



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073716 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201480018828. 8

(22) 申请日 2014. 03. 26

(30) 优先权数据

13161422. 4 2013. 03. 27 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2014/060160 2014. 03. 26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/155304 EN 2014. 10. 02

(71) 申请人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施维尔

(72) 发明人 斯蒂芬·阿贝勒

雅克-亚丽克西斯·富内尔

伊凡·申德尔霍尔兹

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 樊英如 李献忠

(51) Int. Cl.

C07D 239/47(2006. 01)

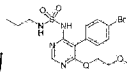
权利要求书3页 说明书20页

(54) 发明名称

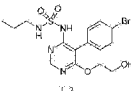
嘧啶中间物的制备

(57) 摘要

本发明关于一种新颖的合成中间物, 即式 I-2

的化合物  或其盐。该式 I-2 的化合物

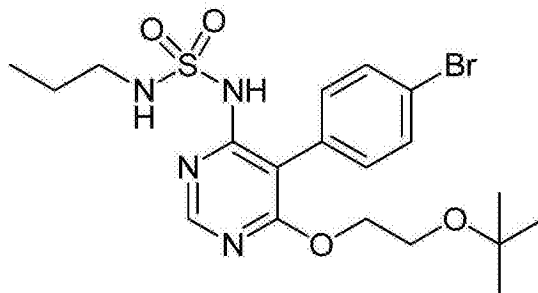
I-2

或其盐可用于制备式 I-3 的化合物  其

I-3

为一种用于制备马西替坦 (macitentan) 的重要的合成中间物。

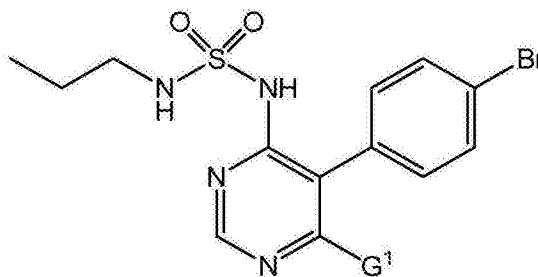
1. 一种式 I-2 的化合物



I-2

或其盐。

2. 一种制备如权利要求 1 中所述的式 I-2 的化合物的方法, 所述方法包括式 I-1 的化合物



I-1

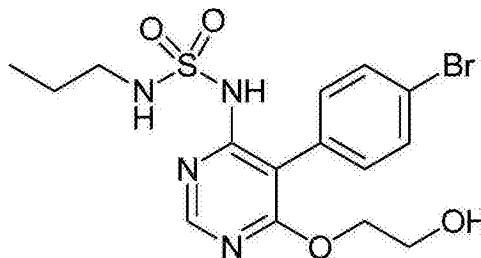
其中 G¹代表卤素, 或所述化合物的盐, 与 2-(第三丁氧基)乙醇在碱存在下在 25 至 140°C 的温度下反应。

3. 如权利要求 2 所述的方法, 其中式 I-1 的所述化合物为 G¹代表氯的化合物。

4. 如权利要求 2 或 3 所述的方法, 其中所述碱选自 NaOH、KOH 及第三丁酸钾组成的群。

5. 如权利要求 2 至 4 中任一项所述的方法, 其在非质子性溶剂或包括二氯甲烷、甲苯的溶剂的混合物或二氯甲烷及甲苯的混合物中进行。

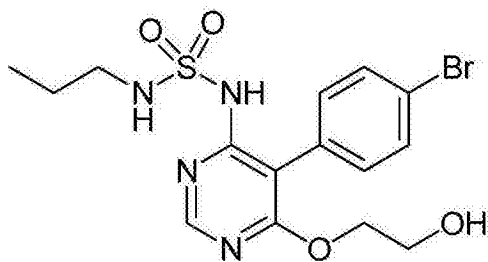
6. 一种如权利要求 1 中所述的式 I-2 的化合物在制备式 I-3 的化合物



I-3

或其盐的方法中的用途。

7. 一种制备式 I-3 的化合物



I-3

或其盐的方法,所述方法包括在非质子性溶剂或非质子性溶剂的混合物中如权利要求 1 中所定义的式 I-2 的化合物或所述化合物的盐与 TiCl_4 反应。

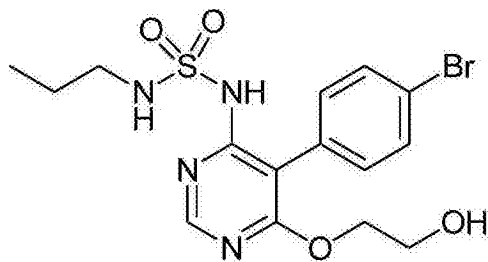
8. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述非质子性溶剂或非质子性溶剂的混合物将包括甲苯、二氯甲烷或甲苯及二氯甲烷的混合物。

9. 如权利要求 7 所述的方法,其中在甲苯中进行式 I-2 的所述化合物与 TiCl_4 的所述反应。

10. 如权利要求 7 至 9 中任一项所述的方法,其中在 10 至 100°C 的温度下进行式 I-2 的所述化合物与 TiCl_4 的所述反应。

11. 如权利要求 10 所述的方法,其中在 20 至 70°C 的温度下进行式 I-2 的所述化合物与 TiCl_4 的所述反应。

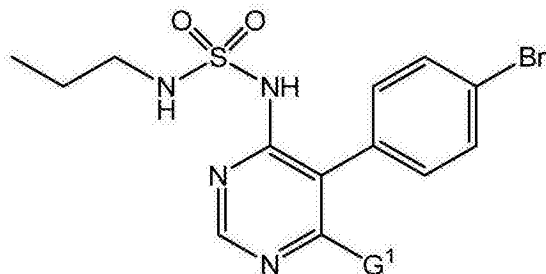
12. 一种制备式 I-3 的化合物



I-3

或其盐的方法,该方法包括:

a) 式 I-1 的化合物



I-1

其中 G^1 代表卤素,或所述化合物的盐与 2-(第三丁氧基)乙醇在碱存在下在 25 至 140°C 的温度下反应以获得如权利要求 1 中所定义的式 I-2 的所述化合物或所述化合物的盐,以及

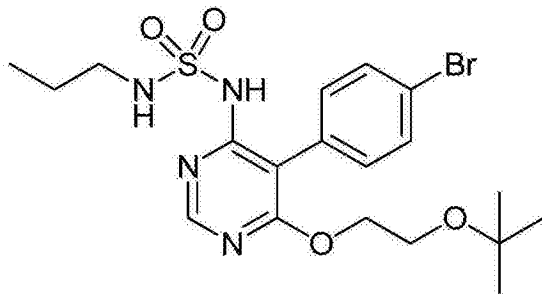
b) 在非质子性溶剂或溶剂的混合物中步骤 a) 中获得的化合物或盐与 TiCl_4 反应。

13. 如权利要求 12 所述的方法,其中式 I-1 的所述化合物为 G¹代表氯的化合物。
14. 如权利要求 12 或 13 所述的方法,其中如权利要求 12 或 13 所述的方法中的步骤 a) 和步骤 b) 中的反应均在甲苯中进行。
15. 如权利要求 12 至 14 中任一项所述的方法,其中不分离在步骤 a) 之后获得的产物并且在相同的反应器中进行步骤 a) 和步骤 b)。

嘧啶中间物的制备

[0001] 本发明关于一种新颖的合成中间物,即式 I-2 的化合物

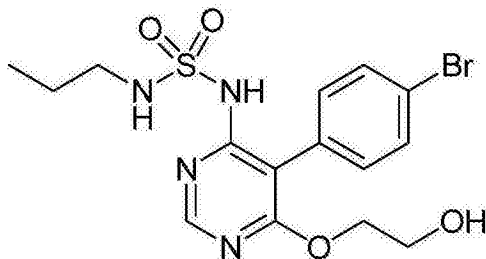
[0002]



I-2

[0003] 或其盐。该式 I-2 的化合物或其盐可用于制备式 I-3 的化合物

[0004]

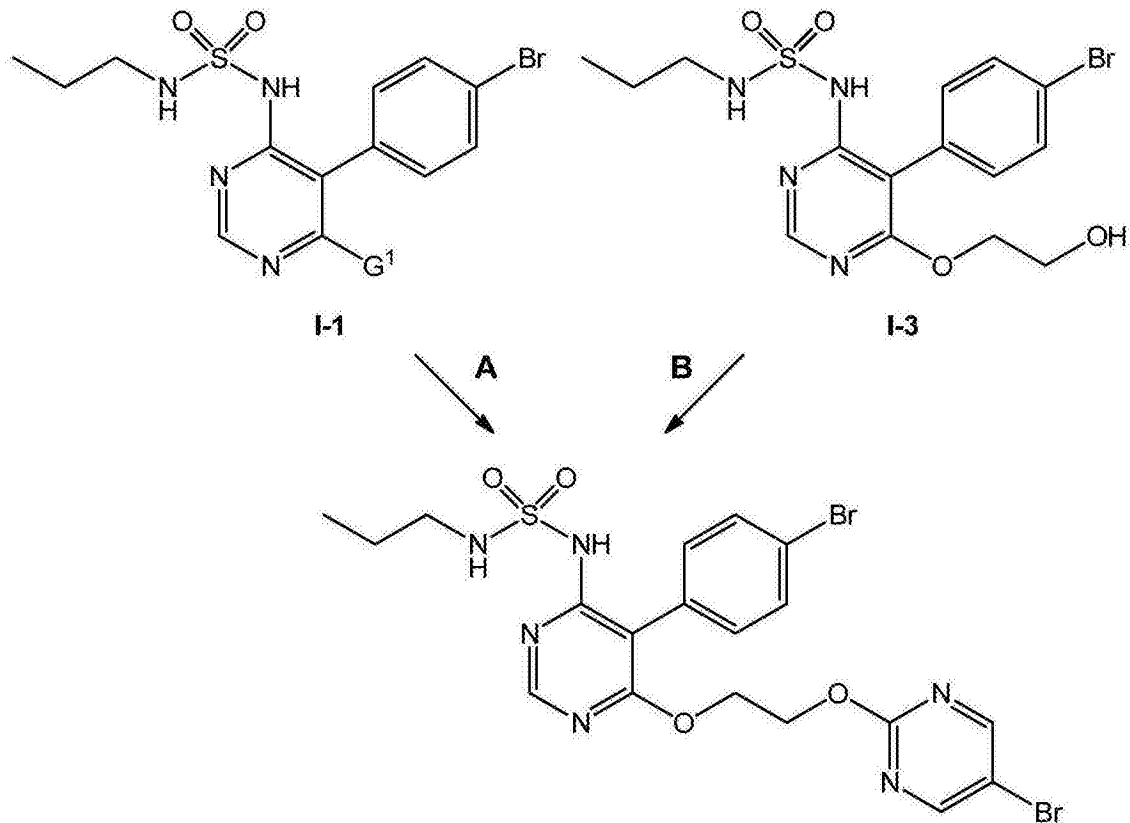


I-3

[0005] 其作为一种用于制备马西替坦的重要的合成中间物。此外,本发明关于一种制备式 I-2 的化合物的方法,一种由式 I-2 的化合物开始制备式 I-3 的化合物的方法及式 I-2 的化合物用于制备式 I-3 的化合物的方法中的用途。

[0006] 马西替坦(化学名称:N-[5-(4-溴苯基)-6-[2-[(5-溴-2-嘧啶基)氧基]乙氧基]-4-嘧啶基]-N'-丙基磺酰二胺或N-[5-(4-溴苯基)-6-{2-[(5-溴嘧啶-2-基)氧基]乙氧基}嘧啶-4-基]-N'-丙基硫二酰胺)为一种由美国食品及药物管理局(US Food and Drug Administration)及欧洲委员会批准用于治疗肺动脉高血压的内皮素受体拮抗剂。可如以下反应图A1所示概括WO 02/053557所述的其两种潜在的制备途径(称为“可行方法A”及“可行方法B”)的最后一步。

[0007]



反应图 A1

[0008] 在反应图 A1 中, G^1 代表反应性残基, 及优先为氯原子。

[0009] 而且, 在 Bo11i 等人, J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861 中已经叙述根据 WO 02/053557 的“可行方法 B”的马西替坦的制备。因此:

[0010] ●将 KOtBu 添加至乙二醇含于二甲氧基乙烷的溶液中及向其中添加 G^1 为 Cl 的式 I-1 的化合物 (参见以上反应图 A1); 在 100°C 加热 70h 及涉及到萃取及通过柱状层析法纯化的处理之后, 获得 86% 产率的式 I-3 的化合物; 及

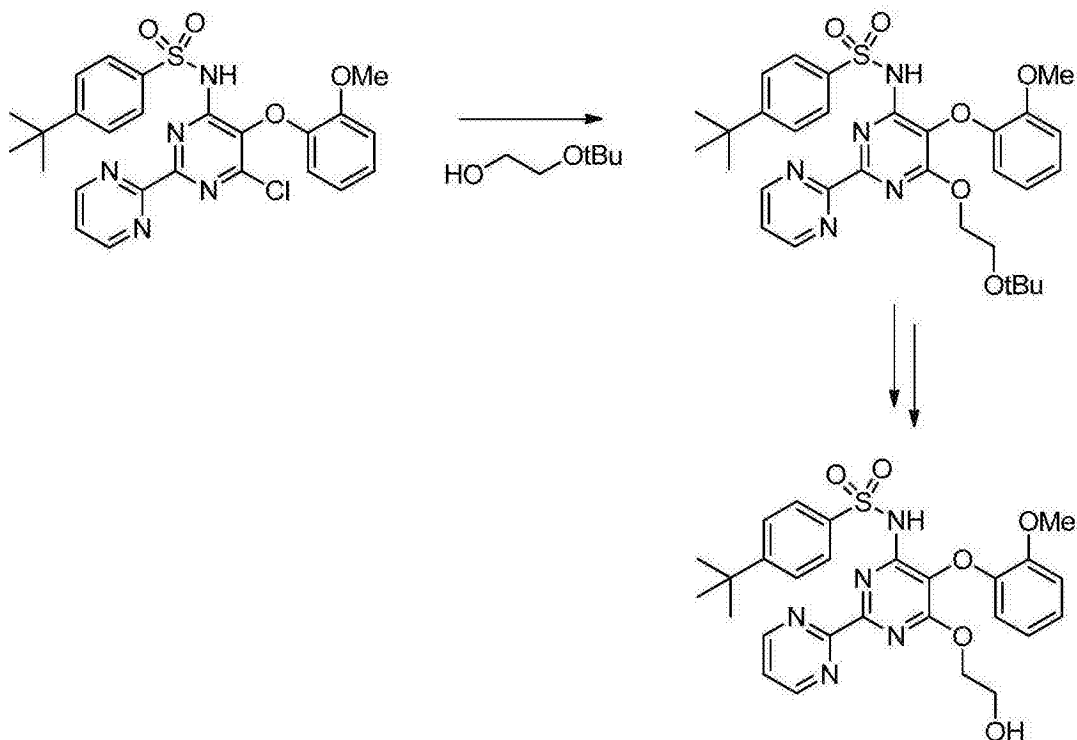
[0011] ●将式 I-3 的化合物添加至 NaH 含于 THF 的悬浮液中, 搅拌混合物及利用 DMF 稀释, 然后添加 5-溴-2-氯嘧啶; 在 60°C 加热及涉及到萃取及结晶步骤的处理之后, 获得 88% 产率的马西替坦。

[0012] 作为替代 Bo11i 等人所述的方法的第一步, G^1 为 Cl 的式 I-1 的化合物可与过量的乙二醇 (约 30-50 当量) 混合, 可添加过量的 tBuOK (3-4 当量) 及可将所得混合物加热至 100°C。在添加水及 MeOH 及利用 HCl 调节 pH 之后, 接着过滤式 I-3 的化合物及真空干燥之后以约 85% 产率获得。

[0013] 然而, 除非在进行对应于 WO 02/053557 的“可行方法 B”的步骤之前进行大量的纯化步骤以从式 I-3 的化合物除去杂质, 上述制造马西替坦的方法不适合以足够的纯度制造马西替坦。就此而言, 应提及乙二醇实际上有毒及由于高熔点而很通过蒸馏除去。

[0014] 值得注意地, 2-(第三丁氧基) 乙醇已经用于 US 6136971 中及 Harrington 等人于 Org. Process Res. Dev. (2002), 6, 120-124 中所揭示的用于获得波生坦 (bosentan) 的制造方法中。可如以下反应图 A2 所示概括该制造方法的最后步骤。

[0015]

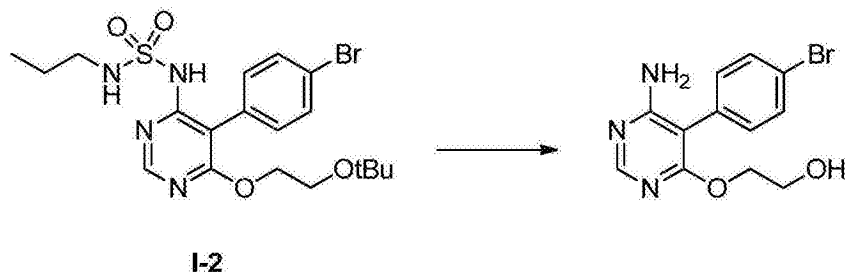


反应图 A2

[0016] 根据 US 6136971 及 Harrington 等人的方法, 甲酸用于在最后步骤中除去第三丁基, 导致波生坦与另外的中间物 (即, 0- 甲酰化中间物) 的分离。

[0017] 然而, 由于替代波生坦的前驱物中的磺酰胺基团的更脆弱的磺酰二胺基团的存在, Harrington 等人的 Org. Process Res. Dev. (2002), 6, 120-124 的方法不适合式 I-2 的化合物。实际上, 发生不想要的副反应, 其中该磺酰二胺基团断裂, 在嘧啶核上留下胺基 (参见以下反应图 1)。

[0018]



反应图 1

[0019] 利用含水矿物酸 (诸如 HCl 或 H₂SO₄) 或路易斯酸 (诸如 AlCl₃、BF₃·OEt₂、FeCl₃、BCl₃、Et₂AlCl、EtAlCl₂、TMSI、TMSCl、Tf₂O 或 TBSOTf) 进一步作了许多选择性地除去第三丁基的尝试; 然而, 其均提供无反应 (具有某种程度的降解) 或低至适中的转换。然而, 出人意料地发现, 亦可用于断裂第三丁基醚基团的路易斯酸的 TiCl₄ (Schlessinger 及 Nugent, J. Am. Chem. Soc. (1982), 104, 1116-1118) 可从式 I-2 的化合物完全除去第三丁基而不损害磺酰二胺基团。

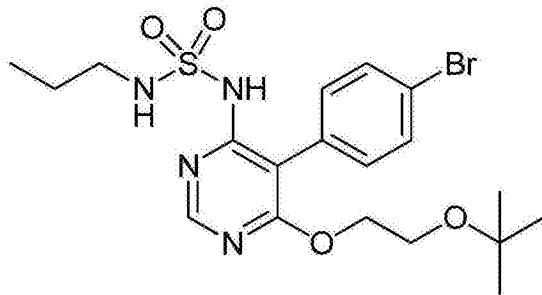
[0020] 因此, 现已经发现一种新颖的制造途径为可行的, 其中该 G¹ 为 Cl 的式 I-1 的化合

物与 2-(第三丁氧基)乙醇反应产生一种新颖的合成中间物(即式 I-2 的化合物),及该式 I-2 的化合物选择性地保护以产生式 I-3 的化合物。该新颖的制造途径以高纯度提供式 I-3 的化合物而无需大量的纯化步骤(简单的过滤即足够)。因此,该新颖的制造途径也容许以高纯度由式 I-3 的化合物获得马西替坦而无需大量的纯化步骤。

[0021] 以下提供本发明的各种实施例:

[0022] 1) 本发明首先关于一种式 I-2 的化合物

[0023]

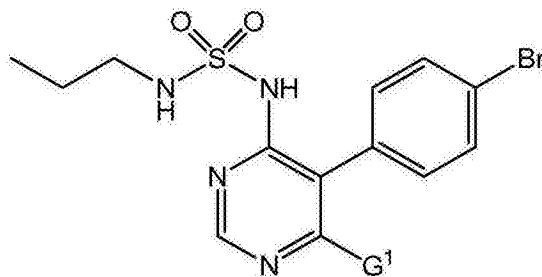


I-2

[0024] 或其盐。

[0025] 2) 本发明还关于一种制备根据实施例 1) 中所定义的式 I-2 的化合物的方法,该方法包括式 I-1 的化合物

[0026]



I-1

[0027] (其中 G¹代表卤素),或该化合物的盐与 2-(第三丁氧基)乙醇在碱存在下在 25 至 140°C 的温度下反应。

[0028] 3) 较佳而言,在根据实施例 2) 的方法中所用的式 I-1 的化合物为 G¹代表氯者。

[0029] 4) 亦较佳而言,在根据实施例 2) 或 3) 的方法中所用的碱选自 NaOH、KOH 及第三丁酸钾组成的群。

[0030] 5) 亦较佳而言,在根据实施例 2) 至 4) 中任一项的方法中,在 40 至 140°C 的温度下及特定而言在 50 至 95°C 的温度下进行式 I-1 的化合物与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应。

[0031] 6) 更佳而言,在根据实施例 2) 至 4) 中任一项的方法中,在 70 至 95°C 的温度下及特定而言在约 85°C 的温度下进行式 I-1 的化合物与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应。

[0032] 7) 具体而言,根据实施例 2) 的方法包括在选自 NaOH 及第三丁酸钾组成的群的碱存在下在 70 至 95°C 的温度下(及特定而言在约 85°C 的温度下),G¹代表氯的式 I-1 的化合物或其盐与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应。

[0033] 8) 较佳而言,在根据实施例 2) 至 7) 中任一项的方法中,在非质子性溶剂或溶剂的

混合物中进行式 I-1 的化合物与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应。

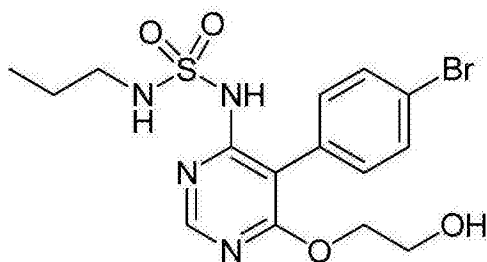
[0034] 9) 更佳而言,在根据实施例 2) 至 7) 中任一项的方法中,在非质子性溶剂或包括二氯甲烷、甲苯的溶剂的混合物或二氯甲烷及甲苯的混合物中进行式 I-1 的化合物与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应(及尤其在二氯甲烷、甲苯或二氯甲烷及甲苯的混合物中进行)。

[0035] 10) 甚至更佳而言,在根据实施例 2) 至 7) 中任一项的方法中,在非质子性溶剂或包括甲苯的溶剂的混合物中进行式 I-1 的化合物与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应(及尤其在甲苯中进行)。

[0036] 11) 具体而言,根据实施例 2) 的方法包括在甲苯中在选自由 NaOH 及第三丁酸钾组成的群的碱存在下在 70 至 95°C 的温度下(及特定而言在约 85°C 的温度下),G¹代表氯的式 I-1 的化合物或其盐与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应。

[0037] 12) 本发明还关于一种制备式 I-3 的化合物

[0038]



I-3

[0039] 或其盐的方法,该方法包括在非质子性溶剂或非质子性溶剂的混合物中,如实施例 1) 中所定义的式 I-2 的化合物或该化合物的盐与 TiCl₄ 反应。

[0040] 13) 较佳而言,在根据实施例 12) 的方法中所用的非质子性溶剂或非质子性溶剂的混合物包括甲苯、二氯甲烷或甲苯及二氯甲烷的混合物。

[0041] 14) 更佳而言,在甲苯、二氯甲烷或甲苯及二氯甲烷的混合物中进行根据实施例 12) 的方法中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

[0042] 15) 根据实施例 14) 的一个变式,在甲苯中进行根据实施例 12) 的方法中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

[0043] 16) 根据实施例 14) 的另一变式,在二氯甲烷中进行根据实施例 12) 的方法中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

[0044] 17) 根据实施例 14) 的另一变式,在甲苯及二氯甲烷的混合物中进行根据实施例 12) 的方法中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

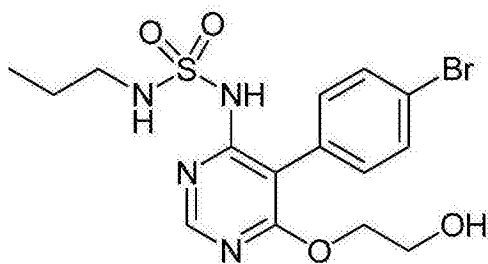
[0045] 18) 较佳而言,在 0 至 140°C 的温度下进行根据实施例 12) 至 17) 中任一项的方法中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

[0046] 19) 更佳而言,在 10 至 100°C 的温度下进行根据实施例 12) 至 17) 中任一项的方法中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

[0047] 20) 以尤其较佳的方式,在 20 至 70°C 的温度下进行根据实施例 12) 至 17) 中任一项的方法中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

[0048] 21) 本发明另外关于一种制备式 I-3 的化合物

[0049]

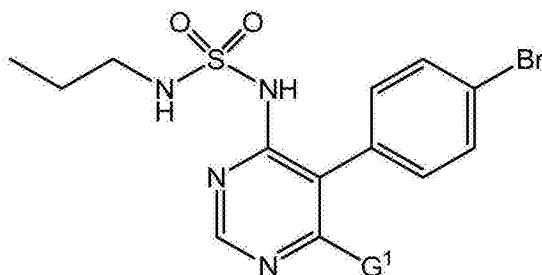


I-3

[0050] 或其盐的方法,该方法包括:

[0051] a) 式 I-1 的化合物

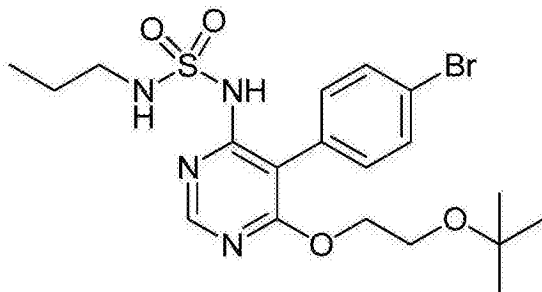
[0052]



I-1

[0053] (其中 G¹代表卤素),或该化合物的盐与 2-(第三丁氧基)乙醇在碱存在下在 25 至 140°C 的温度下反应以获得式 I-2 的化合物

[0054]



I-2

[0055] 及

[0056] b) 在非质子性溶剂或溶剂的混合物中,步骤 a) 中获得的化合物或盐与 TiCl₄ 反应。

[0057] 22) 较佳而言,在根据实施例 21) 的方法的步骤 a) 中所用的式 I-1 的化合物为 G¹ 代表氯。

[0058] 23) 亦较佳而言,在根据实施例 21) 或 22) 的方法的步骤 a) 中所用的碱选自 NaOH、KOH 及第三丁酸钾组成的群。

[0059] 24) 亦较佳而言,在根据实施例 21) 至 23) 中任一项的方法的步骤 a) 中,在 40 至 100°C 的温度下及特定而言在 50 至 95°C 的温度下进行式 I-1 的化合物与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应。

[0060] 25) 更佳而言,在根据实施例 21) 至 23) 中任一项的方法的步骤 a) 中,在 70 至 95°C 的温度下及特定而言在约 85°C 的温度下进行式 I-1 的化合物与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应。

[0061] 26) 特定而言,根据实施例 21) 的方法的步骤 a) 中包括在选自由 NaOH 及第三丁酸钾组成的群的碱存在下在 70 至 95°C 的温度下(及特定而言在约 85°C 的温度下),G¹代表氯的式 I-1 的化合物或其盐与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应。

[0062] 27) 较佳而言,在根据实施例 21) 至 26) 中任一项的方法的步骤 a) 中,在非质子性溶剂或溶剂的混合物中进行式 I-1 的化合物与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应。

[0063] 28) 更佳而言,在根据实施例 21) 至 26) 中任一项的方法的步骤 a) 中,在非质子性溶剂或包括甲苯的溶剂的混合物中进行式 I-1 的化合物与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应(及尤其在甲苯中进行)。

[0064] 29) 特定而言,根据实施例 21) 的方法的步骤 a) 包括在甲苯中在选自由 NaOH 及第三丁酸钾组成的群的碱存在下在 70 至 95°C 的温度下(及特定而言在约 85°C 的温度下),G¹代表氯的式 I-1 的化合物或其盐与 2-(第三丁氧基)乙醇的反应。

[0065] 30) 较佳而言,根据实施例 21) 至 29) 中任一项的方法中的步骤 b) 中所用的非质子性溶剂或非质子性溶剂的混合物包括甲苯或二氯甲烷。

[0066] 31) 更佳而言,在甲苯、二氯甲烷或其混合物中进行根据实施例 21) 至 29) 中任一项的方法中的步骤 b) 中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

[0067] 32) 根据实施例 31) 的一个变式,在甲苯中进行根据实施例 21) 至 29) 中任一项的方法中的步骤 b) 中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

[0068] 33) 根据实施例 31) 的另一变式,在二氯甲烷中进行根据实施例 21) 至 29) 中任一项的方法中的步骤 b) 中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

[0069] 34) 根据实施例 31) 的另一变式,在甲苯及二氯甲烷的混合物中进行根据实施例 21) 至 29) 中任一项的方法中的步骤 b) 中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

[0070] 35) 较佳而言,在 0 至 140°C 的温度下进行根据实施例 21) 至 34) 中任一项的方法中的步骤 b) 中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

[0071] 36) 更佳而言,在 10 至 100°C 的温度下进行根据实施例 21) 至 34) 中任一项的方法中的步骤 b) 中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

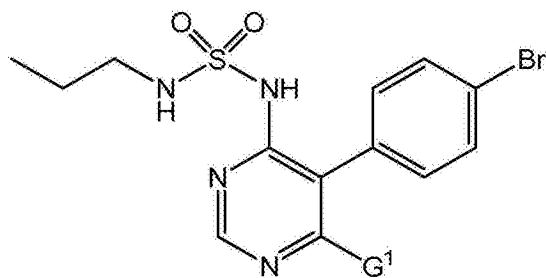
[0072] 37) 以尤其较佳的方式,在 20 至 70°C 的温度下进行根据实施例 21) 至 34) 中任一项的方法中的步骤 b) 中的式 I-2 的化合物与 TiCl₄ 的反应。

[0073] 38) 较佳而言,在甲苯中进行根据实施例 21) 的方法中的步骤 a) 及 b) 的反应。

[0074] 39) 特定而言,根据实施例 21) 的方法包括以下步骤:

[0075] a) 式 I-1 的化合物

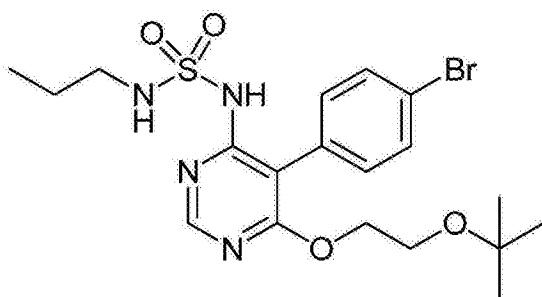
[0076]



I-1

[0077] (其中 G^1 代表卤素), 或该化合物的盐与 2-(第三丁氧基)乙醇在碱存在下在非质子性溶剂或包括二氯甲烷、甲苯的溶剂的混合物或二氯甲烷及甲苯的混合物中在 25 至 100°C 的温度下反应以获得式 I-2 的化合物

[0078]



I-2

[0079] 及

[0080] b) 在非质子性溶剂或包括二氯甲烷、甲苯的溶剂的混合物或二氯甲烷及甲苯的混合物中, 在 20 至 70°C 的温度下, 步骤 a) 中获得的式 I-2 的化合物或该化合物的盐与 $TiCl_4$ 反应。

[0081] 40) 较佳而言, 在甲苯中进行根据实施例 39) 的方法中的步骤 a) 及 b) 的反应。

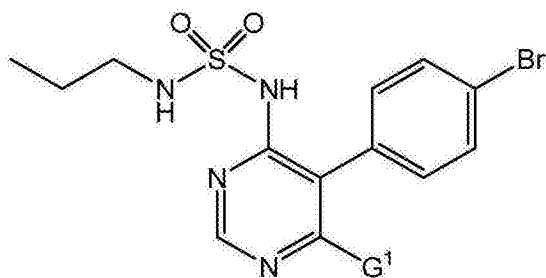
[0082] 41) 根据实施例 21) 至 40) 的一个较佳变式, 不分离在步骤 a) 之后获得的产物及在相同的反应器中进行步骤 a) 及 b) (也就是说, 2 步骤方法是以所谓的“一锅法”进行。)

[0083] 42) 较佳而言, 在甲苯中进行根据实施例 41) 的方法中的步骤 a) 及 b) 的反应。

[0084] 43) 较佳而言, 根据实施例 41) 的方法包括:

[0085] a) 式 I-1 的化合物

[0086]

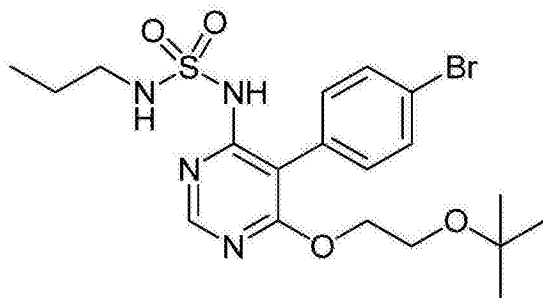


I-1

[0087] (其中 G^1 代表卤素), 或该化合物的盐与 2-(第三丁氧基)乙醇在二氯甲烷、甲苯

或甲苯及二氯甲烷的混合物中在碱存在下,在 25 至 100°C 的温度下反应以获得式 I-2 的化合物

[0088]



I-2

[0089] 及

[0090] b) 在二氯甲烷、甲苯或甲苯及二氯甲烷的混合物中,在 20 至 70°C 的温度下,步骤 a) 中获得的式 I-2 的化合物或该化合物的盐与 TiCl_4 反应。

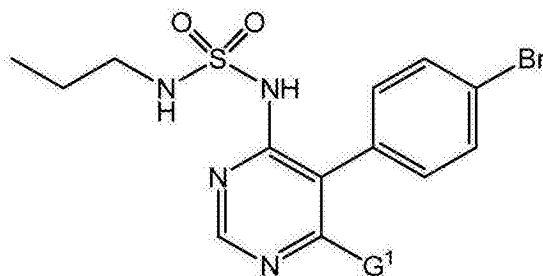
[0091] 44) 根据实施例 43) 的方法中的步骤 a) 中所用的碱较佳地选自 NaOH 及第三丁醇钾。

[0092] 45) 较佳而言,在甲苯中进行根据实施例 43) 或 44) 的方法中的步骤 a) 及 b) 的反应。

[0093] 46) 更佳而言,根据实施例 45) 的方法包括:

[0094] a) 式 I-1 的化合物

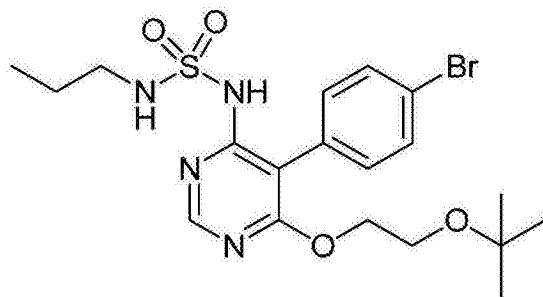
[0095]



I-1

[0096] (其中 G^1 代表卤素), 或该化合物的盐与 2-(第三丁氧基)乙醇在甲苯中在 NaOH 或第三丁醇钾存在下,在 25 至 100°C 的温度下反应以获得式 I-2 的化合物

[0097]



I-2

[0098] 及

[0099] b) 在甲苯中,在 20 至 70℃ 的温度下,步骤 a) 中获得的式 I-2 的化合物或该化合物的盐与 $TiCl_4$ 反应。

[0100] 47) 而且,本发明关于如实施例 1) 所定义的式 I-2 的化合物或其盐于制备如实施例 12) 所定义的式 I-3 的化合物或其盐的方法中的用途。

[0101] 因此,本发明尤其关于如在实施例 1)、2)、12)、21) 及 47) 中的一者所定义的化合物、制造方法及用途或考虑其各自的依附性藉由实施例 3) 至 11)、13) 至 20) 及 22) 至 46) 中的任一项进一步限制的该等化合物、制造方法及用途。特定而言,基于以上揭示的不同实施例的依附性,以下制造化合物、方法及用途实施例因而为可行的及可预期的及以个体化形式在此明确地揭示:

[0102] 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、10+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、19+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+21、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、27+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+21、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+23+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+25+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、30+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+22+21、30+28+23+21、30+28+23+22+21、30+28+24+21、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、30+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+24+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+21、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+27+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+28+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、32+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+22+21、32+31+25+23+21、32+31+25+23+22+21、32+31+26+21、32+31+27+21、32+31+27+22+21、32+31+27+23+21、32+31+27+23+22+21、32+31+27+24+21、

32+31+27+24+22+21、32+31+27+24+23+21、32+31+27+24+23+22+21、32+31+27+25+21、
32+31+27+25+22+21、32+31+27+25+23+21、32+31+27+25+23+22+21、32+31+27+26+21、
32+31+28+21、32+31+28+22+21、32+31+28+23+21、32+31+28+23+22+21、32+31+28+24+21、
32+31+28+24+22+21、32+31+28+24+23+21、32+31+28+24+23+22+21、32+31+28+25+21、
32+31+28+25+22+21、32+31+28+25+23+21、32+31+28+25+23+22+21、32+31+28+26+21、
32+31+29+21、33+31+21、33+31+22+21、33+31+23+21、33+31+23+22+21、33+31+24+21、
33+31+24+22+21、33+31+24+23+21、33+31+24+23+22+21、33+31+25+21、33+31+25+22+21、
33+31+25+23+21、33+31+25+23+22+21、33+31+26+21、33+31+27+21、33+31+27+22+21、
33+31+27+23+21、33+31+27+23+22+21、33+31+27+24+21、33+31+27+24+22+21、
33+31+27+24+23+21、33+31+27+24+23+22+21、33+31+27+25+21、33+31+27+25+22+21、
33+31+27+25+23+21、33+31+27+25+23+22+21、33+31+27+26+21、33+31+28+21、
33+31+28+22+21、33+31+28+23+21、33+31+28+23+22+21、33+31+28+24+21、
33+31+28+24+22+21、33+31+28+24+23+21、33+31+28+24+23+22+21、33+31+28+25+21、
33+31+28+25+22+21、33+31+28+25+23+21、33+31+28+25+23+22+21、33+31+28+26+21、
33+31+29+21、34+31+21、34+31+22+21、34+31+23+21、34+31+23+22+21、34+31+24+21、
34+31+24+22+21、34+31+24+23+21、34+31+24+23+22+21、34+31+25+21、34+31+25+22+21、
34+31+25+23+21、34+31+25+23+22+21、34+31+26+21、34+31+27+21、34+31+27+22+21、
34+31+27+23+21、34+31+27+23+22+21、34+31+27+24+21、34+31+27+24+22+21、
34+31+27+24+23+21、34+31+27+24+23+22+21、34+31+27+25+21、34+31+27+25+22+21、
34+31+27+25+23+21、34+31+27+25+23+22+21、34+31+27+26+21、34+31+28+21、
34+31+28+22+21、34+31+28+23+21、34+31+28+23+22+21、34+31+28+24+21、
34+31+28+24+22+21、34+31+28+24+23+21、34+31+28+24+23+22+21、34+31+28+25+21、
34+31+28+25+22+21、34+31+28+25+23+21、34+31+28+25+23+22+21、34+31+28+26+21、
34+31+29+21、35+21、35+22+21、35+26+21、35+29+21、35+31+21、35+31+22+21、
35+31+23+21、35+31+23+22+21、35+31+24+21、35+31+24+22+21、35+31+24+23+21、
35+31+24+23+22+21、35+31+25+21、35+31+25+22+21、35+31+25+23+21、
35+31+25+23+22+21、35+31+26+21、35+31+27+21、35+31+27+22+21、35+31+27+23+21、
35+31+27+23+22+21、35+31+27+24+21、35+31+27+24+22+21、35+31+27+24+23+21、
35+31+27+24+23+22+21、35+31+27+25+21、35+31+27+25+22+21、35+31+27+25+23+21、
35+31+27+25+23+22+21、35+31+27+26+21、35+31+28+21、35+31+28+22+21、
35+31+28+23+21、35+31+28+23+22+21、35+31+28+24+21、35+31+28+24+22+21、
35+31+28+24+23+21、35+31+28+24+23+22+21、35+31+28+25+21、35+31+28+25+22+21、
35+31+28+25+23+21、35+31+28+25+23+22+21、35+31+28+26+21、35+31+29+21、36+21、
36+22+21、36+26+21、36+29+21、36+31+21、36+31+22+21、36+31+23+21、36+31+23+22+21、
36+31+24+21、36+31+24+22+21、36+31+24+23+21、36+31+24+23+22+21、36+31+25+21、
36+31+25+22+21、36+31+25+23+21、36+31+25+23+22+21、36+31+26+21、36+31+27+21、
36+31+27+22+21、36+31+27+23+21、36+31+27+23+22+21、36+31+27+24+21、
36+31+27+24+22+21、36+31+27+24+23+21、36+31+27+24+23+22+21、36+31+27+25+21、
36+31+27+25+22+21、36+31+27+25+23+21、36+31+27+25+23+22+21、36+31+27+26+21、

36+31+28+21、36+31+28+22+21、36+31+28+23+21、36+31+28+23+22+21、36+31+28+24+21、
36+31+28+24+22+21、36+31+28+24+23+21、36+31+28+24+23+22+21、36+31+28+25+21、
36+31+28+25+22+21、36+31+28+25+23+21、36+31+28+25+23+22+21、36+31+28+26+21、
36+31+29+21、37+21、37+22+21、37+26+21、37+29+21、37+31+21、37+31+22+21、
37+31+23+21、37+31+23+22+21、37+31+24+21、37+31+24+22+21、37+31+24+23+21、
37+31+24+23+22+21、37+31+25+21、37+31+25+22+21、37+31+25+23+21、
37+31+25+23+22+21、37+31+26+21、37+31+27+21、37+31+27+22+21、37+31+27+23+21、
37+31+27+23+22+21、37+31+27+24+21、37+31+27+24+22+21、37+31+27+24+23+21、
37+31+27+24+23+22+21、37+31+27+25+21、37+31+27+25+22+21、37+31+27+25+23+21、
37+31+27+25+23+22+21、37+31+27+26+21、37+31+28+21、37+31+28+22+21、
37+31+28+23+21、37+31+28+23+22+21、37+31+28+24+21、37+31+28+24+22+21、
37+31+28+24+23+21、37+31+28+24+23+22+21、37+31+28+25+21、37+31+28+25+22+21、
37+31+28+25+23+21、37+31+28+25+23+22+21、37+31+28+26+21、37+31+29+21、38+21、
39+21、40+39+21、41+21、41+22+21、41+26+21、41+29+21、41+31+21、41+31+22+21、
41+31+23+21、41+31+23+22+21、41+31+24+21、41+31+24+22+21、41+31+24+23+21、
41+31+24+23+22+21、41+31+25+21、41+31+25+22+21、41+31+25+23+21、
41+31+25+23+22+21、41+31+26+21、41+31+27+21、41+31+27+22+21、41+31+27+23+21、
41+31+27+23+22+21、41+31+27+24+21、41+31+27+24+22+21、41+31+27+24+23+21、
41+31+27+24+23+22+21、41+31+27+25+21、41+31+27+25+22+21、41+31+27+25+23+21、
41+31+27+25+23+22+21、41+31+27+26+21、41+31+28+21、41+31+28+22+21、
41+31+28+23+21、41+31+28+23+22+21、41+31+28+24+21、41+31+28+24+22+21、
41+31+28+24+23+21、41+31+28+24+23+22+21、41+31+28+25+21、41+31+28+25+22+21、
41+31+28+25+23+21、41+31+28+25+23+22+21、41+31+28+26+21、41+31+29+21、41+38+21、
41+39+21、41+40+39+21、42+41+21、42+41+22+21、42+41+26+21、42+41+29+21、
42+41+31+21、42+41+31+22+21、42+41+31+23+21、42+41+31+23+22+21、42+41+31+24+21、
42+41+31+24+22+21、42+41+31+24+23+21、42+41+31+24+23+22+21、42+41+31+25+21、
42+41+31+25+22+21、42+41+31+25+23+21、42+41+31+25+23+22+21、42+41+31+26+21、
42+41+31+27+21、42+41+31+27+22+21、42+41+31+27+23+21、42+41+31+27+23+22+21、
42+41+31+27+24+21、42+41+31+27+24+22+21、42+41+31+27+24+23+21、
42+41+31+27+24+23+22+21、42+41+31+27+25+21、42+41+31+27+25+22+21、
42+41+31+27+25+23+21、42+41+31+27+25+23+22+21、42+41+31+27+26+21、
42+41+31+28+21、42+41+31+28+22+21、42+41+31+28+23+21、42+41+31+28+23+22+21、
42+41+31+28+24+21、42+41+31+28+24+22+21、42+41+31+28+24+23+21、
42+41+31+28+24+23+22+21、42+41+31+28+25+21、42+41+31+28+25+22+21、
42+41+31+28+25+23+21、42+41+31+28+25+23+22+21、42+41+31+28+26+21、
42+41+31+29+21、42+41+38+21、42+41+39+21、42+41+40+39+21、43+41+21、43+41+22+21、
43+41+26+21、43+41+29+21、43+41+31+21、43+41+31+22+21、43+41+31+23+21、
43+41+31+23+22+21、43+41+31+24+21、43+41+31+24+22+21、43+41+31+24+23+21、
43+41+31+24+23+22+21、43+41+31+25+21、43+41+31+25+22+21、43+41+31+25+23+21、

43+41+31+25+23+22+21、43+41+31+26+21、43+41+31+27+21、43+41+31+27+22+21、
43+41+31+27+23+21、43+41+31+27+23+22+21、43+41+31+27+24+21、
43+41+31+27+24+22+21、43+41+31+27+24+23+21、43+41+31+27+24+23+22+21、
43+41+31+27+25+21、43+41+31+27+25+22+21、43+41+31+27+25+23+21、
43+41+31+27+25+23+22+21、43+41+31+27+26+21、43+41+31+28+21、43+41+31+28+22+21、
43+41+31+28+23+21、43+41+31+28+23+22+21、43+41+31+28+24+21、
43+41+31+28+24+22+21、43+41+31+28+24+23+21、43+41+31+28+24+23+22+21、
43+41+31+28+25+21、43+41+31+28+25+22+21、43+41+31+28+25+23+21、
43+41+31+28+25+23+22+21、43+41+31+28+26+21、43+41+31+29+21、43+41+38+21、
43+41+39+21、43+41+40+39+21、44+43+41+21、44+43+41+22+21、44+43+41+26+21、
44+43+41+29+21、44+43+41+31+21、44+43+41+31+22+21、44+43+41+31+23+21、
44+43+41+31+23+22+21、44+43+41+31+24+21、44+43+41+31+24+22+21、
44+43+41+31+24+23+21、44+43+41+31+24+23+22+21、44+43+41+31+25+21、
44+43+41+31+25+22+21、44+43+41+31+25+23+21、44+43+41+31+25+23+22+21、
44+43+41+31+26+21、44+43+41+31+27+21、44+43+41+31+27+22+21、
44+43+41+31+27+23+21、44+43+41+31+27+23+22+21、44+43+41+31+27+24+21、
44+43+41+31+27+24+22+21、44+43+41+31+27+24+23+21、44+43+41+31+27+24+23+22+21、
44+43+41+31+27+25+21、44+43+41+31+27+25+22+21、44+43+41+31+27+25+23+21、
44+43+41+31+27+25+23+22+21、44+43+41+31+27+26+21、44+43+41+31+28+21、
44+43+41+31+28+22+21、44+43+41+31+28+23+21、44+43+41+31+28+23+22+21、
44+43+41+31+28+24+21、44+43+41+31+28+24+22+21、44+43+41+31+28+24+23+21、
44+43+41+31+28+24+23+22+21、44+43+41+31+28+25+21、44+43+41+31+28+25+22+21、
44+43+41+31+28+25+23+21、44+43+41+31+28+25+23+22+21、44+43+41+31+28+26+21、
44+43+41+31+29+21、44+43+41+38+21、44+43+41+39+21、44+43+41+40+39+21、
45+43+41+21、45+43+41+22+21、45+43+41+26+21、45+43+41+29+21、45+43+41+31+21、
45+43+41+31+22+21、45+43+41+31+23+21、45+43+41+31+23+22+21、45+43+41+31+24+21、
45+43+41+31+24+22+21、45+43+41+31+24+23+21、45+43+41+31+24+23+22+21、
45+43+41+31+25+21、45+43+41+31+25+22+21、45+43+41+31+25+23+21、
45+43+41+31+25+23+22+21、45+43+41+31+26+21、45+43+41+31+27+21、
45+43+41+31+27+22+21、45+43+41+31+27+23+21、45+43+41+31+27+23+22+21、
45+43+41+31+27+24+21、45+43+41+31+27+24+22+21、45+43+41+31+27+24+23+21、
45+43+41+31+27+24+23+22+21、45+43+41+31+27+25+21、45+43+41+31+27+25+22+21、
45+43+41+31+27+25+23+21、45+43+41+31+27+25+23+22+21、45+43+41+31+27+26+21、
45+43+41+31+28+21、45+43+41+31+28+22+21、45+43+41+31+28+23+21、
45+43+41+31+28+23+22+21、45+43+41+31+28+24+21、45+43+41+31+28+24+22+21、
45+43+41+31+28+24+23+21、45+43+41+31+28+24+23+22+21、45+43+41+31+28+25+21、
45+43+41+31+28+25+22+21、45+43+41+31+28+25+23+21、45+43+41+31+28+25+23+22+21、
45+43+41+31+28+26+21、45+43+41+31+29+21、45+43+41+38+21、45+43+41+39+21、
45+43+41+40+39+21、45+44+43+41+21、45+44+43+41+22+21、45+44+43+41+26+21、

45+44+43+41+29+21、45+44+43+41+31+21、45+44+43+41+31+22+21、
45+44+43+41+31+23+21、45+44+43+41+31+23+22+21、45+44+43+41+31+24+21、
45+44+43+41+31+24+22+21、45+44+43+41+31+24+23+21、45+44+43+41+31+24+23+22+21、
45+44+43+41+31+25+21、45+44+43+41+31+25+22+21、45+44+43+41+31+25+23+21、
45+44+43+41+31+25+23+22+21、45+44+43+41+31+26+21、45+44+43+41+31+27+21、
45+44+43+41+31+27+22+21、45+44+43+41+31+27+23+21、45+44+43+41+31+27+23+22+21、
45+44+43+41+31+27+24+21、45+44+43+41+31+27+24+22+21、
45+44+43+41+31+27+24+23+21、45+44+43+41+31+27+24+23+22+21、
45+44+43+41+31+27+25+21、45+44+43+41+31+27+25+22+21、
45+44+43+41+31+27+25+23+21、45+44+43+41+31+27+25+23+22+21、
45+44+43+41+31+27+26+21、45+44+43+41+31+28+21、45+44+43+41+31+28+22+21、
45+44+43+41+31+28+23+21、45+44+43+41+31+28+23+22+21、45+44+43+41+31+28+24+21、
45+44+43+41+31+28+24+22+21、45+44+43+41+31+28+24+23+21、
45+44+43+41+31+28+24+23+22+21、45+44+43+41+31+28+25+21、
45+44+43+41+31+28+25+22+21、45+44+43+41+31+28+25+23+21、
45+44+43+41+31+28+25+23+22+21、45+44+43+41+31+28+26+21、45+44+43+41+31+29+21、
45+44+43+41+38+21、45+44+43+41+39+21、45+44+43+41+40+39+21、46+45+43+41+21、
46+45+43+41+22+21、46+45+43+41+26+21、46+45+43+41+29+21、46+45+43+41+31+21、
46+45+43+41+31+22+21、46+45+43+41+31+23+21、46+45+43+41+31+23+22+21、
46+45+43+41+31+24+21、46+45+43+41+31+24+22+21、46+45+43+41+31+24+23+21、
46+45+43+41+31+24+23+22+21、46+45+43+41+31+25+21、46+45+43+41+31+25+22+21、
46+45+43+41+31+25+23+21、46+45+43+41+31+25+23+22+21、46+45+43+41+31+26+21、
46+45+43+41+31+27+21、46+45+43+41+31+27+22+21、46+45+43+41+31+27+23+21、
46+45+43+41+31+27+23+22+21、46+45+43+41+31+27+24+21、
46+45+43+41+31+27+24+22+21、46+45+43+41+31+27+24+23+21、
46+45+43+41+31+27+24+23+22+21、46+45+43+41+31+27+25+21、
46+45+43+41+31+27+25+22+21、46+45+43+41+31+27+25+23+21、
46+45+43+41+31+27+25+23+22+21、46+45+43+41+31+27+26+21、46+45+43+41+31+28+21、
46+45+43+41+31+28+22+21、46+45+43+41+31+28+23+21、46+45+43+41+31+28+23+22+21、
46+45+43+41+31+28+24+21、46+45+43+41+31+28+24+22+21、
46+45+43+41+31+28+24+23+21、46+45+43+41+31+28+24+23+22+21、
46+45+43+41+31+28+25+21、46+45+43+41+31+28+25+22+21、
46+45+43+41+31+28+25+23+21、46+45+43+41+31+28+25+23+22+21、
46+45+43+41+31+28+26+21、46+45+43+41+31+29+21、46+45+43+41+38+21、
46+45+43+41+39+21、46+45+43+41+40+39+21、46+45+44+43+41+21、
46+45+44+43+41+22+21、46+45+44+43+41+26+21、46+45+44+43+41+29+21、
46+45+44+43+41+31+21、46+45+44+43+41+31+22+21、46+45+44+43+41+31+23+21、
46+45+44+43+41+31+23+22+21、46+45+44+43+41+31+24+21、
46+45+44+43+41+31+24+22+21、46+45+44+43+41+31+24+23+21、

46+45+44+43+41+31+24+23+22+21、46+45+44+43+41+31+25+21、
46+45+44+43+41+31+25+22+21、46+45+44+43+41+31+25+23+21、
46+45+44+43+41+31+25+23+22+21、46+45+44+43+41+31+26+21、
46+45+44+43+41+31+27+21、46+45+44+43+41+31+27+22+21、
46+45+44+43+41+31+27+23+21、46+45+44+43+41+31+27+23+22+21、
46+45+44+43+41+31+27+24+21、46+45+44+43+41+31+27+24+22+21、
46+45+44+43+41+31+27+24+23+21、46+45+44+43+41+31+27+24+23+22+21、
46+45+44+43+41+31+27+25+21、46+45+44+43+41+31+27+25+22+21、
46+45+44+43+41+31+27+25+23+21、46+45+44+43+41+31+27+25+23+22+21、
46+45+44+43+41+31+27+26+21、46+45+44+43+41+31+28+21、
46+45+44+43+41+31+28+22+21、46+45+44+43+41+31+28+23+21、
46+45+44+43+41+31+28+23+22+21、46+45+44+43+41+31+28+24+21、
46+45+44+43+41+31+28+24+22+21、46+45+44+43+41+31+28+24+23+21、46+45+44+43+41+31+
+28+24+23+22+21、46+45+44+43+41+31+28+25+21、46+45+44+43+41+31+28+25+22+21、
46+45+44+43+41+31+28+25+23+21、46+45+44+43+41+31+28+25+23+22+21、
46+45+44+43+41+31+28+26+21、46+45+44+43+41+31+29+21、46+45+44+43+41+38+21、
46+45+44+43+41+39+21、46+45+44+43+41+40+39+21 及 47。

[0103] 在以上列表中,数字是指根据以上提供的其编号的实施例,而“+”表示与另一实施例的依附性。不同的个别化实施例通过逗号分开。换言之,例如,“5+3+2”是指实施例 5),其取决于实施例 3),其又取决于实施例 2),即,实施例“5+3+2”对应于实施例 2),其进一步受实施例 3)+5)的特征限制。同样地,“19+15+14+12”是指实施例 19),其实际上取决于实施例 15)及 14)做修正,其又取决于实施例 12),即,实施例“19+15+14+12”对应于实施例 12),其进一步受实施例 14)的特征限制,其进一步受实施例 15)+19)的特征限制。

[0104] 以下章节“起始物质的制备”叙述制备起始化合物(即实施例 2)中所定义的式 I-1 的化合物)的方法,而以下章节“式 I-3 的化合物的用途”叙述从实施例 12)中所定义的式 I-3 的化合物获得马西替坦的方法。

[0105] 起始物质的制备

[0106] 可按在 WO 02/053557 中或含于 Bollen 等人, J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861 所述的方式进行如实施例 2)中所定义的式 I-1 的化合物的制备。

[0107] 特定而言,可按章节“实例”(参见子章节“制备”)所述的方式进行式 I-1 的化合物的制备。

[0108] 式 I-3 的化合物的用途

[0109] 可按在 WO 02/053557 中或含于 Bollen 等人, J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861 所述的方式从实施例 12)中所定义的式 I-3 的化合物开始的马西替坦的制备。在根据如实施例 39)至 43)中的任一项的一锅法获得式 I-3 的化合物的情形下,该一锅法可有利地通过添加碱如 KOtBu 及 5-溴-2-氯嘧啶进行以直接获得马西替坦。

[0110] 特定而言,可按章节“实例”(参见子章节“制备”)所述的方式由式 I-3 的化合物开始而制备马西替坦。

[0111] 本文所用的缩写及术语

- [0112] 缩写：
- [0113] 在说明书及实例中使用以下缩写：
- [0114] Ac 乙酰基
- [0115] approx. 约
- [0116] aq. 水溶液
- [0117] CHex 环己烷
- [0118] DCM 二氯甲烷
- [0119] DMAC 二甲基乙酰胺
- [0120] DME 1,2-二甲氧基乙烷
- [0121] DMF 二甲基甲酰胺
- [0122] DMSO 二甲基亚砷
- [0123] d6-DMSO 全氘化二甲基亚砷
- [0124] EA 乙酸乙酯
- [0125] eq. 当量
- [0126] Hept 庚烷
- [0127] Hex 己烷
- [0128] iPrOH 异丙醇
- [0129] iPrOAc 乙酸异丙酯
- [0130] LC-MS 液体层析法-质谱法
- [0131] MS 质谱法
- [0132] MeCHex 甲基环己烷
- [0133] MeCN 乙腈
- [0134] MeOH 甲醇
- [0135] NMP N-甲基吡咯啉酮
- [0136] org. 有机
- [0137] Pd/C 碳载钯
- [0138] % a/a 通过面积比测定的百分比
- [0139] rt 室温
- [0140] TBME 第三丁基甲基醚
- [0141] TFA 三氟乙酸
- [0142] THF 四氢呋喃
- [0143] TMSI 三甲基碘硅烷
- [0144] TMSCl 三甲基氯硅烷
- [0145] t_R 滞留时间
- [0146] 本文所用的特定术语的定义：

[0147] 以下段落提供用于根据本发明的化合物中的各种化学部份以及本文所用的其他特定的术语的定义及除非另外明确阐明的定义提供范围更广的或更窄的定义,否则其欲统一地应用在该说明书及权利要求书中。

[0148] ❖ 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘,较佳而言氟或氯。

[0149] ❖用辞“非质子性溶剂”是指不具有酸性氢的溶剂。非质子性溶剂的代表性实例包括 DCM、MeCN、EA、iPrOAc、THF、2-甲基-四氢呋喃、DMAC、DME、DMF、DMSO、二恶烷、二乙基醚、NMP、TBME、环戊基甲基醚、甲苯、二甲苯、Hex、Hept、CHex 及 MeCHex。

[0150] ❖用辞“非质子性溶剂的混合物”是指此前定义的非质子性溶剂的混合物。非质子性溶剂的混合物的代表性实例包括但不限于,选自由如下组成的群的两溶剂的混合物: DCM、MeCN、EA、iPrOAc、THF、2-甲基-四氢呋喃、DMAC、DME、DMF、DMSO、二恶烷、二乙基醚、NMP、TBME、环戊基甲基醚、甲苯、二甲苯、Hex、Hept、CHex 及 MeCHex;或甲苯、DCM 及选自 MeCN、EA、iPrOAc、THF、2-甲基-四氢呋喃、DMAC、DME、DMF、DMSO、二恶烷、二乙基醚、NMP、TBME、环戊基甲基醚、Hex、Hept、CHex 及 MeCHex 的溶剂的混合物。

[0151] ❖文中所用的用辞“室温”指 20 至 30°C 的温度,较佳而言 25°C。

[0152] ❖除非就温度而言使用,否则在数值“X”之前的术语“约”在本申请中是指由 X 减 X 的 10%至 X 加 X 的 10%的区间,及较佳而言至由 X 减 X 的 5%至 X 加 X 的 5%的区间。在温度的特定情形下,在温度“Y”之前的术语“约”在本申请中是指由温度 Y 减 10°C 至 Y 加 10°C 的区间,及较佳而言由 Y 减 5°C 至 Y 加 5°C 的区间。

[0153] 以下实例叙述本发明的特定实施例,其用于更详细地说明本发明而不以任何方式限制其范围。

[0154] 实例

[0155] 所有给定的温度为外部温度且以 °C 表示。化合物是通过如下表征: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) 或 $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz) (Bruker; 化学位移 δ 是相对所用溶剂而以 ppm 表示; 多重性: s = 单峰、d = 双峰、t = 三重峰; p = 五重峰、hex = 六重峰、hept = 七重峰、m = 多重峰、br. = 宽, 偶合常数是以 Hz 表示); LC-MS (配有 Agilent 1200 Binary Pump 及 DAD 的 Agilent MS 侦测器 G1956B)。

[0156] LC-MS 法的参数:

[0157]

注射体积:	2 μ L	
柱:	Kinetex C18, 2.6 μ m, 2.1 x 50 mm	
柱流率:	1 mL/min	
洗脱剂:	洗脱剂 A: 水 + 0.08% TFA	
	洗脱剂 B: MeCN + 0.012% TFA	
梯度:	2.0 min	95% B
	2.8 min	95% B
	3.0 min	5% B
温度:	40 $^{\circ}$ C	
侦测器波长	210 nm	

[0158] 制备 A :N-(5-(4- 溴苯基)-6- 氯嘧啶-4- 基) 丙-1- 磺酰二胺:

[0159] A. i. 丙-1- 磺酰二胺:

[0160] 历时 30min 将氯磺酰异氰酸酯 (12.3mL ;0.14mol ;1.0eq.) 缓慢地添加至含于 DCM(130mL) 的苯甲醇冷 (-35 $^{\circ}$ C) 溶液 (14.7mL ;0.14mol ;1.0eq.) 中。在 -50 $^{\circ}$ C 缓慢地滴加含于 DCM(35mL) 的正丙胺 (14mL, 0.17mol ;1.2eq.) 及三乙胺 (29.5mL ;0.21mol ;1.5eq.) 溶液。历时 2h 将混合物升温至 20 $^{\circ}$ C。利用水, 接着通过 33% HCl 水溶液及水洗涤。将混合物升温至 30 $^{\circ}$ C 及将层分离。利用 Et₃N(20mL ;0.14mol ;1eq.) 及水 (50mL) 的混合物洗涤有机相从而 pH>5。添加 THF(85mL), 然后添加 10% Pd/C(1g)。在 6 巴氢气压下, 在 25 $^{\circ}$ C 氢化反应混合物 6h。在硅藻土上过滤。除去挥发物。添加 DMSO(120mL)。如此获得的丙-1- 磺酰二胺 (100% 理论产率) 含于 DMSO 中的溶液可原样用于下一步中。

[0161] A. ii. N-(5-(4- 溴苯基)-6- 氯嘧啶-4- 基) 丙-1- 磺酰二胺:

[0162] 将 tBuOK(16.0g ;0.14mol ;1eq.) 添加至以上制备的中间物 A. i 含于 DMSO 的冷 (5 $^{\circ}$ C) 溶液。将所得悬浮液加热至 20 $^{\circ}$ C 且搅拌 30min。分批加入 5-(4- 溴苯基)-4,6- 二氯嘧啶 (10.7g ;0.035mol ;0.25eq.) 及历时 1h 将混合物加热至 50 $^{\circ}$ C。添加水。利用 33% HCl 水溶液将溶液的 pH 调节至 4-5。将悬浮液冷却至 0 $^{\circ}$ C 且搅拌 30min。过滤, 利用水及 MeOH 的溶液冲洗及减压干燥以产生呈白色固体的标题化合物 (12.6g, 相对于 5-(4- 溴苯基)-4,6- 二氯嘧啶为 89% 的产率)。

[0163] 制备 B :N-[5-(4- 溴苯基)-6-[2-[(5- 溴-2- 嘧啶基) 氧基] 乙氧基]-4- 嘧啶基]-N'- 丙基磺酰二胺 (马西替坦):

[0164] 将 N-(5-(4- 溴苯基)-6-(2- 羟基乙氧基) 嘧啶-4- 基) 丙-1- 磺酰二胺 (200g ; 0.46mol ; 参见实例 2 或 3) 及 5- 溴-2- 氯嘧啶 (117g ;0.60mol ;1.3eq) 溶于甲苯 (3L) 及 DMF(400mL) 中。将反应混合物升温至 50 $^{\circ}$ C 及减压蒸馏甲苯 (approx. 400mL)。将混合物冷却至 0 $^{\circ}$ C 及分批加入 tBuOK(156g, 3eq, 1.38mol)。在 20 $^{\circ}$ C 搅拌 1h。添加水 (1L) 及利用 33% HCl 水溶液将溶液的 pH 调节至 3-5。将混合物加热至 50 $^{\circ}$ C 及将层分离。在 50 $^{\circ}$ C 利用活性

炭处理有机相及在硅藻土上过滤。利用甲苯冲洗滤饼。在 50℃, 将水 (1L) 添加至有机层。将层分离。减压浓缩有机层至 1L 的总体积且冷却至 0℃。过滤获得的固体。利用甲苯及 MeOH 冲洗。将粗物质悬浮于 EA (1L) 中及加热至 50℃。蒸馏 300mL EA 及添加 MeOH (400mL)。将悬浮液冷却至 0℃。滤出固体, 利用 MeOH 冲洗及减压干燥以提供呈白色固体的标题化合物 (225g ;83% 产率)。

[0165] 实例 1 :N-(5-(4- 溴苯基)-6-(2-(第三丁氧基) 乙氧基) 嘧啶-4- 基) 丙-1- 磺酰二胺 :

[0166] 变式 1 :

[0167] 将 2-(第三丁氧基) 乙醇 (38.9mL, 296mmol, 6.0eq.) 及粉末 NaOH (7.9g, 197mmol, 4.0eq.) 添加至 N-(5-(4- 溴苯基)-6- 氯嘧啶-4- 基) 丙-1- 磺酰二胺 (20g, 1.0eq. ; 参见制备 A) 含于甲苯 (200mL) 的悬浮液中。历时 5h 将混合物加热至回流。冷却至 rt 及添加水 (200mL)。在添加 25% HCl 水溶液以达到 pH 2-4 之后, 将有机层分离, 利用水 (200mL) 洗涤两次及浓缩至干。获得呈棕色油的预料的粗产物, 其经静置隔夜固化 (20.6g ;86% 产率 ; 纯度 :85% a/a LC)。该物质原样使用而无需进一步纯化。藉由从 iPrOAc/Hept 再结晶制备分析上纯的样本。

[0168] $^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO) δ :9.82 (s, 1H) ;8.48 (s, 1H) ;7.62 (d, J = 8.4Hz, 2H) ;7.24 (d, J = 8.4Hz, 3H) ;4.33-4.30 (m, 2H) ;3.51-3.48 (m, 2H) ;2.82-2.77 (m, 2H) ;1.42 (hept, J = 7.4Hz, 2H) ;1.03 (s, 9H) ;0.80 (t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0169] LC-MS : t_{r} = 1.77min ; $[\text{M}+1]^+$ = 487 及 489。

[0170] 变式 2 :

[0171] 将 N-(5-(4- 溴苯基)-6- 氯嘧啶-4- 基) 丙-1- 磺酰二胺 (1000g, 2.30mol ; 参见制备 A) 及粉末 NaOH (394g, 9.9mol, 4.0eq.) 装入 30L Büchi 反应器中。添加甲苯 (10L)。在 20℃ 搅拌所得悬浮液 5min。滴加 2-(第三丁氧基) 乙醇 (1.95L, 14.8mol, 6.0eq.)。在完成添加之后, 历时 16h 将反应混合物加热至 85℃。将混合物冷却至 20℃。添加水 (10L), 然后添加 25% aq. HCl (1.5L, 12.3mol, 5eq.)。将层分离。利用水 (10L) 洗涤有机相。重复该操作两次。在减压 (50℃, 100 毫巴) 下浓缩该有机相至干以提供呈粗棕色油的预料的产物, 其经静置隔夜固化 (1038g ;86% 产率 ; 纯度 (LC-MS) :90% a/a)。该物质原样用于下一步中而无需进一步纯化。该产物具有等于针对变式 1 的产物所获得的那些 NMR 资料。

[0172] 变式 3 :

[0173] 将 N-(5-(4- 溴苯基)-6- 氯嘧啶-4- 基) 丙-1- 磺酰二胺 (35g, 86mmol ; 参见制备 A) 及 KOtBu (38.7g, 0.35mol, 4.0eq.) 装入圆底烧瓶中。添加甲苯 (350mL)。在 20℃ 搅拌所得悬浮液 5min。滴加 2-(第三丁氧基) 乙醇 (34.0mL, 0.26mol, 3.0eq.)。在完成添加之后, 历时 2h 将反应混合物加热至 85℃。将混合物冷却至 20℃。添加水 (0.5L), 然后添加 10% 柠檬酸水溶液 (0.5L)。将层分离。利用盐水洗涤有机相 3 次 (每次 0.5L) 及浓缩至干以提供呈棕色油的预料的粗产物 (37.8g, 90% 产率)。

[0174] 该产物具有等于针对变式 1 的产物所获得的那些 NMR 资料。

[0175] 实例 2 :N-(5-(4- 溴苯基)-6-(2- 羟基乙氧基) 嘧啶-4- 基) 丙-1- 磺酰二胺 :

[0176] 变式 1 :

[0177] 将实例 1 的粗化合物 (100g ;0.20mol ; 根据实例 1、变式 2 获得) 含于 DCM (1L) 的

溶液冷却至 0°C。滴加 TiCl_4 含于 DCM 的 1M 溶液 (309mL ; 309mmol ; 1.5eq.)。在完成添加之后,在 20°C 搅拌反应混合物 15h。添加水 (1L)。将层分离。将有机层浓缩至约 500mL。添加水 (400mL) 及藉由蒸馏除去余量的 DCM。添加 MeOH (200mL) 及激烈地搅拌所得悬浮液 1h。滤出固体及利用冷水及冷甲醇冲洗。将其在真空下干燥以提供呈灰棕色固体的标题化合物 (86g ; 97% 产率)。

[0178] 该产物具有等于 Bolli 等人, J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861 中所记录的那些 NMR 数据。

[0179] LC-MS : $t_R = 1.46\text{min}$; $[\text{M}+1]^+ = 431$ 及 433。

[0180] 变式 2 :

[0181] 将实例 1 的粗化合物 (2g, 4.1mmol ; 根据实例 1、变式 1 获得) 含于甲苯 (20mL) 的溶液冷却至 0°C。滴加 TiCl_4 含于甲苯的 1M 溶液 (6.15mL, 6.15mmol, 1.5eq.)。在完成添加之后,在 20°C 搅拌反应混合物 15h。此时,滴加 TiCl_4 含于甲苯的 1M 溶液 (1.0mL, 1.0mmol, 0.25eq.)。4h 之后,添加水。激烈地搅拌所得悬浮液 4h。滤出及利用 iPrOH 冲洗以提供呈白色固体的标题化合物 (1.5g ; 85% 产率)。

[0182] 该产物具有等于 Bolli 等人, J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861 中所记录的那些 NMR 数据。

[0183] 实例 3 : N-(5-(4-溴苯基)-6-(2-羟基乙氧基)嘧啶-4-基)丙-1-磺酰二胺 (一锅式制备) :

[0184] 将 N-(5-(4-溴苯基)-6-氯嘧啶-4-基)丙-1-磺酰二胺 (100g ; 0.246mol ; 参见制备 A) 及 KOtBu (110g ; 0.99mol ; 4.0eq.) 装入 2L 反应器中。添加甲苯 (1L)。在 20°C 搅拌所得悬浮液 5min。滴加 2-(第三丁氧基)乙醇 (97mL ; 0.74mol ; 3.0eq.)。在完成添加之后,历时 2h 将反应混合物加热至 85°C。在反应完成之后,将混合物冷却至 20°C。添加水 (0.5L), 然后添加 10% 柠檬酸水溶液 (0.5L)。将层分离。利用盐水洗涤有机相 3 次 (每次 0.5L) 及利用甲苯 (1L) 共沸干燥至约 1L 的体积。将反应混合物加热至 50°C。在激烈地搅拌下滴加 TiCl_4 含于甲苯的 1M 溶液 (420mL, 0.42mol ; 1.7eq.)。在完成添加之后,在 35°C 搅拌其 20h。添加水 (0.75L) 及搅拌所得灰棕色悬浮液 15h。将其过滤,利用甲苯 (300mL) 冲洗及干燥以提供呈白色固体的标题化合物 (91g ; 86% 产率 ; 纯度 (LC-MS) : 100% a/a)。

[0185] 该产物具有等于 Bolli 等人, J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861 中所记录的那些 NMR 数据。