



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107428703 A

(43)申请公布日 2017.12.01

(21)申请号 201680006784.6

(22)申请日 2016.01.22

(30)优先权数据

15152299.2 2015.01.23 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.07.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/051312 2016.01.22

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/116589 EN 2016.07.28

(71)申请人 中化帝斯曼制药有限公司荷兰公司

地址 荷兰代尔夫特

(72)发明人 B·德兰格 K·H·M·贝西姆宾德

D·海姆斯凯尔克

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 项丹 陈文青

(51)Int.Cl.

G07D 239/42(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

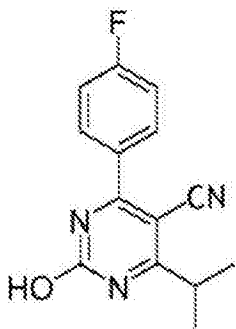
用于制备他汀前体的改进的方法

(57)摘要

本发明涉及一种制备他汀前体的方法,所述方法包括第一反应步骤,其中,使羟基-嘧啶-脒与有机磺酰卤反应以形成磺酸酯-嘧啶-脒;第二反应步骤,其中,使磺酸酯-嘧啶-脒与N-甲基甲磺酰胺反应以形成嘧啶基-磺酰胺;以及任选地,第三反应步骤,其中,使嘧啶基-磺酰胺与还原剂反应。所有步骤均以甲苯作为主要溶剂进行。

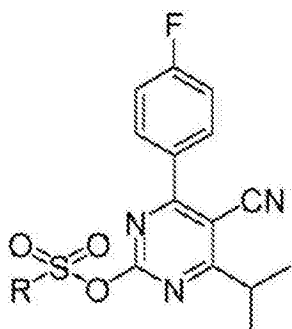
1. 一种制备他汀前体的方法,所述方法包括以下步骤:

(a) 提供包含式 (II) 化合物和甲苯的起始混合物



(II)

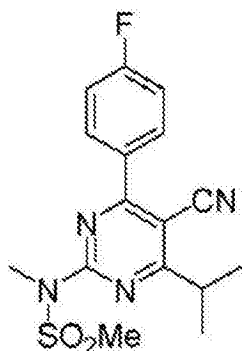
(b) 第一反应步骤,其中,将所述起始混合物与有机磺酰卤接触;并且将所形成的第一反应混合物保持在低于110°C的第一温度下,从而形成包含式 (III) 的中间体混合物



(III)

其中,R为有机基团;和

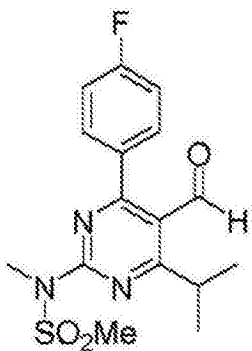
(c) 第二反应步骤,其中,将所述中间体混合物与N-甲基甲磺酰胺接触;并且将所形成的第二反应混合物保持在第二温度下,从而形成第二混合物,所述第二混合物包含式 (IV) 化合物



(IV)

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,甲苯存在于步骤(a)、(b)和(c)中。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其还包括还原步骤,其中,在所述第二反应步骤中获得的式 (IV) 化合物在甲苯中与还原剂反应以形成式 (I) 化合物



(I)

4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,所述第一温度和第二温度独立地选自50至110°C的范围内。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,通过向在甲苯中的包含N-甲基甲磺酰胺的磺酰胺混合物中加入所述中间体混合物,使所述中间体混合物与N-甲基甲磺酰胺接触。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中,将所述中间体混合物在至少1小时的时段内加到包含N-甲基甲磺酰胺的混合物中。

7. 根据权利要求5或6所述的方法,其中,包含N-甲基甲磺酰胺的混合物还包括碱。

8. 根据权利要求5-7中任一项所述的方法,其中,所述磺酰胺混合物包括占所述磺酰胺混合物中的甲苯的总重量的1-60重量%的N-甲基甲磺酰胺。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,所述有机磺酰卤选自甲磺酰氯、乙磺酰氯、三氟甲磺酰氯、甲磺酰溴、苯磺酰氯、苯磺酰溴、对-甲苯磺酰氯、对-甲苯磺酰溴、对-甲苯磺酰氟、4-氯苯磺酰氯、2-氯苯磺酰氯、2-硝基苯磺酰氯、2-萘磺酰氯和2,4,6-三甲基苯磺酰氯。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,所述第一反应和第二反应在碱的存在下进行,所述碱选自碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、甲醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔戊醇钠和叔戊醇钾。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,R为芳族烃、烷或环烷,其任选地被C1-C4烷基、卤化物或硝基中的一个或多个取代。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,存在于所述起始混合物、第一反应混合物和第二反应混合物中的有机溶剂的至少95重量%为甲苯。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,所述起始混合物为式(II)化合物在甲苯中的悬浮液。

14. 根据权利要求3-13中任一项所述的方法,其中,所述还原剂为二异丁基氢化铝。

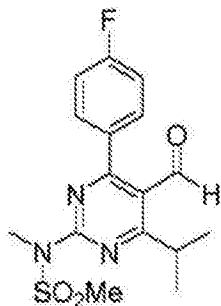
15. 根据权利要求14所述的方法,其中,所述还原反应通过在低于20°C的温度下使在甲苯中的式(IV)化合物的混合物与DIBALH的甲苯溶液接触,并且将所形成的混合物在所述低于20°C的温度下保持合适的时间段进行。

用于制备他汀前体的改进的方法

[0001] 本发明涉及一种用于制备瑞舒伐他汀 (rosuvastatin) 前体的方法。具体而言, 本发明涉及一种用于制备N-(5-氟基-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺以及任选地使该化合物进行还原步骤以形成N-(4-(4-氟苯基)-5-甲酰基-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺的方法。

[0002] 瑞舒伐他汀, 尤其是瑞舒伐他汀钙, 是公知的HMG-CoA还原酶抑制剂, 其用于治疗高胆固醇血症和预防心血管疾病。式 (I) 化合物是用于制备瑞舒伐他汀的公知前体。

[0003]



(I)

[0004] 已经知道了制备式 (I) 化合物的不同的方法。

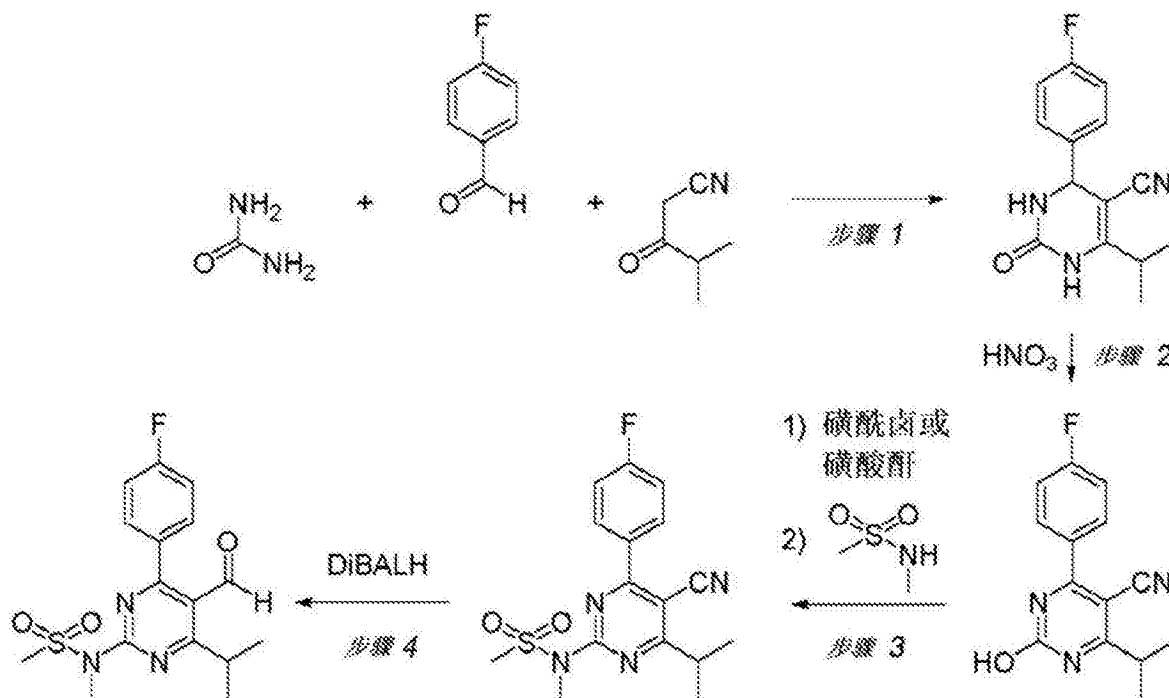
[0005] 一种这样的方法描述于W0 2008/151510, 其中, 从对-氟苯甲醛、4-甲基-3-氧代戊腈和尿素制备式 (I) 化合物。这一方法在下文的反应方案中表示出来。

[0006] W0 2008/151510的方法的一个弊端在于每个步骤一般要在独立的溶剂中进行。在第一步中, 优选的溶剂为甲醇、乙醇和异丙醇。在第二步中, 优选的溶剂为羧酸, 例如乙酸、丙酸和丁酸。在第三步中, 最优选的溶剂包括乙酸乙酯、乙酸丁酯和乙腈。用于第四步的溶剂的实例为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃和二噁烷。鉴于处理成本和再循环问题, 在工业过程中, 不同的反应步骤中使用不同的溶剂通常是不期望的。

[0007] 本发明的一个目的在于提供一种用于制备式 (I) 化合物的方法, 其中, 在至少两个后续的步骤中使用相同的溶剂。

[0008] 特别地, 本发明的一个目的在于在相同的溶剂中进行W0 2008/151510的步骤3中的两个反应和步骤4中的一个反应。在W0 2008/151510中没有描述过被认为步骤3和4中的三个反应中的每个反应都适合的溶剂。

[0009]



[0010] 从工业角度出发,非常期望对多个方法步骤使用单一溶剂。通常,对于有效的方法,溶剂需要在该方法中再循环。因此,仅处理一种溶剂是优选的,以避免使用几种回收装置。由于甲苯有利的共沸性和低的水溶性,使得其具有极高的回收收率,因此,甲苯与例如乙腈和乙酸正丁酯(二者被认为是用于WO 2008/151510的第三步中的优选溶剂)相比,其使用是非常优选的。由于乙腈与水的可混性,在这一工艺中其并不是优选的,因为这会需要另外的溶剂进行萃取和分离。

[0011] 令人惊奇的是,发现这一反应可在甲苯中有效地进行,因为碱(例如碳酸钾)以及底物几乎不溶于甲苯。这与例如乙腈相反,乙腈是高级性的溶剂,而其中底物和碱具有显著更高的极性。在这类化学中选择甲苯是非显而易见的。通常,本领域的技术人员会选择极性更大的溶剂,如DMSO或NMP。

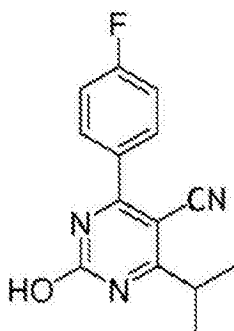
[0012] 最后,单一溶剂(如甲苯)使得多个步骤成为一体,避免了分离并因此提高了总收率。

[0013] 因此,本发明人发现通过将甲苯用作溶剂可以满足所述目的。虽然步骤3中的起始化合物(在本文中也称为羟基-嘧啶-腈)在甲苯中显现出低的溶解性,因而导致反应混合物为悬浮液,但是本发明人发现不溶解的羟基-嘧啶-腈的存在并没有像预期的那样阻碍反应。事实上,该反应产生了可接受的收率。

[0014] 因此,本发明涉及一种制备瑞舒伐他汀前体的方法,所述方法包括以下步骤:

[0015] (a) 提供包含式(II)化合物和甲苯的起始混合物;和

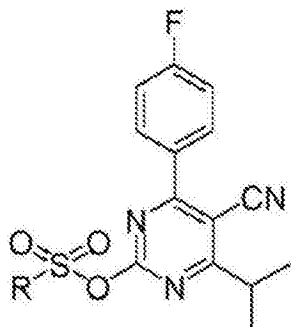
[0016]



(II)

[0017] (b) 第一反应步骤,其中,将所述起始混合物与有机磺酰卤接触;并且将所形成的第一反应混合物保持在第一温度下,从而形成包含式(III)化合物的中间体混合物

[0018]

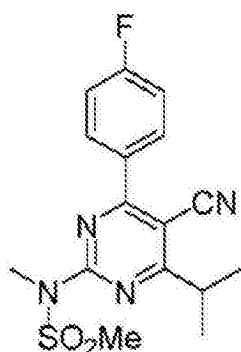


(III)

[0019] 其中,R为有机基团;和

[0020] (c) 第二反应步骤,其中,将所述中间体混合物与N-甲基甲磺酰胺接触;并且将所形成的第二反应混合物在第二温度下保持,从而形成包含式(IV)化合物的第二混合物。

[0021]

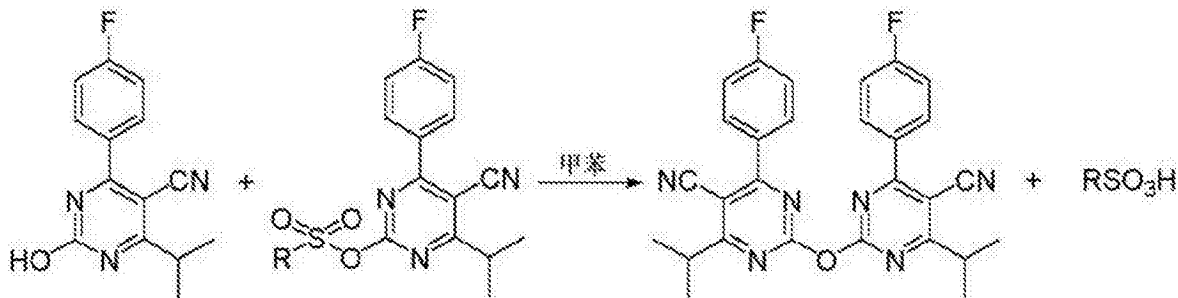


(IV)

[0022] 在所述第二反应步骤中获得的式(IV)化合物可以随后在甲苯中进行还原步骤,一般使用二异丁基氢化铝(DIBALH)作为还原剂。有利的是,该还原步骤使用与第一反应步骤和第二反应步骤相同的溶剂。除了在溶剂再循环方面的优点,这还使得将这些步骤合为一体和/或略过对在这些步骤中获得的中间体(例如在第二反应步骤中获得的中间体)进行分离的步骤具有可能性。

[0023] 本发明人还发现当进行以下步骤时:在甲苯中使羟基-嘧啶-腈与有机磺酰卤反应(第一反应步骤)并随后与N-甲基甲磺酰胺反应(第二反应步骤),这些反应步骤导致了二聚体的形成。不希望囿于任何理论,本发明人预计发生了以下副反应:

[0024]



[0025] 本发明人意识到,为了在甲苯中获得优良的收率,应该避免,或者至少减少二聚体的形成。他们发现,这可通过在相对低的温度下,优选低于 110°C ,进行反应实现。此外,他们发现,当使用特定的投料方案(dosing protocol)使N-甲基甲磺酰胺与所述中间体混合物接触时,可以更进一步防止二聚体的形成。根据该投料方案,将所述中间体混合物在至少一个小时的一段时间内加入到在甲苯中的N-甲基甲磺酰胺混合物中。下文中更详细地讨论了减少二聚化的这些措施。

[0026] 如本文中所使用的,术语“瑞舒伐他汀前体”通常是指式(I)化合物。而,如果本发明的方法不进行还原步骤,则瑞舒伐他汀前体还可以指式(IV)化合物。

[0027] 除非另有说明,本文中使用的术语“混合物”一般是指溶液(例如,在所述中间体混合物和第二反应混合物的情形中)。例外为起始混合物和初始第一反应混合物,如在下文所特别解释的,二者通常为悬浮液。此外,本文中使用的术语“混合物”一般是指其中主要溶剂为甲苯的混合物。这意味着优选至少90重量%,更优选至少95重量%,甚至更优选至少99重量%,甚至更优选至少99.9重量%的存在于混合物中的溶剂为甲苯。

[0028] 下文对本发明的方法进行了详细讨论。本发明的方法主要涉及三个反应步骤。在第一反应步骤中,通常在碱的存在下,式(II)的羟基-嘧啶-腈与有机磺酰卤反应以形成式(III)的磺酸酯-嘧啶-腈。在第二反应步骤中,该磺酸酯-嘧啶-腈与N-甲基甲磺酰胺反应以形成式(IV)的嘧啶基-磺酰胺。在第三步骤(还原步骤)中,式(IV)的嘧啶基-磺酰胺与还原剂反应以获得式(I)的瑞舒伐他汀前体。

[0029] 根据本发明的方法,首先,提供起始混合物,所述起始混合物包含式(II)化合物。这一化合物一般通过以下反应进行制备:使对-氟苯甲醛、4-甲基-3-氧代戊腈与尿素反应以形成式(V)化合物,并且随后氧化式(V)化合物以形成式(II)化合物。

[0030]



[0031] 这些反应可以例如通过按照如在WO 2008/151510中所描述的方法进行。

[0032] 由于式(II)化合物在甲苯中具有低的溶解性,因此,在起始混合物中,式(II)化合物一般悬浮在甲苯中。因此,起始混合物一般为悬浮液的形式。优选地,存在于起始混合物

中的有机溶剂的至少95重量%，更优选至少99重量%，甚至更优选至少99.9重量%为甲苯。最优选地，甲苯为存在于起始混合物中的唯一的溶剂。鉴于处理成本和再循环问题，以及与其他反应步骤一体化，使用单一溶剂是希望的。所述起始混合物可以包括1-30重量%，例如5-20重量%的式(II)化合物，基于存在于混合物中的甲苯的总重量计。相同的重量百分比也可以适用于接触了有机磺酰卤以后的反应混合物。一般而言，在这一化合物的接触期间不加入显著量的甲苯。

[0033] 在第一反应步骤中，式(II)化合物与有机磺酰卤反应以形成式(III)化合物。有机磺酰卤是通式为 $R-SO_2X$ 的化合物，其中X为卤化物并且R为有机基团，所述有机基团一般具有1个至最高达15个碳原子。所述卤化物可以为氯化物、溴化物、氟化物或碘化物。所述有机基团可以为取代的或未取代的芳族烃(优选苯基或萘基)、烷(优选甲基、乙基、丙基或丁基)或环烷。如果有机基团被取代，则所述有机基团可以被一个或多个取代基取代，所述取代基优选地选自C1-C4烷基(优选甲基)、卤化物(例如Cl、Br、F、I)和硝基(NO_2)。上文中给出的对有机磺酰卤的R基团的定义也适用于式(III)化合物的R基团。

[0034] 合适的有机磺酰卤的实例为甲磺酰氯、乙磺酰氯、三氟甲磺酰氯、甲磺酰溴、苯磺酰氯、苯磺酰溴、对-甲苯磺酰氯、对-甲苯磺酰溴、对-甲苯磺酰氟、4-氯苯磺酰氯、2-氯苯磺酰氯、2-硝基苯磺酰氯、2-萘磺酰氯和2,4,6-三甲基苯磺酰氯。使用有机磺酰氯已经获得了优良的结果。优选地，对-甲苯磺酰氯(p-TsCl)被用作有机磺酰氯。

[0035] 首先，将包含式(II)化合物的起始混合物与有机磺酰卤接触以形成反应混合物。这可通过向起始混合物中加入有机磺酰卤实现，例如，在1-60分钟的时段里加入。

[0036] 将接触后获得的反应混合物保持在第一温度，从而形成包含式(III)化合物的中间体混合物。所述第一温度优选为在50℃至110℃之间的温度，更优选在60℃至100℃之间，例如在70至90℃之间或者在75至85℃之间。反应混合物可以在所述第一温度下保持合适的持续时间，例如至少1小时，优选至少2小时，例如至少3小时。

[0037] 式(II)化合物与有机磺酰卤之间的反应一般在碱的存在下进行。所述碱可以例如选自碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、甲醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔戊醇钠和叔戊醇钾。使用无机碱已经获得了优良的结果。优选地，所述碱为碳酸钾。用于所述反应中的碱的摩尔量可以至少等于存在于混合物中的式(II)化合物的摩尔量，例如是其的1-5倍。优选地，所述碱存在于起始混合物中。然而，所述碱也可以与起始混合物接触，例如在起始混合物与有机磺酰卤接触期间或之后。这一般通过向起始混合物中简单地加入所述碱实现。因此，所述第一反应混合物将包括所述碱。

[0038] 在进行了所述第一反应步骤后，使所形成的中间体混合物进行所述第二反应步骤。优选地，在所述第一反应步骤和第二反应步骤期间不分离式(III)化合物。更确切地说，将式(III)化合物保存在中间体混合物的甲苯溶液中直至其在所述第二反应步骤中进一步反应。因此，所述第一反应步骤和第二反应步骤可以在相同的反应容器中进行。

[0039] 在第二反应步骤中，式(III)化合物与N-甲基甲磺酰胺反应以形成式(IV)化合物。

[0040] 首先，将包含式(III)化合物的中间体混合物与N-甲基甲磺酰胺接触。将所形成的反应混合物(被称为“第二反应混合物”)在第二温度下保存合适的时间以形成第二反应混合物，所述第二反应混合物包含式(IV)化合物。

[0041] 通过简单地向中间体混合物中加入N-甲基甲磺酰胺，例如在1-180分钟的一段时

间期间加入,可实现中间体混合物与N-甲基甲磺酰胺的接触。为了避免形成二聚体,优选地在相对长的时间段内使两种试剂相互接触。例如,可以在至少1小时,优选至少1.5小时的时间段期间,向中间体混合物中加入(一般是滴加)N-甲基甲磺酰胺。

[0042] 本发明人发现,当使用特定的投料方案时可以尤其避免二聚化,在所述特定的投料方案中,以极特定的方式使中间体混合物与N-甲基甲磺酰胺接触。根据该投料方案,将所述中间体混合物加入(一般是滴加)到包含N-甲基甲磺酰胺、甲苯和任选的碱的混合物中(在下文中称为磺酰胺混合物)。发现以这种方式使各试剂接触导致了二聚体形成显著降低。优选地,在相对长的时间段内缓慢加入中间体混合物,以减少二聚的发生。因此,在至少0.5小时,优选至少1小时,更优选至少2小时,甚至更优选至少2.5小时的时段内,将中间体混合物加入到所述磺酰胺混合物中。所述磺酰胺混合物可以包括,相对于所述磺酰胺混合物中的甲苯的总重量计,1-60重量%,优选10-50重量%的N-甲基甲磺酰胺。在接触期间,所述磺酰胺混合物的温度可以在50°C至110°C之间,优选在60°C至100°C之间,例如在70°C至90°C之间或者在75°C至85°C之间。所述中间体混合物可以具有在所述相同范围中的温度。可以存在于所述磺酰胺混合物中的碱一般与通常存在于式(III)化合物与N-甲基甲磺酰胺之间的反应中的碱的类型相同。存在于所述磺酰胺混合物中的N-甲基甲磺酰胺的摩尔量可以是存在于中间体混合物中的式(III)化合物的摩尔量的至少0.9倍,优选1.0至1.3倍。

[0043] 将接触了不同试剂后获得的反应混合物在第二温度下保持合适的持续时间,优选至少1小时,更优选至少2小时,例如至少3小时。所述第二温度优选为在50°C至110°C之间,更优选在60°C至100°C之间,例如在70°C至90°C之间或者在75°C至85°C之间的温度。因此,获得了包含式(IV)化合物的混合物,该混合物在本文中被称为第二混合物。

[0044] 式(III)化合物与N-甲基甲磺酰胺之间的反应一般在碱的存在下进行。所述碱可以例如选自碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、甲醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔戊醇钠和叔戊醇钾。使用无机碱已经获得了优良的结果。优选地,所述碱为碳酸钾。用于所述反应中的碱的摩尔量可以至少等于存在于混合物中的式(III)化合物的摩尔量,例如是其的1-5倍。该碱可以是与在所述第一反应步骤中已经存在的碱相同或不同的碱。所述碱可以早已存在于中间体混合物中。或者,或此外,可以加入另外的碱用于所述第二反应步骤。在这种情形中,可以在与有机磺酰卤接触之前、接触期间或接触之后,使中间体混合物与另外的碱接触。例如,可以通过简单地向中间体混合物中加入另外的碱使所述碱与所述中间体混合物接触。这一般在所述中间体混合物与N-甲基甲磺酰胺接触之前完成。在上文描述的特定投料方案的情形中,所述碱将优选地存在于N-甲基甲磺酰胺与甲苯的混合物中。

[0045] 待在所述第二反应步骤中形成了式(IV)化合物后,可以用甲苯和/或水洗涤所述第二混合物。

[0046] 然后可以分离式(IV)化合物,例如,通过浓缩所述第二混合物并随后结晶式(IV)化合物,如通过冷却所述反应混合物进行结晶。或者,将式(IV)化合物以溶解的形式保存在(任选经洗涤的)第二混合物中。

[0047] 在第三步(也被称为还原步骤)中,使式(IV)化合物与还原剂反应以形成式(I)化合物。优选地,所述还原剂为DIBALH。本发明人发现使用该特定的还原剂可以对甲苯中的还原反应获得极优良的结果。

[0048] 本发明人还发现,相对少量的DIBALH足以达到有效及完全的还原。用于所述反应

中的DIBALH的摩尔量可以为式(IV)化合物的摩尔量的1.0至1.5倍,优选1.1至1.3倍。换言之,优选地使用仅1.0至1.5摩尔当量,优选1.1至1.3当量的DIBALH对每当量的式(IV)化合物进行还原。

[0049] 甲苯中的式(IV)化合物的混合物可以包括,基于混合物中甲苯的总重量计,5-50重量%,优选10-40重量%的式(IV)化合物。甲苯中的式(IV)化合物的混合物可以为在第二反应步骤中获得的第二混合物。或者,在式(IV)化合物从第二混合物中被分离出来的情形中,作为替代,所述混合物可以由从第二反应步骤中分离式(IV)化合物,将(IV)化合物溶于甲苯制备。由于式(IV)化合物的溶解性低,因此,所述混合物可能为悬浮液。

[0050] 根据本发明方法的还原反应可以通过使在甲苯中的式(IV)化合物的混合物与还原剂接触,尤其是与二异丁基氢化铝(DIBALH)接触进行。优选地,以甲苯溶液的形式使DIBALH与所述混合物接触。使用DIBALH的甲苯溶液获得了优良的结果,所述DIBALH的甲苯溶液具有,基于溶液中甲苯的总重量计,10-40重量%,优选20-30重量%DIBALH的浓度。

[0051] 在低于20°C的温度,优选-50至10°C的温度,更优选-20至0°C的温度下,优选使甲苯中的式(IV)化合物的混合物与DIBALH的甲苯溶液彼此接触。这一般通过在至少15分钟,优选至少0.5小时的时间段内,向所述混合物中加入(一般为滴加)所述溶液实现。

[0052] 待接触后,将反应混合物在低于20°C的温度,优选-50至10°C的温度,更优选-20至0°C的温度下保持合适的时间段,一般10-120分钟。所形成的产物混合物包括式(I)化合物。

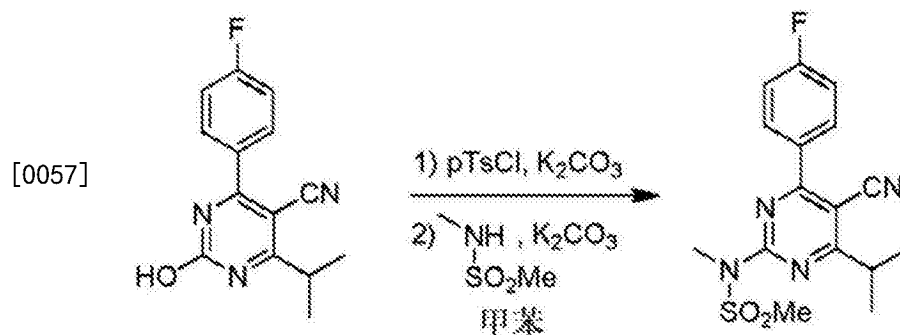
[0053] 随后,可以淬灭反应混合物,例如通过将其加入到盐酸中并同时保持低于20°C的温度。然后将因此淬灭的产物混合物加热到50-100°C的温度,在这之后,各层有机(甲苯)层可以与水性层分离。通过浓缩并结晶,例如通过冷却结晶,可以从有机层中分离式(I)化合物。

[0054] 通过以下实验实施例说明本发明。

实施例

[0055] 实施例1A:在甲苯中形成嘧啶-磺酰胺

[0056] 本实施例示出了在甲苯中由4-(4-氟苯基)-2-羟基-6-异丙基嘧啶-5-腈制备N-(5-氰基-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺。反应机理如下。

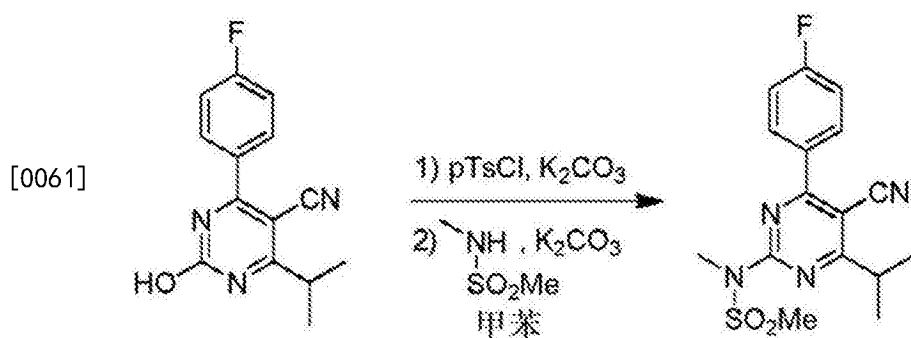


[0058] 在反应器中加入甲苯(90mL)、(4-氟苯基)-2-羟基-6-异丙基嘧啶-5-腈(10g, 38.9毫摩尔)和K₂CO₃(17.2g, 124.4毫摩尔)。然后在30分钟内于搅拌下加入pTsCl(9.6g, 50.5毫摩尔, 对-甲苯磺酰氯)。将反应混合物加热到100°C并在该温度下保持3小时。待冷却到80°C后,加入NMSA(6.4g, 58.3毫摩尔, N-甲基甲磺酰胺),随后在80°C下搅拌7小时。在该步骤期间,反应混合物含有约10%的二聚体。加入甲苯(140mL),随后小心加入水(170mL)。将反应

混合物加热至90℃。搅拌30分钟后,分离各相。在减压下浓缩有机层直至产物开始结晶。然后停止蒸馏并将浆液加热至100℃直至获得澄清溶液。如果需要,加入少量的甲苯。在6小时内将反应混合物冷却至20℃并搅拌16小时。通过过滤分离析出的固体并用甲苯(3x8mL)洗涤。干燥后,以白色固体获得N-(5-氰基-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(9.5g,收率70%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ1.38-1.40(d,6H,J=6.9Hz),3.40-3.43(m,1H),3.53(s,3H),3.55-3.65(m,1H),3.64(s,3H),7.21-7.27(m,2H),8.08-8.13(m,2H)。

[0059] 实施例1B:使用投料方案形成嘧啶-磺酰胺

[0060] 本实施例示出了在甲苯中由4-(4-氟苯基)-2-羟基-6-异丙基嘧啶-5-腈制备N-(5-氰基-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺,其中特定的投料方案用于添加N-甲基甲磺酰胺。反应机理如下。

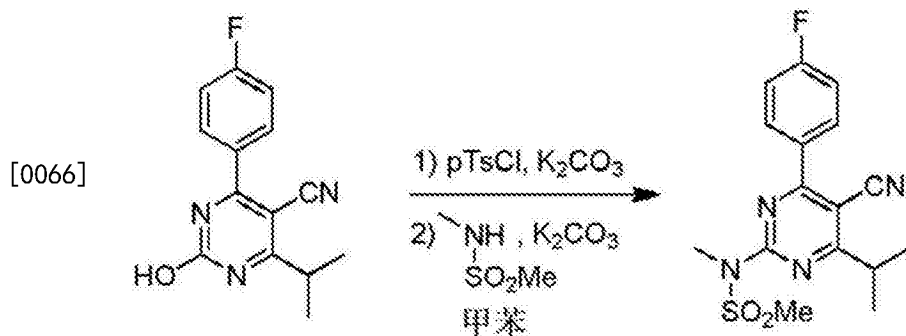


[0062] 在反应器中加入甲苯(40mL)、4-(4-氟苯基)-2-羟基-6-异丙基嘧啶-5-腈(5.0g,19.4毫摩尔)和K₂CO₃(4.0g,29.2毫摩尔)。然后在15分钟内于搅拌下加入pTsCl(4.8g,25.3毫摩尔,对-甲苯磺酰氯)。将反应混合物加热到100℃,并在此温度保持2小时,然后冷却到80℃(步骤A)。在另一个反应器中,制备NMSA(3.2g,29.1毫摩尔N-甲基甲磺酰胺)、K₂CO₃(4.8g,33.1毫摩尔)在甲苯(20mL)中的混合物并加热至80℃(步骤B)。在80℃下将步骤A的部分(mass)经3小时加入到步骤B的反应混合物中。这之后,在80℃下将总的部分再搅拌4小时。在这一步骤期间,反应混合物含有约5%的二聚体。如在实施例4A中所描述的,进行萃取和分离过程以得到作为白色固体的N-(5-氰基-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(5.3g,收率78%)。

[0063] 从实施例4A和4B可得出结论:使用投料方案可减少二聚体形成。相较于实施例4A(无投料方案),在实施例4B(投料方案)中仅形成了一半量的二聚体。因此,所述嘧啶-磺酰胺的收率从实施例4A中的70%增加到实施例4B中的78%。

[0064] 实施例1C:经直接过滤分离嘧啶-磺酰胺

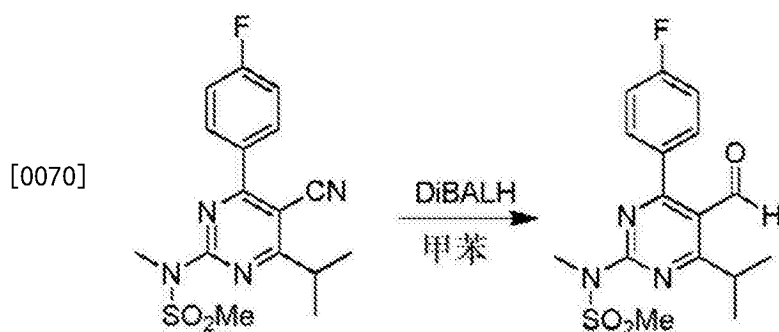
[0065] 本实施例示出了在甲苯中由4-(4-氟苯基)-2-羟基-6-异丙基嘧啶-5-腈制备N-(5-氰基-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺。使用冷却过滤(而非如在实施例1A和1B中进行的,在过滤之前进行用水萃取的步骤),从反应混合物中直接分离形成的嘧啶-磺酰胺。反应机理如下。



[0067] 在反应器中加入甲苯 (75mL)、(4-氟苯基)-2-羟基-6-异丙基嘧啶-5-腈 (10g, 38.9 毫摩尔) 和 K₂CO₃ (6.4g, 46.1 毫摩尔)。然后在 30 分钟内于搅拌下加入 pTsCl (8.1g, 42.5 毫摩尔, 对-甲苯磺酰氯)。将反应混合物加热到 110℃, 并在此温度保持 3 小时。待冷却到 100℃ 后, 加入 K₂CO₃ (7.4g, 53.3 毫摩尔) 和 NMSA (5.5g, 50.4 毫摩尔, N-甲基甲磺酰胺)。将反应混合物加热到 110℃, 在此温度保持 3 小时, 然后冷却到 20℃。通过过滤分离固体并用甲苯 (2x10mL) 洗涤。将该固体悬浮于水 (50mL) 中并在 20℃ 下搅拌 1 小时。通过过滤分离该固体, 用水 (2x20mL) 洗涤。干燥后, 以白色固体获得 N-(5-氰基-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺 (9.5g, 收率 70%)。

[0068] 实施例 2: 在甲苯中还原嘧啶-磺酰胺

[0069] 本实施例示出了使用二异丁基氢化铝 (DiBALH) 作为还原剂, 从 N-(5-氰基-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺制备 N-(4-(4-氟苯基)-5-甲酰基-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺。反应机理如下。



[0071] 在反应器中加入甲苯 (50mL) 和 N-(5-氰基-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺 (6.0g, 17.2 毫摩尔) 并冷却至 -5℃。在 1 小时内向搅拌着的白色悬浮液中投入 DiBALH 的甲苯溶液 (15.1mL 的 25 重量/重量% 的二异丁基氢化铝的甲苯溶液, 22.2 毫摩尔), 保持温度在 ~-5℃。在 -5℃ 下继续搅拌 1 小时。然后将该反应混合物加入到 4M HCl 水溶液 (50mL), 保持温度 < 20℃。完成转移后, 用甲苯 (10mL) 将反应混合物的最后部分转移到 HCl 水溶液中。将淬灭的反应混合物加热到 85℃。分离各层。在真空下浓缩有机层直至发生沉淀。然后停止蒸馏并将甲苯加热到 110℃。在 5 小时内将澄清溶液冷却至 20℃ 并搅拌 16 小时。通过过滤分离析出的固体并用甲苯 (3x6mL) 洗涤。干燥后, 以白色固体获得 N-(4-(4-氟苯基)-5-甲酰基-6-异丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺 (4.9g, 收率 81%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.34 (d, 6H, J = 7.0Hz), 3.55 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.97-4.06 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 2H), 9.90 (s, 1H)。