



(21) 申請案號：105137625

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 17 日

(51) Int. Cl. : C07D401/06 (2006.01)

(30) 優先權：2015/11/17 美國 62/256,548

(71) 申請人：維愛美製藥公司 (美國) VIAMET PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72) 發明人：楊 強 YANG, QIANG (US)；郝岩 HAO, YAN (CN)；萊恩 莎拉 RYAN, SARAH (US)

(74) 代理人：賴正健

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 15 頁

(54) 名稱

製備 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羥基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈之方法

METHODS OF MAKING 4-((6-(2-(2,4-DIFLUOROPHENYL)-1,1-DIFLUORO-2-HYDROXY-3-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)PROPYL)PYRIDIN-3-YL)OXY)BENZONITRILE

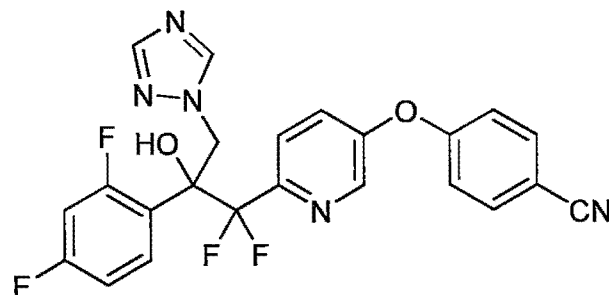
(57) 摘要

本發明提供一種用於製備 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羥基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈之方法。

Provided herein is a process for the preparation of 4-((6-(2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitrile.

特徵化學式：

式(I)



(I)

發明摘要

※ 申請案號：105137625

※ 申請日：105/11/17

※IPC 分類：*B07B 401/06* (2006.01)

【發明名稱】

製備 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羥基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈之方法

METHODS OF MAKING
4-((6-(2-(2,4-DIFLUOROPHENYL)-1,1-DIFLUORO-2-HYDROXY-3-(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)PROPYL)PYRIDIN-3-YL)OXY)BENZONITRILE

【中文】

本發明提供一種用於製備 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羥基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈之方法。

【英文】

Provided herein is a process for the preparation of 4-((6-(2-(2,4-difluorophenyl)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl)pyridin-3-yl)oxy)benzotrile.

【代表圖】

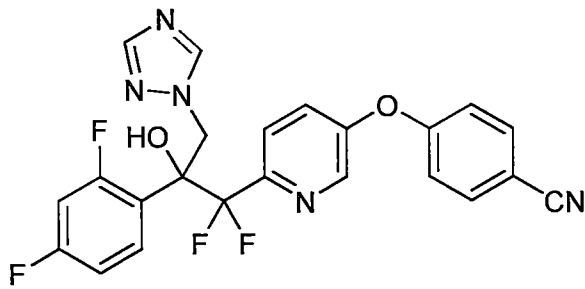
【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

式(I)



(I)

發明專利說明書

【發明名稱】

製備 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羥基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈之方法

METHODS OF MAKING
4-((6-(2-(2,4-DIFLUOROPHENYL)-1,1-DIFLUORO-2-HYDROXY-3-(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)PROPYL)PYRIDIN-3-YL)OXY)BENZONITRILE

【相關申請案之交互參照】

[0001]

本申請案主張 2015 年 11 月 17 日申請之美國臨時申請案第 62/256,548 號之優先權，該申請案之全文以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

[0002]

本文提供 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羥基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈以及其製造方法。

【先前技術】

[0003]

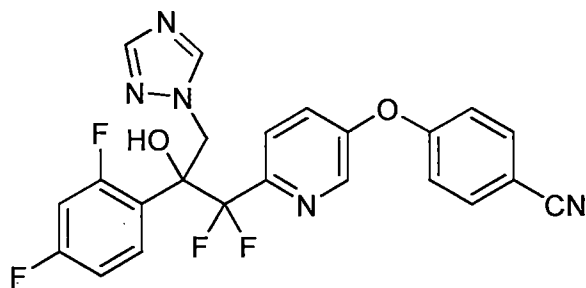
美國發明專利申請案第 13/527,387 號、第 13/527,426 號及第 13/528,283 號尤其描述了某些金屬酶抑制劑化合物及其作為殺真菌劑之用途。每個申請案之揭示內容清楚地以引用的方式併入本文中。此等發明專利申請案各自描述了生成金屬酶抑制殺真菌劑之各種途徑。有利的是提供更

直接且有效的製備金屬酶抑制殺真菌劑及相關化合物之方法，例如，藉由使用提供經改良之時間及成本效率的試劑及/或化學中間體。

【發明內容】

[0004]

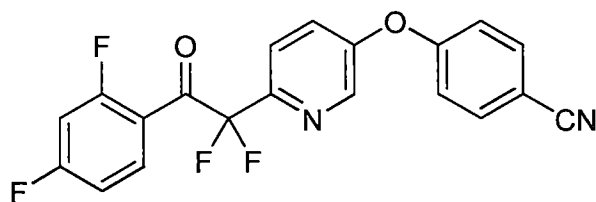
本文提供化合物 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羥基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈(I) 以及其製備方法。在一實施例中，本文提供了一種製備式 I 化合物之方法。



(I)

[0005]

該方法包括將式 II 化合物與鹵化三烷基硫鎊 (trialkylsulfoxonium halide)、鹼及 1*H*-1,2,4-三唑接觸。



(II)

[0006]

術語「鹵素」或「鹵基」係指一或複數個鹵素原子，定義為 F、Cl、Br 及 I。術語「羥基」係指 -OH 取代基。

[0007]

術語「有機金屬」係指含有金屬之有機化合物，尤其是其中金屬原子直接鍵結至碳原子之化合物。

[0008]

室溫(room temperature; RT)在本文中定義為約 20°C 至約 25°C。

[0009]

在整篇揭示內容中，提及式 I 化合物亦視為包括光學異構體(isomer)及鹽。具體言之，當式 I 化合物含有掌性碳時，應當理解該種化合物包括其光學異構體及外消旋體。示例性鹽可包括：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽及其類似物。

[0010]

在此文件中揭示之某些化合物可以一或複數種異構體形式存在。熟習此項技術者應當理解一種異構體可比其他的異構體更有活性。為清楚起見，本揭示內容中所揭示之結構僅以一種幾何形式繪出，但旨在表示分子之所有幾何及互變異構形式。

[0011]

上述實施例僅欲作為例示性的，且彼等熟習此項技術者將認識到或將能確定僅使用常規實驗、特定方法、材料及程序之許多等效者即可完成。所有這類等效者均被視為在本發明之範疇內且由隨附申請專利範圍所涵蓋。

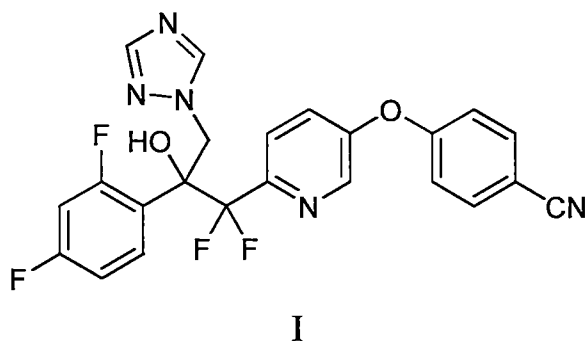
【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

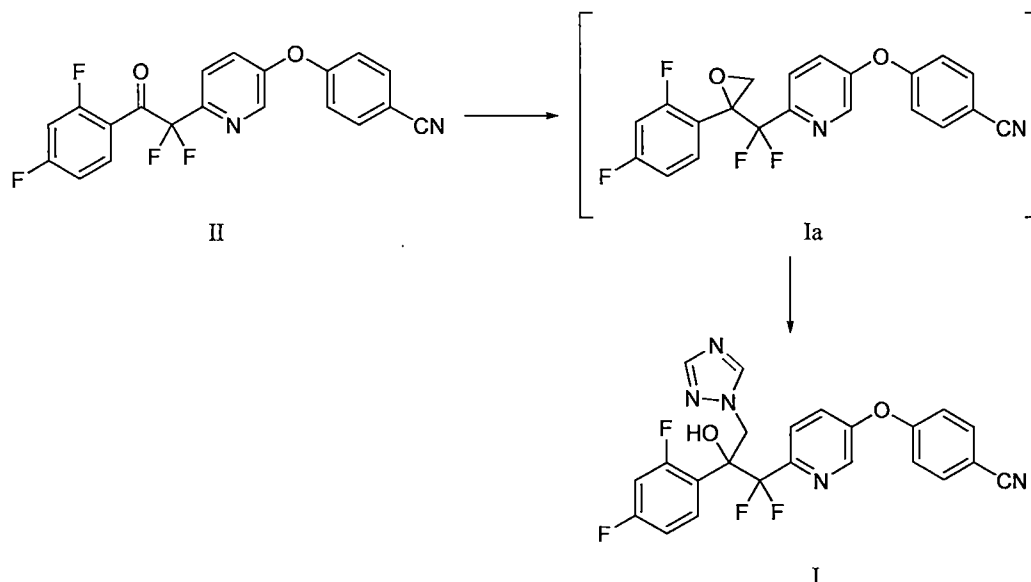
[0012]

本文提供了 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羥基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈(I)，並且可如實例 1 中所示由 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈(II)來製備。



[0013]

實例 1：製備 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羥基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈(I)



[0014]

方法A：在低於5°C下將碳酸鉀(32.6 g，236 mmol)饋

入碘化三甲基硫鎊 (trimethylsulfoxonium iodide) (26.5 g, 118 mmol) 於 *N*-甲基-2-吡咯啉酮 (*N*-methyl-2-pyrrolidone; NMP) (190 mL) 中的懸浮液中，並且在 20°C 下攪拌反應 2 h 以得到白色懸浮液。一次性添加 4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氧基)苜腓(II) (38 g, 94 mmol)，並且在 N₂ 下，在 35°C 下攪拌反應 18 h，此時高效液相層析 (high-performance liquid chromatography; HPLC) 分析指示起始物料經充分轉化為環氧化物中間體 (Ia)。添加 1*H*-1,2,4-三唑 (8.56 g, 123 mmol)，並且在 60°C 下攪拌反應 18 h，此時 HPLC 分析顯示剩餘約 10% 環氧化物中間體 (Ia)。在 80°C 下進一步攪拌反應 1 h，此時，HPLC 分析指示反應完成。使混合物冷卻至 20°C 並且傾入冰水 (1200 mL) 中。將所得懸浮液過濾，並且將固體溶於二氯甲烷 (dichloromethane; DCM) (1200 mL) 中。將溶液用鹽水 (2×300 mL) 洗滌並將有機層濃縮至約 200 mL。將所得溶液藉由使用乙酸乙酯 (EtOAc)/己烷作為溶離劑之管柱層析 (750 g 矽石) 純化以得到呈淡黃色發泡體之所要產物 (39.2 g, 85% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.81 - 6.68 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 1H); ESIMS *m/z* 470.0 ([M+H]⁺)。

[0015]

方法B：向100mL、3頸圓底燒瓶中饋入碘化三甲基硫鎊(0.356 g, 1.618 mmol)及NMP (5 mL)。在低於25°C下添加第三丁醇鈉(NaOt-Bu) (0.143 g, 1.488 mmol)，並且在20°C下攪拌反應1 h。將反應冷卻至低於-15°C並且添加4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氧基)苜腓(II) (0.5 g, 1.294 mmol)。將反應在低於-10°C下攪拌1 h，此後HPLC分析指示起始物料經充分轉化為環氧化物中間體(Ia)。添加1*H*-1,2,4-三唑(0.103 g, 1.488 mmol)及NaOt-Bu (0.143 g, 1.488 mmol)，並且將反應在40°C下加熱6 h。將反應冷卻至20°C並且添加水(20 mL)。將混合物用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將有機層濃縮至乾燥並且藉由管柱層析(40 g矽石, 0-60% EtOAc/己烷, 經5管柱體積, 保持5個體積)純化。濃縮含有純產物之溶離份以得到無色油狀物(400 mg, 66%產率)。分析數據與先前獲得之樣品的分析數據一致。

[0016]

方法C：向100mL、3頸圓底燒瓶中饋入溴化三甲基硫鎊(trimethylsulfoxonium bromide) (0.560 g, 3.24 mmol)及NMP (5 mL)。在低於25°C下添加K₂CO₃ (1.073 g, 7.77 mmol)，並且在20°C下攪拌反應1 h。添加4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氧基)苜腓(II) (1.0 g, 2.59 mmol)，並且在20°C下攪拌反應18 h，之後HPLC分析指示反應未完成。將其於35°C下進一步攪拌4

h，之後HPLC分析指示起始物料經消耗。添加1*H*-1,2,4-三唑(0.215, 3.11 mmol)，並且在20°C下攪拌反應18 h，此時HPLC分析指示反應未完成。將其在35°C下進一步加熱4 h，並且冷卻至20°C。添加水(20 mL)，並且攪拌反應混合物30 min以得到黏性沉澱，藉由傾析掉溶劑將其分離。將粗產物藉由管柱層析(40 g矽石，0-50% EtOAc/己烷，經10 min，保持15 min)純化。濃縮含有純產物之溶離份以得到白色發泡體(0.89 g，73%產率)。分析數據與先前獲得之樣品的分析數據一致。

[0017]

方法D：向100mL、3頸圓底燒瓶中饋入氯化三甲基硫鎊(trimethylsulfoxonium chloride) (0.832 g，6.48 mmol)及NMP (10 mL)。在低於25°C下添加K₂CO₃ (2.146 g，15.554 mmol)，並且在20°C下攪拌反應1 h。添加4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈(II) (2.0 g，5.18 mmol)，並且在20°C下攪拌反應18 h，之後HPLC分析指示起始物料經充分消耗。添加1*H*-1,2,4-三唑(0.43 g，6.11 mmol)，並且在20°C下攪拌反應18 h，此時HPLC分析指示反應完成。添加水(25 mL)，並且攪拌反應混合物30 min以得到黏性沉澱，藉由傾析掉溶劑將其分離。將粗產物藉由管柱層析(80 g矽石，0-50% EtOAc/己烷，經10 min，保持15 min)純化。濃縮含有純產物之溶離份以得到白色發泡體(1.5 g，62%產率)。分析數據與先前獲得之樣品的分析數據一致。

[0018]

方法E：向夾套設定在25°C下之250 mL夾套反應器中
添加溴化三甲基硫鎊(6.16 g, 35.6 mmol)、碳酸鉀(11.18
g, 81 mmol)及DMSO (37.5 mL)。將漿料攪拌30 min，接
著添加4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-氧代乙基)吡
啶-3-基)氧基)苜睛(II) (12.5 g, 32.4 mmol)並且將夾套加
熱至55°C。1 h之後，添加1*H*-1,2,4-三唑(2.458 g, 35.6 mmol)
並且在55°C下攪拌混合物5 h。使夾套降至25°C並且添加
125 mL甲基第三丁基醚(methyl tert-butyl ether; MTBE)至
反應中，隨後添加125 mL水。劇烈地攪拌混合物30 min，
接著使其沉降。移除水層並且將125 mL水添加至有機層
中並且將兩者混合15 min。添加25 mL MTBE及10 mL飽和
鹽水並且將各層混合2分鐘，隨後使其沉降。將水層自反
應器中移除。反應器配備有蒸餾頭並且夾套設定為65°C。
將82 g溶劑塔頂常壓蒸餾(約115 mL)，接著添加甲醇(53
g, 約70 mL)。繼續蒸餾直至塔頂溫度為65°C並且總共130
g溶劑已經塔頂蒸餾(約110 g MTBE及約20 g MeOH; 33 g
甲醇殘留在反應器中)。將夾套冷卻至60°C並且逐滴添加
水(3.4 g)。隨後將混合物用化合物I接種。緩慢添加額外
的水(3.2 g)，造成更多固體沉澱。將漿料經4 h冷卻至
20°C。在20°C下攪拌1 h之後，將固體藉由過濾分離並且
用母液洗滌反應容器以清除出固體。將固體用2:1 甲醇/
水w/w (2 × 10 mL)洗滌。將固體風乾至恆重，得到呈棕褐
色固體之4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羥基

-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈(I) (10.08 g, 20.40 mmol, 63.0%產率)。分析數據與先前獲得之樣品的分析數據一致。

[0019]

方法F：向夾套設定在25°C下之250 mL夾套反應器中添加溴化三甲基硫鎘(6.16 g, 35.6 mmol)、碳酸鉀(11.18 g, 81 mmol)、四氫呋喃(tetrahydrofuran; THF) (62.6 mL)及水(12.51 mL)。將漿料在25°C下攪拌15 min，接著添加4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-氧代乙基)吡啶-3-基)氧基)苄腈(II) (12.5 g, 32.4 mmol)並且將混合物在60°C下攪拌隔夜。將夾套冷卻至25°C，添加水(37.5 mL)並且混合各層5 min。將水層自反應器中移除。在85°C下的夾套下常壓蒸餾有機層。塔頂蒸餾掉40 mL之後，添加37.5 mL二甲基亞砜(dimethyl sulfoxide; DMSO)。繼續蒸餾，僅有5 mL多的溶劑來到塔頂。將夾套冷卻至55°C，在反應混合物中留下約20 mL THF。添加碳酸鉀(11.18 g, 81 mmol)，接著添加1H-1,2,4-三唑(2.458 g, 35.6 mmol)。將反應在55°C下攪拌5 h，接著添加MTBE (125 mL)及水(125 mL)並且混合15 min。分離各層。將有機層用125 mL水與20 mL鹽水之混合物洗滌。將留在夾套反應器中之有機層常壓蒸餾。67 g溶劑塔頂蒸餾之後，添加55.7 g甲醇並且繼續蒸餾直至多於47 g的溶劑來到塔頂。將深棕色溶液冷卻至60°C，接著緩慢添加3.02 g水，並且接種混合物。添加額外的8.5 g水，得到約3:1 甲醇/水w/w。將混合物經2 h

冷卻至20°C並且將漿料保持在20°C下隔夜。將所形成之固體藉由過濾分離，用母液洗滌反應器。將固體用3:1 甲醇/水w/w (20 g)洗滌並且風乾至恆重，得到呈棕褐色固體之4-((6-(2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羥基-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡啶-3-基)氧基)苜腓(I) (11.62 g, 24.76 mmol, 77 %產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 7.13 (ddd, *J* = 12.0, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (td, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102.83 (td, *J* = 22.5, 21.9, 9.2 Hz), -107.66 (dd, *J* = 21.7, 13.5 Hz), -110.46 (d, *J* = 9.4 Hz)。ESIMS *m/z* 470.2 [(M+H)⁺]。

[0020]

本文所述之製程可在約-20°C至約 100°C，或約 20°C至約 80°C範圍內之溫度下進行。

[0021]

可使用於本文所述之製程中的溶劑可包括以下中的至少一者：二甲基亞砜(DMSO)、二甲基甲醯胺(dimethylformamide; DMF)、四氫呋喃(THF)、環丁砜、水、及*N*-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)。

[0022]

可用於本文所述之製程中的鹼可包括金屬碳酸鹽，諸

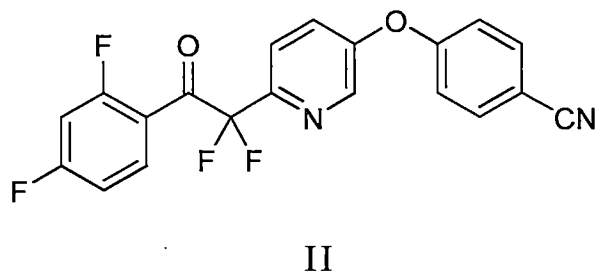
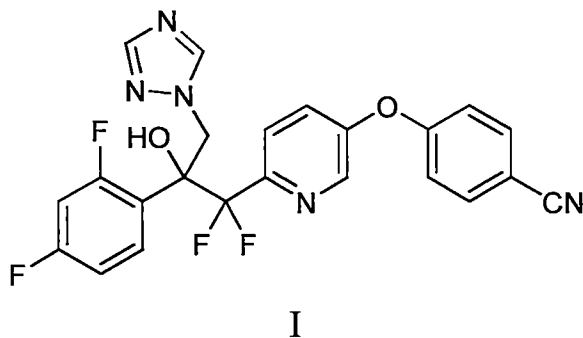
如碳酸鉀及碳酸鈉；金屬醇鹽，諸如第三丁醇鉀；或金屬碳酸氫鹽，諸如碳酸氫鈉及碳酸氫鉀。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種製備式 I 化合物之方法，包括將式 II 化合物與鹵化三烷基硫鎊、鹼及 1*H*-1,2,4-三唑接觸之步驟：



2. 如請求項 1 所記載之製備式 I 化合物之方法，其中前述鹵化三烷基硫鎊為以下中之一者：碘化三甲基硫鎊、溴化三甲基硫鎊及氯化三甲基硫鎊。
3. 如請求項 1 所記載之製備式 I 化合物之方法，其中前述鹼可選自包括以下之群：金屬碳酸鹽、金屬醇鹽及金屬碳酸氫鹽。
4. 如請求項 1 所記載之製備式 I 化合物之方法，其中前述鹼可為碳酸鉀與第三丁醇鈉中之一者。
5. 如請求項 1 所記載之製備式 I 化合物之方法，進一步包含溶劑之使用，前述溶劑選自包括以下之群：二甲基亞砷、二甲基甲醯胺、環丁砷、四氫呋喃、水、

N-甲基-2-吡咯啉酮、及其混合物。

6. 如請求項 1 所記載之製備式 I 化合物之方法，進一步包含溶劑之使用，前述溶劑選自包括以下之群：四氫呋喃、水、二甲基亞砜、及其混合物。
7. 如請求項 1 所記載之製備式 I 化合物之方法，其中前述接觸在約 -20°C 至約 100°C 下進行。
8. 如請求項 1 所記載之製備式 I 化合物之方法，其中前述接觸在約 20°C 至約 80°C 下進行。