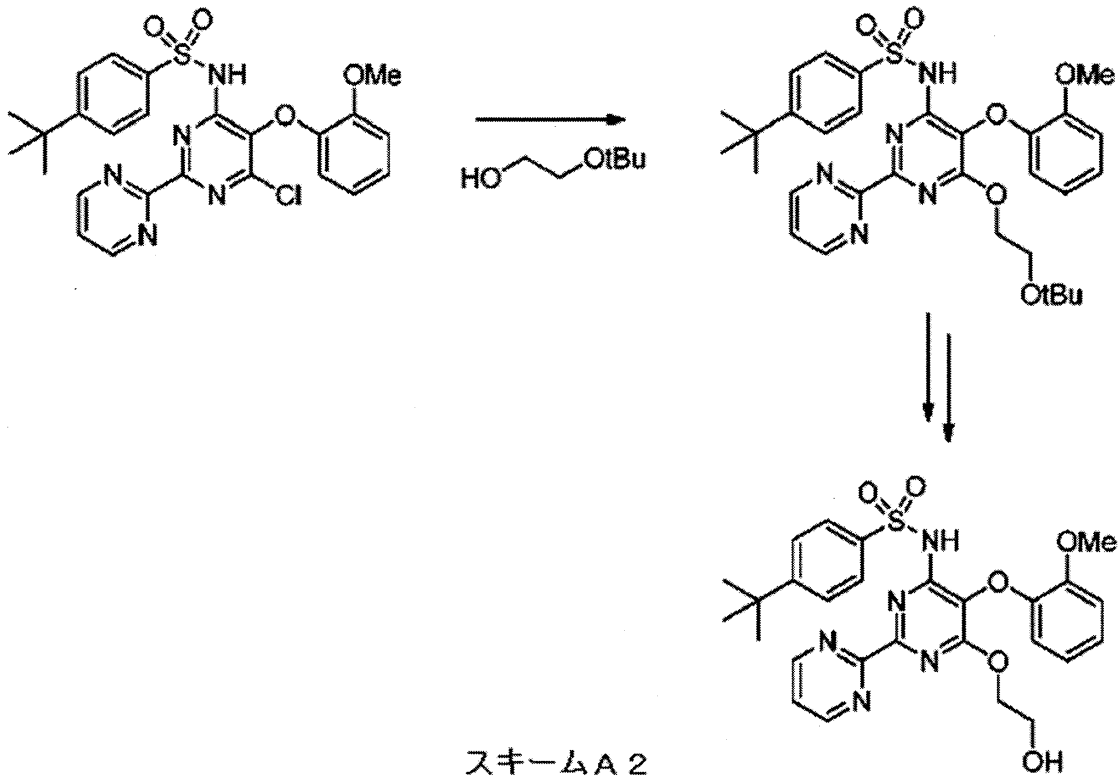
【0009】

注目すべきことに、2-(tert-ブトキシ)エタノールは、US 6136971及びHarringtonら、Org. Process Res. Dev. (2002)、6、120-124に開示されているボセンタンを得るための製造方法に使用されてきた。この製造方法の最後の工程は、下記のスキームA2に示すように要約することができる。

10

【0010】

【化4】



20

30

US 6136971及びHarringtonらの方法によれば、ボセンタンを得るための最後の工程にて、tert-ブチル基を除くためにギ酸が使用され、さらなる中間体、すなわちO-ホルミル化中間体が単離される。

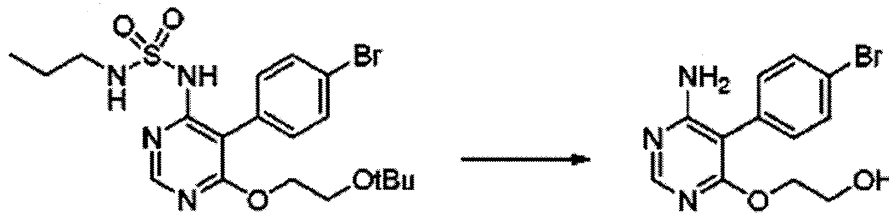
【0011】

しかしながら、Harringtonら、Org. Process Res. Dev. (2002)、6、120-124の方法は、式I-2の化合物に対してはうまくいかなかった。ボセンタンの前駆体中のスルホンアミド基の代わりに、より脆弱なスルファミド基が存在するためである。実際に、望ましくない副反応が起き、スルファミド基が開裂して、ピリミジンコア上にアミノ基が残される(下記スキーム1参照)。

40

【0012】

【化5】



I-2

スキーム1

10

(HCl又はH₂SO₄等の)水性鉱酸又は(AlCl₃、BF₃·OEt₂、FeCl₃、BCl₃、Et₂AlCl、EtAlCl₂、TMSI、TMSCl、Tf₂O又はTBSOTf等の)Lewis酸を用いて、tert-ブチル基を選択的に除くための多くのさらなる試みが行われた；しかしながら、それらの試みは総じて、(いくらかの分解を伴って)反応を起こさないか、又は低度から中度の変換を起こすのみであった。しかしながら、驚くべきことに、tert-ブチルエーテル基の開裂にも使用されるLewis酸であるTiCl₄(Schlessinger及びNugent、J. Am. Chem. Soc. (1982)、104、1116-1118)が、スルファミド基に悪影響を及ぼすことなく、式I-2の化合物からtert-ブチル基を完全に除くことができる

20

ことが見いだされた。

【0013】

そこで、G¹がClである式I-1の化合物を2-(tert-ブトキシ)エタノールと反応させて、新規な合成中間体、すなわち式I-2の化合物を生成させ、この式I-2の化合物を選択的に脱保護して式I-3の化合物を生成させる新規な製造ルートが可能であることが見いだされた。この新規な製造ルートは、集中的な精製工程なしで(単なるろ過で十分である。)、式I-3の化合物を高純度で与える。結果として、この新規製造ルートもまた、集中的な精製工程を必要とせず、式I-3の化合物から高純度でマシentanを得ることを可能にする。

【0014】

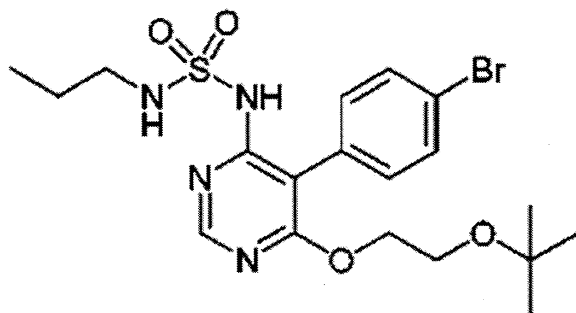
30

本発明の種々の態様を以下に記述する：

1) 第1に、本発明は、式I-2の化合物又はその塩に関する。

【0015】

【化6】



I-2

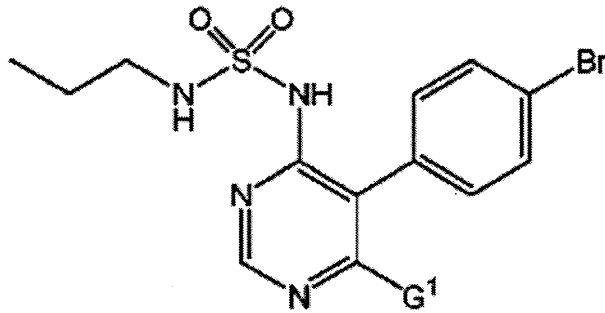
40

2) 本発明は、態様1)に定義する式I-2の化合物の製造方法にも関し、当該方法は、塩基の存在下、25 から140 の温度における、G¹がハロゲンを表す式I-1の化合物

【0016】

50

【化7】



I-1

10

又は当該化合物の塩の、2 - (tert - ブトキシ) エタノールとの反応を有する。

【0017】

3) 好ましくは、態様2)に従う方法において使用される式I-1の化合物は、G¹が塩素を表すような化合物である。

【0018】

4) 好ましくはまた、態様2)又は3)に従う方法において使用される塩基は、NaOH、KOH及びカリウム tert - ブトキッドからなる群より選択される塩基である。

20

【0019】

5) 好ましくはまた、態様2)~4)のいずれかに従う方法において、式I-1の化合物の2 - (tert - ブトキシ) エタノールとの反応は、40 から140 の温度において、特に50 から95 の温度において行われる。

【0020】

6) より好ましくは、態様2)~4)のいずれかに従う方法において、式I-1の化合物の2 - (tert - ブトキシ) エタノールとの反応は、70 から95 の温度において、特に約85 の温度において行われる。

【0021】

7) 特に、態様2)に従う方法は、NaOH及びカリウム tert - ブトキッドからなる群より選択される塩基の存在下、70 から95 の温度における(そして、特に約85 の温度における)、G¹が塩素を表す式I-1の化合物又はその塩の2 - (tert - ブトキシ) エタノールとの反応を有する。

30

【0022】

8) 好ましくは、態様2)~7)のいずれかに従う方法において、式I-1の化合物の2 - (tert - ブトキシ) エタノールとの反応は、非プロトン性溶媒又は溶媒の混合物中で行われる。

【0023】

9) より好ましくは、態様2)~7)のいずれかに従う方法において、式I-1の化合物の2 - (tert - ブトキシ) エタノールとの反応は、ジクロロメタン、トルエン又はジクロロメタンとトルエンの混合物を含む非プロトン性溶媒又は溶媒の混合物中で行われる(そして特に、ジクロロメタン、トルエン又はジクロロメタンとトルエンの混合物中で行われる。)

40

【0024】

10) さらに好ましくは、態様2)~7)のいずれかに従う方法において、式I-1の化合物の2 - (tert - ブトキシ) エタノールとの反応は、トルエンを含む非プロトン性溶媒又は溶媒の混合物中で行われる(そして特に、トルエン中で行われる。)

【0025】

11) 特に、態様2)に従う方法は、NaOH及びカリウム tert - ブトキッドからなる群より選択される塩基の存在下、70 から95 の温度における(そして、特

50

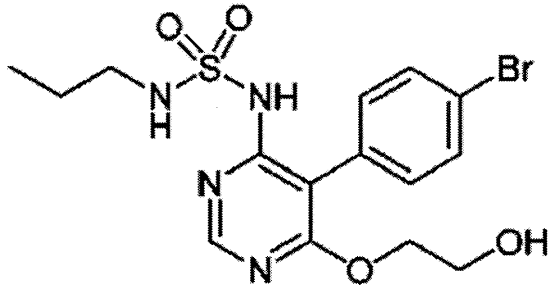
に約 85 の温度における)、トルエン中での、 G^1 が塩素を表す式 I - 1 の化合物又はその塩の 2 - (tert - ブトキシ)エタノールとの反応を有する。

【0026】

12) 本発明はまた、式 I - 3 の化合物又はその塩の製造方法に関し、当該方法は、非プロトン性溶媒又は非プロトン性溶媒の混合物中における、態様 1) に定義する式 I - 2 の化合物又は当該化合物の塩の $TiCl_4$ との反応を有する。

【0027】

【化 8】



I-3

10

13) 好ましくは、態様 12) に従う方法において使用される非プロトン性溶媒又は非プロトン性溶媒の混合物は、トルエン、ジクロロメタン又はトルエンとジクロロメタンの混合物を含む。

20

【0028】

14) より好ましくは、態様 12) に従う方法における、式 I - 2 の化合物の $TiCl_4$ との反応は、トルエン、ジクロロメタン又はトルエンとジクロロメタンの混合物中で行われる。

【0029】

15) 態様 14) の変形の 1 つによれば、態様 12) に従う方法における、式 I - 2 の化合物の $TiCl_4$ との反応はトルエン中で行われる。

【0030】

16) 態様 14) の別の変形によれば、態様 12) に従う方法における、式 I - 2 の化合物の $TiCl_4$ との反応はジクロロメタン中で行われる。

30

【0031】

17) 態様 14) のなお別の変形によれば、態様 12) に従う方法における、式 I - 2 の化合物の $TiCl_4$ との反応は、トルエンとジクロロメタンの混合物中で行われる。

【0032】

18) 好ましくは、態様 12) ~ 17) のいずれかに従う方法における、式 I - 2 の化合物の $TiCl_4$ との反応は、0 から 140 の温度で行われる。

【0033】

19) より好ましくは、態様 12) ~ 17) のいずれかに従う方法における、式 I - 2 の化合物の $TiCl_4$ との反応は、10 から 100 の温度で行われる。

40

【0034】

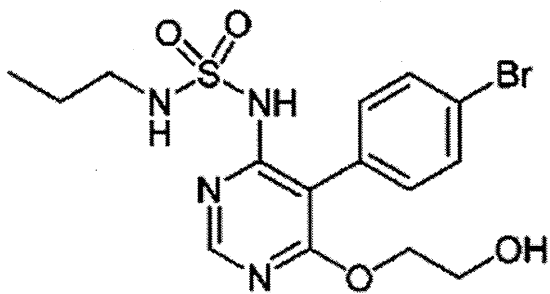
20) 特に好ましくは、態様 12) ~ 17) のいずれかに従う方法における、式 I - 2 の化合物の $TiCl_4$ との反応は、20 から 70 の温度で行われる。

【0035】

21) 本発明はさらに、式 I - 3 の化合物又はその塩の製造方法に関し、

【0036】

【化 9】



I-3

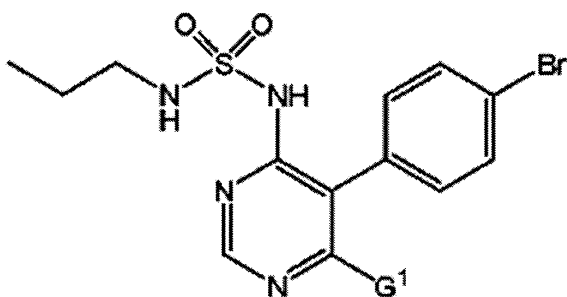
10

当該方法は：

a) 塩基の存在下、25 から140 の温度で、 G^1 がハロゲンを表す式 I - 1 の化合物又は当該化合物の塩

【0037】

【化10】



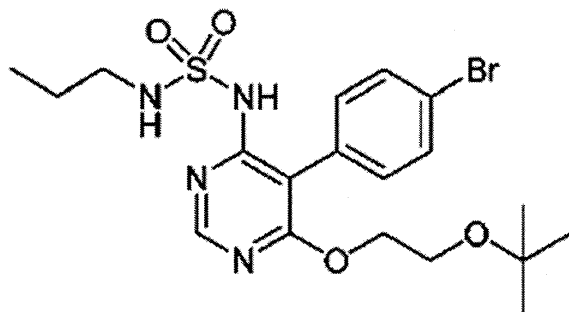
I-1

20

と、2 - (tert - ブトキシ) エタノールを反応させて、式 I - 2 の化合物を得る工程；

【0038】

【化11】



I-2

40

及び

b) 非プロトン性溶媒又は溶媒の混合物中で、工程 a) で得られた化合物又は塩を $TiCl_4$ と反応させる工程；
を有する。

【0039】

22) 好ましくは、態様 21) に従う方法の工程 a) で使用される式 I - 1 の化合物は、 G^1 が塩素を表すような化合物である。

50

【0040】

23) 好ましくはまた、態様21)又は22)に従う方法の工程a)で使用される塩基は、NaOH、KOH及びカリウム tert - ブトキシドからなる群より選択されるような塩基である。

【0041】

24) 好ましくはまた、態様21)～23)のいずれかに従う方法の工程a)において、式I-1の化合物の2-(tert - ブトキシ)エタノールとの反応は、40 から100 の温度で、そして特に50 から95 の温度で行われる。

【0042】

25) より好ましくは、態様21)～23)のいずれかに従う方法の工程a)において、式I-1の化合物の2-(tert - ブトキシ)エタノールとの反応は、70 から95 の温度で、そして特に約85 の温度で行われる。

10

【0043】

26) 特に、態様21)に従う方法の工程a)は、NaOH及びカリウム tert - ブトキシドからなる群より選択される塩基の存在下、70 から95 の温度における(そして、特に約85 の温度における)、G¹が塩素を表す式I-1の化合物又はその塩の2-(tert - ブトキシ)エタノールとの反応を有する。

【0044】

27) 好ましくは、態様21)～26)のいずれかに従う方法の工程a)において、式I-1の化合物の2-(tert - ブトキシ)エタノールとの反応は、非プロトン性溶媒又は溶媒の混合物中で行われる。

20

【0045】

28) より好ましくは、態様21)～26)のいずれかに従う方法の工程a)において、式I-1の化合物の2-(tert - ブトキシ)エタノールとの反応は、非プロトン性溶媒又はトルエンを含む溶媒の混合物中で行われる(そして特に、トルエン中で行われる)。

【0046】

29) 特に、態様21)に従う方法の工程a)は、NaOH及びカリウム tert - ブトキシドからなる群より選択される塩基の存在下、70 から95 の温度における(そして、特に約85 の温度における)、トルエン中での、G¹が塩素を表す式I-1の化合物又はその塩の2-(tert - ブトキシ)エタノールとの反応を有する。

30

【0047】

30) 好ましくは、態様21)～29)のいずれかに従う方法の工程b)において使用される非プロトン性溶媒又は非プロトン性溶媒の混合物は、トルエン又はジクロロメタンを含む。

【0048】

31) より好ましくは、態様21)～29)のいずれかに従う方法の工程b)における、式I-2の化合物のTiCl₄との反応は、トルエン、ジクロロメタン又はそれらの混合物中で行われる。

【0049】

32) 態様31)の変形の1つによれば、態様21)～29)のいずれかに従う方法の工程b)における、式I-2の化合物のTiCl₄との反応は、トルエン中で行われる。

40

【0050】

33) 態様31)の別の変形によれば、態様21)～29)のいずれかに従う方法の工程b)における、式I-2の化合物のTiCl₄との反応は、ジクロロメタン中で行われる。

【0051】

34) 態様31)のなお別の変形によれば、態様21)～29)のいずれかに従う方法の工程b)における、式I-2の化合物のTiCl₄との反応は、トルエンとジクロロ

50

メタンの混合物中で行われる。

【0052】

35) 好ましくは、態様21)~34)のいずれかに従う方法の工程b)における、式I-2の化合物のTiCl₄との反応は、0 から140 の温度で行われる。

【0053】

36) より好ましくは、態様21)~34)のいずれかに従う方法の工程b)における、式I-2の化合物のTiCl₄との反応は、10 から100 の温度で行われる。

【0054】

37) 特に好ましくは、態様21)~34)のいずれかに従う方法の工程b)における、式I-2の化合物のTiCl₄との反応は、20 から70 の温度で行われる。

10

【0055】

38) 好ましくは、態様21)に従う方法の工程a)及びb)の反応はいずれもトルエン中で行われる。

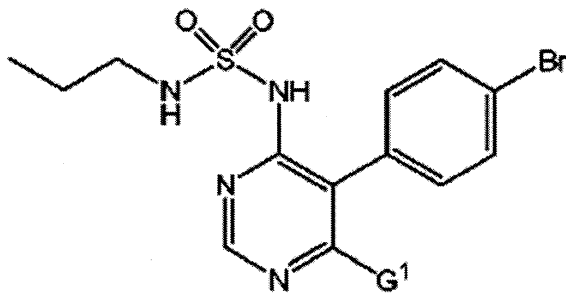
【0056】

39) 特に、態様21)に従う方法は下記の工程を有する：

a) G¹がハロゲンを表す式I-1の化合物又は当該化合物の塩

【0057】

【化12】



I-1

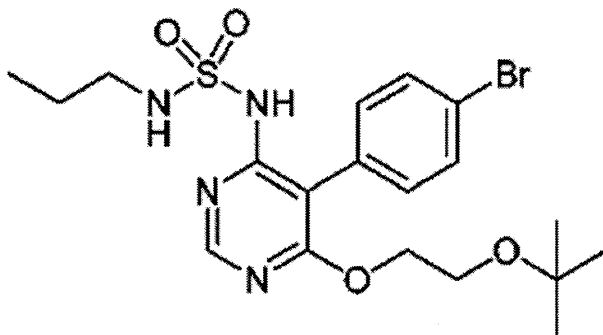
20

を、塩基の存在下、ジクロロメタン、トルエン又はジクロロメタンとトルエンの混合物を含む非プロトン性溶媒又は溶媒の混合物中、25 から100 の温度で、2-(tert-ブトキシ)エタノールと反応させて、式I-2の化合物を得る工程；

30

【0058】

【化13】



I-2

40

及び

b) 工程a)で得られた式I-2の化合物又は当該化合物の塩を、ジクロロメタン、トルエン又はジクロロメタンとトルエンの混合物を含む非プロトン性溶媒又は溶媒の混合物中、20 から70 の温度で、TiCl₄と反応させる工程。

50

【 0 0 5 9 】

40) 好ましくは、態様 39) に従う方法の工程 a) 及び b) の反応は、いずれもトルエン中で行われる。

【 0 0 6 0 】

41) 態様 21) ~ 40) の好ましい変形によれば、工程 a) の後に得られる生成物は単離されず、工程 a) 及び b) は同じ反応器中で行われる(すなわち、前記 2 工程の方法はいわゆる「ワンポットプロセス」として行われる。)。

【 0 0 6 1 】

42) 好ましくは、態様 41) に従う方法の工程 a) 及び b) の反応は、いずれもトルエン中で行われる。

10

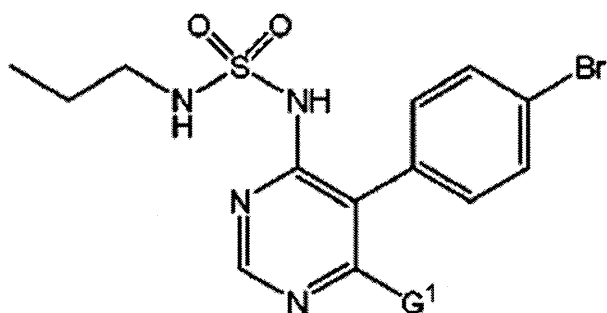
【 0 0 6 2 】

43) 好ましくは、態様 41) に従う方法は下記の工程を有する：

a) G^1 がハロゲンを表す式 I - 1 の化合物又は当該化合物の塩

【 0 0 6 3 】

【 化 1 4 】



20

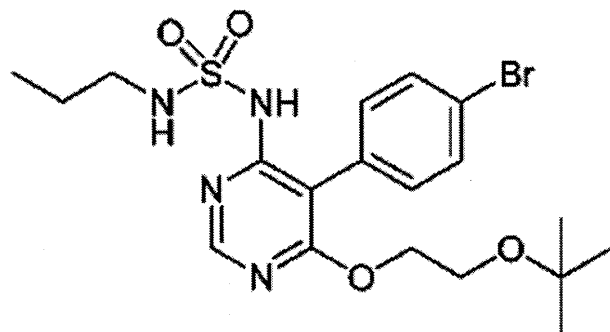
I-1

を、塩基の存在下、ジクロロメタン、トルエン又はジクロロメタンとトルエンの混合物中、25 から 100 の温度で、2 - (tert - ブトキシ) エタノールと反応させて、式 I - 2 の化合物を得る工程；

30

【 0 0 6 4 】

【 化 1 5 】



40

I-2

及び

b) 工程 a) で得られた式 I - 2 の化合物又は当該化合物の塩を、ジクロロメタン、トルエン又はジクロロメタンとトルエンの混合物中、20 から 70 の温度で、 $TiCl_4$ と反応させる工程。

【 0 0 6 5 】

44) 好ましくは、態様 43) に従う方法の工程 a) で使用される塩基は、NaOH

50

及びカリウム tert - ブトキシドから選択される。

【0066】

45) 好ましくは、態様43)又は44)に従う方法の工程a)及びb)の反応は、いずれもトルエン中で行われる。

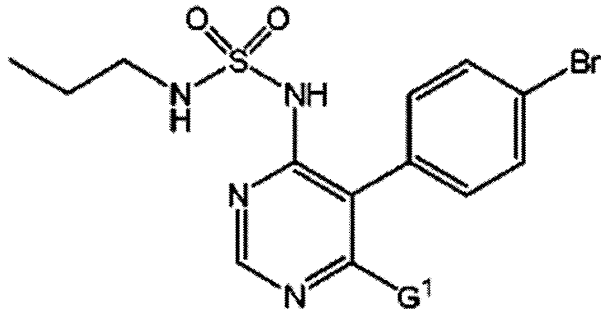
【0067】

46) より好ましくは、態様45)に従う方法は下記の工程を有する：

a) G¹がハロゲンを表す式I-1の化合物又は当該化合物の塩

【0068】

【化16】

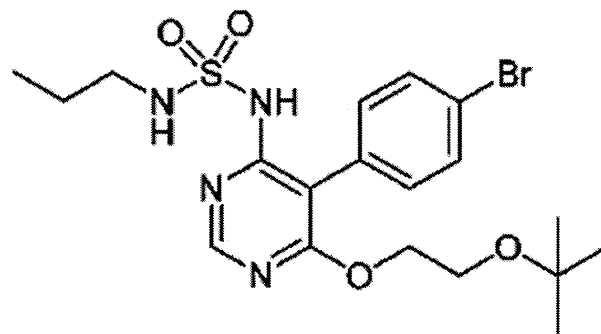


I-1

を、NaOH又はカリウム tert - ブトキシドの存在下、トルエン中、25 から 100 の温度で、2 - (tert - ブトキシ)エタノールと反応させて、式I-2の化合物を得る工程；

【0069】

【化17】



I-2

及び

b) 工程a)で得られた式I-2の化合物又は当該化合物の塩を、トルエン中、20 から 70 の温度で、TiCl₄と反応させる工程。

【0070】

47) 本発明はさらに、態様12)に定義する式I-3の化合物又はその塩の製造方法における、態様1)に定義する式I-2の化合物又はその塩の使用に関する。

【0071】

従って、本発明は特に、態様1)、2)、12)、21)及び47)の1つに定義する化合物、製造方法及び使用、又はこれらの化合物、製造方法及び使用であって、それぞれの従属関係に従って態様3)~11)、13)~20)及び22)~46)のいずれか1つの特徴によってさらに限定される化合物、製造方法及び使用に関する。従って、特に上記の種々の態様の従属関係に基づいて、下記の化合物、製造方法及び使用の態様が可能で

10

20

30

40

50

あり、意図されており、そして個々の形態としてここに具体的に開示される：

- 1、 2、 3 + 2、 4 + 2、 4 + 3 + 2、 5 + 2、 5 + 3 + 2、 5 + 4 + 2、 5 + 4 + 3
- + 2、 6 + 2、 6 + 3 + 2、 6 + 4 + 2、 6 + 4 + 3 + 2、 7 + 2、 8 + 2、 8 + 3 + 2
- 、 8 + 4 + 2、 8 + 4 + 3 + 2、 8 + 7 + 2、 9 + 2、 9 + 3 + 2、 9 + 4 + 2、 9 + 4
- + 3 + 2、 9 + 7 + 2、 10 + 2、 10 + 3 + 2、 10 + 4 + 2、 10 + 4 + 3 + 2、 1
- 0 + 7 + 2、 11 + 2、 12、 13 + 12、 14 + 12、 15 + 14 + 12、 16 + 14
- + 12、 17 + 14 + 12、 18 + 12、 18 + 13 + 12、 18 + 14 + 12、 18 +
- 15 + 14 + 12、 18 + 16 + 14 + 12、 18 + 17 + 14 + 12、 19 + 12、 1
- 9 + 13 + 12、 19 + 14 + 12、 19 + 15 + 14 + 12、 19 + 16 + 14 + 12
- 、 19 + 17 + 14 + 12、 20 + 12、 20 + 13 + 12、 20 + 14 + 12、 20 +
- 15 + 14 + 12、 20 + 16 + 14 + 12、 20 + 17 + 14 + 12、 21、 22 + 2
- 1、 23 + 21、 23 + 22 + 21、 24 + 21、 24 + 22 + 21、 24 + 23 + 21
- 、 24 + 23 + 22 + 21、 25 + 21、 25 + 22 + 21、 25 + 23 + 21、 25 +
- 23 + 22 + 21、 26 + 21、 27 + 21、 27 + 22 + 21、 27 + 23 + 21、 2
- 7 + 23 + 22 + 21、 27 + 24 + 21、 27 + 24 + 22 + 21、 27 + 24 + 23
- + 21、 27 + 24 + 23 + 22 + 21、 27 + 25 + 21、 27 + 25 + 22 + 21、
- 27 + 25 + 23 + 21、 27 + 25 + 23 + 22 + 21、 27 + 26 + 21、 28 + 2
- 1、 28 + 22 + 21、 28 + 23 + 21、 28 + 23 + 22 + 21、 28 + 24 + 21
- 、 28 + 24 + 22 + 21、 28 + 24 + 23 + 21、 28 + 24 + 23 + 22 + 21、
- 28 + 25 + 21、 28 + 25 + 22 + 21、 28 + 25 + 23 + 21、 28 + 25 + 2
- 3 + 22 + 21、 28 + 26 + 21、 29 + 21、 30 + 21、 30 + 22 + 21、 30
- + 23 + 21、 30 + 23 + 22 + 21、 30 + 24 + 21、 30 + 24 + 22 + 21、
- 30 + 24 + 23 + 21、 30 + 24 + 23 + 22 + 21、 30 + 25 + 21、 30 + 2
- 5 + 22 + 21、 30 + 25 + 23 + 21、 30 + 25 + 23 + 22 + 21、 30 + 26
- + 21、 30 + 27 + 21、 30 + 27 + 22 + 21、 30 + 27 + 23 + 21、 30 +
- 27 + 23 + 22 + 21、 30 + 27 + 24 + 21、 30 + 27 + 24 + 22 + 21、 3
- 0 + 27 + 24 + 23 + 21、 30 + 27 + 24 + 23 + 22 + 21、 30 + 27 + 25
- + 21、 30 + 27 + 25 + 22 + 21、 30 + 27 + 25 + 23 + 21、 30 + 27 +
- 25 + 23 + 22 + 21、 30 + 27 + 26 + 21、 30 + 28 + 21、 30 + 28 + 2
- 2 + 21、 30 + 28 + 23 + 21、 30 + 28 + 23 + 22 + 21、 30 + 28 + 24
- 、 30 + 28 + 24 + 22 + 21、 30 + 28 + 24 + 23 + 21、 30 + 28 +
- 24 + 23 + 22 + 21、 30 + 28 + 25 + 21、 30 + 28 + 25 + 22 + 21、 3
- 0 + 28 + 25 + 23 + 21、 30 + 28 + 25 + 23 + 22 + 21、 30 + 28 + 26
- + 21、 30 + 29 + 21、
- 31 + 21、 31 + 22 + 21、 31 + 23 + 21、 31 + 23 + 22 + 21、 31 + 2
- 4 + 21、 31 + 24 + 22 + 21、 31 + 24 + 23 + 21、 31 + 24 + 23 + 22
- + 21、 31 + 25 + 21、 31 + 25 + 22 + 21、 31 + 25 + 23 + 21、 31 +
- 25 + 23 + 22 + 21、 31 + 26 + 21、 31 + 27 + 21、 31 + 27 + 22 + 2
- 1、 31 + 27 + 23 + 21、 31 + 27 + 23 + 22 + 21、 31 + 27 + 24 + 21
- 、 31 + 27 + 24 + 22 + 21、 31 + 27 + 24 + 23 + 21、 31 + 27 + 24 +
- 23 + 22 + 21、 31 + 27 + 25 + 21、 31 + 27 + 25 + 22 + 21、 31 + 2
- 7 + 25 + 23 + 21、 31 + 27 + 25 + 23 + 22 + 21、 31 + 27 + 26 + 21
- 、 31 + 28 + 21、 31 + 28 + 22 + 21、 31 + 28 + 23 + 21、 31 + 28 +
- 23 + 22 + 21、 31 + 28 + 24 + 21、 31 + 28 + 24 + 22 + 21、 31 + 2
- 8 + 24 + 23 + 21、 31 + 28 + 24 + 23 + 22 + 21、 31 + 28 + 25 + 21
- 、 31 + 28 + 25 + 22 + 21、 31 + 28 + 25 + 23 + 21、 31 + 28 + 25 +
- 23 + 22 + 21、 31 + 28 + 26 + 21、 31 + 29 + 21、 32 + 31 + 21、 3
- 2 + 31 + 22 + 21、 32 + 31 + 23 + 21、 32 + 31 + 23 + 22 + 21、 32
- + 31 + 24 + 21、 32 + 31 + 24 + 22 + 21、 32 + 31 + 24 + 23 + 21、
- 32 + 31 + 24 + 23 + 22 + 21、 32 + 31 + 25 + 21、 32 + 31 + 25 + 2

10

20

30

40

50

4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 5 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2
 5 + 2 3 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 5 + 2 3 + 2 2 + 2 1、4 6
 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 6 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 +
 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3
 1 + 2 8 + 2 3 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 3 + 2 2 + 2 1、4 6
 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 4 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 +
 2 4 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 4 + 2 3 + 2 1、4 6 + 4
 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 4 + 2 3 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1
 + 2 8 + 2 5 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 5 + 2 2 + 2 1、4 6 +
 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 5 + 2 3 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2
 8 + 2 5 + 2 3 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 6 + 2 1、4 6
 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 9 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 8 + 2 1、4 6 +
 4 5 + 4 3 + 4 1 + 3 9 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 3 + 4 1 + 4 0 + 3 9 + 2 1、
 4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 2 2 + 2 1、4
 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 2 6 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 2 9 + 2 1
 、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 +
 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 3 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4
 3 + 4 1 + 3 1 + 2 3 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 4 + 2 1
 、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 4 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 +
 4 1 + 3 1 + 2 4 + 2 3 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 4 + 2 3 + 2
 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 5 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3
 + 4 1 + 3 1 + 2 5 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 5 + 2 3 +
 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 5 + 2 3 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4
 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 6 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 1
 、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 +
 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 3 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 3 + 2
 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 4 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4
 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 4 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 +
 2 7 + 2 4 + 2 3 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 4 + 2 3 + 2
 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 5 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4
 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 5 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 +
 2 7 + 2 5 + 2 3 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 5 + 2 3 + 2
 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 7 + 2 6 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4
 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 2 +
 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 3 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4
 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 3 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8
 + 2 4 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 4 + 2 2 + 2 1、4 6 +
 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 4 + 2 3 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4
 1 + 3 1 + 2 8 + 2 4 + 2 3 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8
 + 2 5 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 5 + 2 2 + 2 1、4 6 +
 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8 + 2 5 + 2 3 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4
 1 + 3 1 + 2 8 + 2 5 + 2 3 + 2 2 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 8
 + 2 6 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 1 + 2 9 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 +
 4 3 + 4 1 + 3 8 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4 4 + 4 3 + 4 1 + 3 9 + 2 1、4 6 + 4 5 + 4
 4 + 4 3 + 4 1 + 4 0 + 3 9 + 2 1 及び 4 7。

【 0 0 7 2 】

上記の表中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「+」は他の態様への従属関係
 を表す。種々の態様は読点により個々に分けられている。換言すると、例えば「5 + 3 +
 2」は、態様 5) であって、態様 3) に従属し、態様 2) に従属することを意味し、すな
 わち、態様「5 + 3 + 2」は、態様 3) 及び 5) の特徴によりさらに限定された態様 2)

10

20

30

40

50

に相当する。同様に、「19 + 15 + 14 + 12」は、態様15)及び14)に(必要であれば変更を加えて)従属し、また態様12)に従属する態様19)を意味し、すなわち、態様「19 + 15 + 14 + 12」は、態様14)の特徴によりさらに限定され、また態様15)及び19)の特徴によりさらに限定された、態様12)に相当する。

【0073】

出発物質、すなわち態様2)に定義する式I-1の化合物の製造方法は、下記の「出発物質の製造」の項に記載されており、態様12)に定義する式I-3の化合物からマシテンタンを得る方法は、下記の「式I-3の化合物の使用」の項に記載されている。

【0074】

出発物質の製造

態様2)に定義する式I-1の化合物の製造は、WO02/053557又はBollira、J. Med. Chem. (2012)、55、7849-7861に記載の通りに行うことができる。

【0075】

特に、式I-1の化合物は、「実施例」の項に記載の通りに製造することができる(「製造」の項参照。)

【0076】

式I-3の化合物の使用

態様12)に定義する式I-3の化合物を出発物質とするマシテンタンの製造は、WO02/053557又はBollira、J. Med. Chem. (2012)、55、7849-7861に記載の通りに行うことができる。式I-3の化合物が、前記態様39)~43)のいずれかに従うワンポットプロセスに従って得られる場合には、ワンポットプロセスを、KOtBu等の塩基及び5-プロモ-2-クロロピリミジンの添加により有利に進めて、直接マシテンタンを得てもよい。

【0077】

特に、マシテンタンは、式I-3の化合物を出発物質として「実施例」の項に記載の通りに製造することができる(「製造」の項参照。)

【0078】

本明細書中で使用する略語及び用語

略語

明細書及び実施例を通して以下の略語が使われる：

Ac	アセチル	
approx.	約	
aq.	水溶液	
CHex	シクロヘキサン	
DCM	ジクロロメタン	
DMAc	ジメチルアセタミド	
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	40
d6-DMSO	過重水素化(perdeuterated)ジメチルスルホキシド	
EA	酢酸エチル	
eq.	当量	
Hept	ヘプタン	
Hex	ヘキサン	
iPrOH	イソプロパノール	
iPrOAc	酢酸イソプロピル	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
MS	質量分析法	
MeCHex	メチルシクロヘキサン	50

10

20

30

40

50

MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
NMP	N - メチルピロリドン
org.	有機
Pd/C	パラジウム炭素
% a/a	面積比による百分率
rt	室温
TBME	tert - ブチルメチルエーテル
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMSI	トリメチルシリルイオジド
TMSCl	トリメチルシリルクロリド
t _R	保持時間

【0079】

本明細書で使用する特定の用語の定義：

以下の段落は、本発明の化合物の種々の化学的部分並びに本明細書中で使用する他の特定の用語の定義を与えるものであり、他の表現によりなされた定義が、より広い又はより狭い定義を与えない限り、当該定義は、本明細書及び請求項を通じて一律に適用される：

「ハロゲン」なる用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味し、好ましくはフッ素又は塩素を意味する。

【0080】

「非プロトン性溶媒」なる表現は、酸性水素を有さない溶媒を意味する。非プロトン性溶媒の代表的な例には、DCM、MeCN、EA、iPrOAc、THF、2 - メチル - テトラヒドロフラン、DMAC、DME、DMF、DMSO、ジオキサン、ジエチルエーテル、NMP、TBME、シクロペンチルメチルエーテル、トルエン、キシレン、Hex、Hept、CHex及びMeCHexが含まれる。

【0081】

「非プロトン性溶媒の混合物」なる表現は、上記で定義した非プロトン性溶媒の混合物を意味する。非プロトン性溶媒の混合物の代表的な例には、DCM、MeCN、EA、iPrOAc、THF、2 - メチル - テトラヒドロフラン、DMAC、DME、DMF、DMSO、ジオキサン、ジエチルエーテル、NMP、TBME、シクロペンチルメチルエーテル、トルエン、キシレン、Hex、Hept、CHex及びMeCHexからなる群より選択される2種の溶媒の混合物；又は、トルエン、DCM並びにMeCN、EA、iPrOAc、THF、2 - メチル - テトラヒドロフラン、DMAC、DME、DMF、DMSO、ジオキサン、ジエチルエーテル、NMP、TBME、シクロペンチルメチルエーテル、Hex、Hept、CHex及びMeCHexから選択される溶媒の混合物、が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0082】

本明細書中で使用する「室温」なる表現は、20 から30 の温度、好ましくは25 を意味する。

【0083】

温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に付される「約」という用語は、本出願において、X - 10 % X から X + 10 % X の間、好ましくは X - 5 % X から X + 5 % X の間を表す。温度の特定の場合には、温度「Y」の前に付される「約」の用語は、この出願において、Y - 10 から Y + 10 の間、好ましくは Y - 5 から Y + 5 の間を表す。

【0084】

本発明の特定の態様を下記の実施例に記載するが、それらは、本発明をさらに詳細に説明するためのものであり、発明の範囲をいかなる意味においても限定するものではない。

【0085】

10

20

30

40

50

実施例

すべての温度は外部温度で記載し、で記述する。化合物は下記の方法により定性化した：¹H-NMR(400MHz)又は¹³C-NMR(100MHz)(Bruker;化学シフトは、使用する溶媒と関連して、ppmで示す;多重度:s=一重項、d=二重項、t=三重項、p=五重項、hex=六重項、hept=七重項、m=多重項、br=広域、結合定数はHzで示す。);LC-MS(Agilent 1200 Binary Pump及びDADを備えたAgilent MS検出器G1956B)。

【0086】

LC-MS法のパラメータ:

【0087】

【表1】

注入量:	2 μL	
カラム:	Kinetex C18、2.6 μm、2.1 x 50mm	
カラムの流速:	1 mL/min	
溶出液:	溶出液A:水+0.08%TFA 溶出液B:MeCN+0.012%TFA	
勾配:	2.0 min 95%B 2.8 min 95%B 3.0 min 5%B	20
温度:	40°C	
検出器の波長	210 nm	

製造A: N-(5-(4-ブロモフェニル)-6-クロロピリミジン-4-イル)プロパン-1-スルファミド:

A.i. プロパン-1-スルファミド:

クロロスルフォニルイソシアネート(12.3 mL; 0.14 mol; 1.0 eq.)を、ベンジルアルコール(14.7 mL; 0.14 mol; 1.0 eq.)をDCM(130 mL)中に溶解した冷(-35)溶液に、30 minに渡ってゆっくりと添加した。n-プロピルアミン(14 mL、0.17 mol; 1.2 eq.)とトリエチルアミン(29.5 mL; 0.21 mol; 1.5 eq.)をDCM(35 mL)中に溶解したものを、-50にてゆっくりと滴下した。混合物を20にて2 h温めた。それを、水、次いで33% HCl水溶液、そして水で洗浄した。混合物を30にて温め、層を分離した。有機相を、Et₃N(20 mL; 0.14 mol; 1 eq.)と水(50 mL)の混合物で洗浄して、pH > 5とした。THF(85 mL)、次いで10% Pd/C(1 g)を添加した。反応混合物を6 barの水素下で25にて6 h水素化した。それをセライト上でろ過した。揮発物を除いた。DMSO(120 mL)を添加した。このようにして得られたプロパン-1-スルファミド(100%の理論的収率)をDMSO中に溶解したものを、そのまま次の工程で使用した。

【0088】

A.ii. N-(5-(4-ブロモフェニル)-6-クロロピリミジン-4-イル)プロパン-1-スルファミド:

tBuOK(16.0 g; 0.14 mol; 1 eq.)を、上記で製造した中間体A.iのDMSO中の冷(5)溶液に添加した。得られた懸濁液を20に加熱し、30 min攪拌した。5-(4-ブロモフェニル)-4,6-ジクロロピリミジン(10.7 g; 0.035 mol; 0.25 eq.)をすこしずつ添加し、混合物を50に1 h加熱した。水を添加した。溶液のpHを、33% HCl水溶液を用いて4~5に調整した。懸濁

10

20

40

50

液を 0 °C に冷却し、30 min 攪拌した。それをろ過し、水と MeOH の溶液でリンスし、減圧下で乾燥して、表題化合物を白色の固体 (12.6 g、5 - (4 - ブロモフェニル) - 4,6 - ジクロロピリミジンに関して 89% の収率) として得た。

【0089】

製造 B : N - [5 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - [2 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリミジニル) オキシ] エトキシ] - 4 - ピリミジニル] - N' - プロピルスルファミド (マシテンタン) :

N - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 - スルファミド (200 g ; 0.46 mol ; 実施例 2 又は 3 を参照。) と 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン (117 g ; 0.60 mol ; 1.3 eq) を、トルエン (3 L) と DMF (400 mL) 中に溶解した。反応混合物を 50 °C まで温め、トルエン (約 400 mL) を減圧下で溜去した。混合物を 0 °C に冷却し、tBuOK (156 g、3 eq、1.38 mol) を少しずつ添加した。それを 20 °C で 1 h 攪拌した。水 (1 L) を添加し、33% HCl 水溶液を用いて溶液の pH を 3 ~ 5 に調整した。混合物を 50 °C に加熱し、層を分離した。有機相を木炭で 50 °C にて処理し、セライト上でろ過した。フィルターケーキをトルエンでリンスした。50 °C にて水 (1 L) を有機層に添加した。層を分離した。有機層を減圧下で濃縮して、全体積を 1 L とし、0 °C に冷却した。得られた固形物を濾別した。それをトルエンと MeOH でリンスした。粗生成物を EA (1 L) に懸濁し、50 °C に加熱した。300 mL の EA を溜去し、MeOH (400 mL) を添加した。懸濁液を 0 °C に冷却した。固形物を濾別し、MeOH でリンスし、減圧下で乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た (225 g ; 収率 83%) 。

【0090】

実施例 1 : N - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - (2 - (tert - ブトキシ) エトキシ) ピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 - スルファミド :

変法 1 :

2 - (tert - ブトキシ) エタノール (38.9 mL、296 mol、6.0 eq.) と粉末 NaOH (7.9 g、197 mmol、4.0 eq.) を、N - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 - スルファミド (20 g、1.0 eq. ; 製造 A を参照。) をトルエン (200 mL) 中に懸濁したものに添加した。反応混合物を 5 h 加熱還流した。それを rt に冷却し、水 (200 mL) を添加した。25% HCl 水溶液を添加して pH 2 - 4 にした後、有機層を分離し、水 (200 mL) で 2 回洗浄し、濃縮乾固した。所望の粗生成物が茶色のオイルとして得られ、一晩放置することにより固化した (20.6 g ; 収率 86% ; 純度 : 85% a/a L C)。この物質をさらに精製することなくそのまま使用した。iPrOAc / Hept から再結晶化することにより、分析用の純粋な試料を調製した。¹H - NMR (d6 - DMSO) : 9.82 (s、1H) ; 8.48 (s、1H) ; 7.62 (d、J = 8.4 Hz、2H) ; 7.24 (d、J = 8.4 Hz、3H) ; 4.33 - 4.30 (m、2H) ; 3.51 - 3.48 (m、2H) ; 2.82 - 2.77 (m、2H) ; 1.42 (hept、J = 7.4 Hz、2H) ; 1.03 (s、9H) ; 0.80 (t、J = 7.4 Hz、3H)。LC - MS : t_R = 1.77 min ; [M + 1]⁺ = 487 及び 489。

【0091】

変法 2 :

N - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 - スルファミド (1000 g、2.30 mol ; 製造 A を参照。) と粉末 NaOH (394 g、9.9 mol、4.0 eq.) を、30 L の Buechi 反応器に仕込んだ。トルエン (10 L) を添加した。得られた懸濁液を 20 °C で 5 min 攪拌した。2 - (tert - ブトキシ) エタノール (1.95 L、14.8 mol、6.0 eq.) を滴下した。添加完了後、反応混合物を 85 °C に 16 h 加熱した。混合物を 20 °C に冷却した。水 (10 L) を添加し、次いで 25% HCl 水溶液 (1.5 L、12.3 mol、5 eq.) を添加した。層を分離した。有機相を水 (10 L) で洗浄した。この操作を 2 回繰り返した。

有機相を減圧下で濃縮乾固して(50、100 mbar)、所望の生成物を粗製の茶色のオイルとして得、それは一晩放置することにより固化した(1038 g; 収率86%; 純度(LC-MS): 90% a/a)。この物質をさらに精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0092】

この生成物は、変法1の生成物で得られたものと同等のNMRデータを有していた。

【0093】

変法3:

N-(5-(4-プロモフェニル)-6-クロロピリミジン-4-イル)プロパン-1-スルファミド(35 g、86 mmol; 製造Aを参照。)とKOtBu(38.7 g、0.35 mol、4.0 eq.)を、丸底フラスコ中に仕込んだ。トルエン(350 mL)を添加した。得られた懸濁液を20にて5 min加熱した。2-(tert-ブトキシ)エタノール(34.0 mL、0.26 mol、3.0 eq.)を滴下した。添加完了後、反応混合物を85にて2 h加熱した。混合物を20にて冷却した。水(0.5 L)を添加し、次いで、10%クエン酸水溶液(0.5 L)を添加した。層を分離した。有機相を塩水(brine)で3回(各0.5 L)で洗浄し、濃縮乾固して、所望の粗生成物を茶色のオイルとして得た(37.8 g、収率90%)。

10

【0094】

この生成物は、変法1の生成物で得られたものと同等のNMRデータを有していた。

【0095】

実施例2: N-(5-(4-プロモフェニル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリミジン-4-イル)プロパン-1-スルファミド:

20

変法1:

粗製の実施例1の化合物(100 g; 0.20 mol; 実施例1、変法2に従って得られた。)をDCM(1 L)中に溶解したものを、0にて冷却した。TiCl₄をDCM中に溶解した1 M溶液(309 mL; 309 mmol; 1.5 eq.)を滴下した。添加完了後、反応混合物を20で15 h撹拌した。水(1 L)を添加した。層を分離した。有機層を約500 mLに濃縮した。水を添加し(400 mL)、DCMの残量を溜去した。MeOH(200 mL)を添加し、得られた懸濁液を1 h激しく撹拌した。固形物を濾別し、冷水と冷メタノールでリンスした。それを真空下で乾固させて、表題化合物をベージュ色の固体として得た(86 g; 収率%)。

30

【0096】

この生成物は、Bollira、J. Med. Chem. (2012)、55、7849-7861で報告されたものと同等のNMRデータを有していた。LC-MS: t_R = 1.46 min; [M+1]⁺ = 431及び433。

【0097】

変法2:

粗製の実施例1の化合物(2 g、4.1 mmol; 実施例1、変法1に従って得られた。)をトルエン(20 mL)中に溶解したものを、0にて冷却した。TiCl₄をトルエン中に溶解した1 M溶液(6.15 mL、6.15 mmol、1.5 eq.)を滴下した。添加完了後、反応混合物を20で15 h撹拌した。この時、TiCl₄をトルエン中に溶解した1 M溶液(1.0 mL、1.0 mmol、0.25 eq.)を滴下した。4 h後、水を添加した。得られた懸濁液を4 h激しく撹拌した。それをろ過し、iPrOHでリンスして、表題化合物を白色の固体として得た(1.5 g; 収率85%)。

40

【0098】

この生成物は、Bollira、J. Med. Chem. (2012)、55、7849-7861で報告されたものと同等のNMRデータを有していた。

【0099】

実施例3: N-(5-(4-プロモフェニル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリミジン-4-イル)プロパン-1-スルファミド(ワンポット製造):

50

N - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 - スルファミド (1 0 0 g ; 0 . 2 4 6 m o l ; 製 造 A を 参 照 。) と K O t B u (1 1 0 g ; 0 . 9 9 m o l ; 4 . 0 e q .) を、2 L の 反 応 器 に 仕 込 ん だ。トルエン (1 L) を 添 加 した。得られた懸濁液を 2 0 °C で 5 m i n 攪拌した。2 - (t e r t - ブトキシ) エタノール (9 7 m L ; 0 . 7 4 m o l ; 3 . 0 e q .) を 滴 下 した。添加完了後、反応混合物を 8 5 °C に 2 h 加熱した。反応完結後、混合物を 2 0 °C に 冷却した。水 (0 . 5 L) を 添加し、次いで 1 0 % クエン酸水溶液 (0 . 5 L) を 添加した。層を分離した。有機相を塩水で 3 回 (各 0 . 5 L) 洗 浄 し、トルエン (1 L) と 共 沸 乾 燥 して、約 1 L の 体 積 に した。反応混合物を 5 0 °C に 加熱した。T i C l ₄ を トルエン中に溶解した 1 M 溶液 (4 2 0 m L、0 . 4 2 m o l ; 1 . 7 e q .) を 激 しく 攪 拌 し な が ら 滴 下 した。添加完了後、3 5 °C で 2 0 h 攪拌した。水 (0 . 7 5 L) を 添加し、得られたベージュ色の懸濁液を 1 5 h 攪拌した。それをろ過し、トルエン (3 0 0 m L) で リ ン ス し、乾 燥 して、表 題 化 合 物 を 白 色 の 固 体 と して 得 た (9 1 g ; 収 率 8 6 % ; 純 度 (L C - M S) : 1 0 0 % a / a)。

10

【 0 1 0 0 】

この生成物は、B o l l i ら、J . M e d . C h e m . (2 0 1 2)、5 5、7 8 4 9 - 7 8 6 1 で 報 告 さ れ た も の と 同 等 の N M R デ ー タ を 有 し て い た。

フロントページの続き

- (72)発明者 ステファン アブレ
スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 16 アクテリオン ファ
ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 ジャック - アレクシス フュネル
スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 16 アクテリオン ファ
ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 イヴァン シンデルホルツ
スイス国 CH - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 16 アクテリオン ファ
ーマシューティカルズ リミテッド内

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第 0 2 / 0 5 3 5 5 7 (WO , A 1)
国際公開第 2 0 0 6 / 0 5 1 5 0 2 (WO , A 1)
Martin H.Bolli et al. , The Discovery of N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidi
nyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-propylsulfamide(Macitentan),an Orally Active,Potent
Dual Endothelin Receptor Antagonist , Journal of Medicinal Chemistry , 2 0 1 2 年 9 月
1 3 日 , Vol.55,no.17 , p.7849-7861

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 2 3 9 / 0 0 - 2 3 9 / 6 9
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
C A S R E A C T (S T N)