



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105073739 B

(45)授权公告日 2017.10.24

(21)申请号 201480009452.4

(22)申请日 2014.02.27

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105073739 A

(43)申请公布日 2015.11.18

(30)优先权数据
61/770,031 2013.02.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.08.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/019039 2014.02.27

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/134313 EN 2014.09.04

(73)专利权人 阵列生物制药公司
地址 美国科罗拉多州

(72)发明人 T.C.伊里 B.P.哈彻

D.朱恩格斯特 S.R.斯潘塞
P.J.施滕格尔 D.J.沃森

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 曹立莉

(51)Int.Cl.
C07D 403/12(2006.01)
C07D 231/56(2006.01)
A61K 31/416(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2007/089646 A1,2007.08.09,
WO 2007/089646 A1,2007.08.09,
US 2010/0022529 A1,2010.01.28,

审查员 吴峥

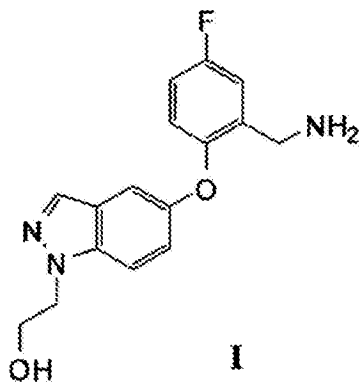
权利要求书4页 说明书27页

(54)发明名称

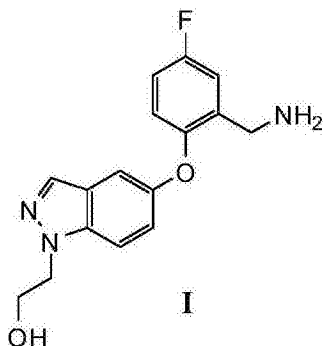
用于制备吡唑衍生物的中间体及其制备方法

(57)摘要

本文提供了用于制备式(I)的化合物的新颖方法、所述化合物作为中间体在用于合成吡唑衍生物的新颖方法中的用途以及由本文所描述的方法制备的吡唑中间体和衍生物。

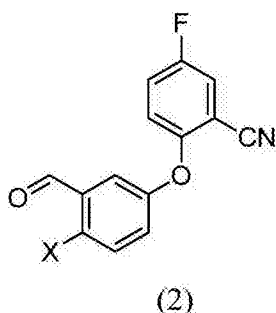


1. 一种用于制备式I的化合物的方法

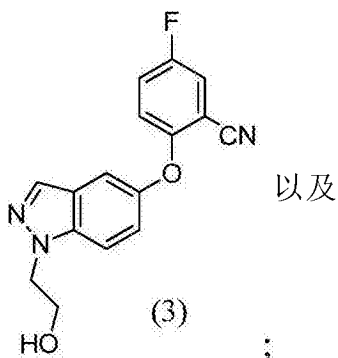


所述方法包括：

(a) 使式 (2) 的化合物



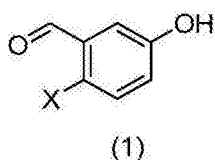
其中X为Br或I；与2-胍基乙醇在碱和铜催化剂存在下反应，得到式 (3) 的化合物



(b) 通过在氨水和氢气存在下用雷尼镍催化剂处理化合物 (3)，将化合物 (3) 的腈基还原，得到所述式I的化合物。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中所述式 (2) 的化合物是通过以下方法制备，所述方法包括：

(a1) 使式 (1) 的化合物



其中X是Br或I；与2,5-二氟苯甲腈在碱存在下反应，得到所述式 (2) 的化合物。

3. 根据权利要求2所述的方法，其中使用约两当量的2,5-二氟苯甲腈，其中“约”用于调整所述值上下变化20%的数值。

4. 根据权利要求2或3所述的方法，其中步骤 (a1) 中的所述碱是碱金属碳酸盐、碱金属

氢化物或碱金属碳酸氢盐。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中使用约1.05至约1.2当量的2-胍基乙醇, 其中“约”用于调整所述值上下变化20%的数值。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法, 其中步骤(a)中的碱是碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐、碱金属氢化物、碱金属醇盐或碱金属氢氧化物。

7. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述铜催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 、 CuI 、 CuO 、 CuBr_2 、 CuCO_3 、 CuCl 或 Cu_2O 。

8. 根据权利要求7所述的方法, 其中所述铜催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

9. 根据权利要求1、7或8所述的方法, 其中所述反应是在不存在二胺配位体情况下进行。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法, 其中使用约0.20至0.25当量的所述铜催化剂, 其中“约”用于调整所述值上下变化20%的数值。

11. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述雷尼镍催化剂是Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703。

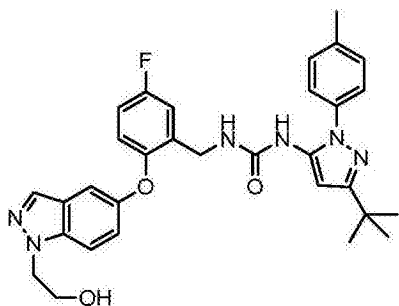
12. 根据权利要求11所述的方法, 其中通过HPLC测定, 所述产物含有低于0.10a%的杂质(2,2'-(5,5'-(((氮烷二基双(亚甲基))双(4-氟-2,1-亚苯基))双(氧基))双(1H-吡唑-5,1-二基))二乙醇)。

13. 根据权利要求11所述的方法, 其中通过HPLC测定, 所述产物含有低于0.10a%的杂质2,2'-(5,5'-(((1,2-二氨基乙烷-1,2-二基)双(4-氟-2,1-亚苯基))双(氧基))双(1H-吡唑-5,1-二基))二乙醇)。

14. 根据权利要求11所述的方法, 其中通过HPLC测定, 所述产物含有低于0.10a%的杂质2-(5-(2-(氨基)苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇)。

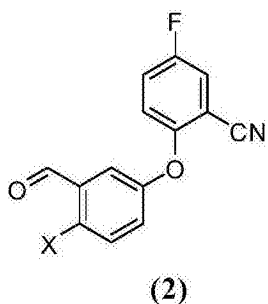
15. 根据权利要求11所述的方法, 其中通过HPLC测定, 所述产物含有低于0.10a%的杂质2-(5-(4-氟-2-(羟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇)。

16. 一种用于制备具有下式的化合物(A)的方法

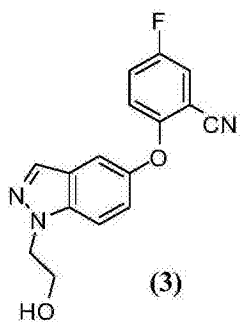


所述方法包括:

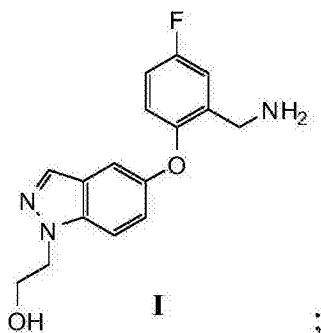
(a) 使式(2)的化合物



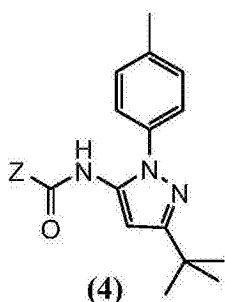
其中X为Br或I；与2-胍基乙醇在碱和铜催化剂存在下反应，得到式(3)的化合物



(b) 通过在氨水和氢气存在下用雷尼镍催化剂处理化合物(3)，将化合物(3)的腈基还原，得到式I的化合物



(c) 使所述式I的化合物与式(4)的化合物偶合

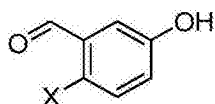


其中Z表示离去基团；得到所述化合物(A)；以及

(d) 任选地用HCl处理步骤(d)的产物，分离出呈单盐酸盐形式的化合物(A)。

17. 根据权利要求16所述的方法，其中所述式(2)的化合物是通过以下方法制备，所述方法包括：

(a1) 使式(1)的化合物



(1)

其中X是Br或I；与2,5-二氟苯甲腈在碱存在下反应,得到所述式(2)的化合物。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中使用约两当量的2,5-二氟苯甲腈,其中“约”用于调整所述值上下变化20%的数值。

19. 根据权利要求17或18所述的方法,其中步骤(a1)中的所述碱是碱金属碳酸盐、碱金属氢化物或碱金属碳酸氢盐。

20. 根据权利要求16至19中任一项所述的方法,其中使用约1.05至约1.2当量的2-胍基乙醇,其中“约”用于调整所述值上下变化20%的数值。

21. 根据权利要求16至20中任一项所述的方法,其中步骤(a)中的碱是碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐、碱金属氢化物、碱金属醇盐或碱金属氢氧化物。

22. 根据权利要求16所述的方法,其中所述铜催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 、 CuI 、 CuO 、 CuBr_2 、 CuCO_3 、 CuCl 或 Cu_2O 。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述铜催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

24. 根据权利要求16、22或23所述的方法,其中步骤(a)是在不存在二胺配位体情况下进行。

25. 根据权利要求16至24中任一项所述的方法,其中使用约0.20至0.25当量的所述铜催化剂,其中“约”用于调整所述值上下变化20%的数值。

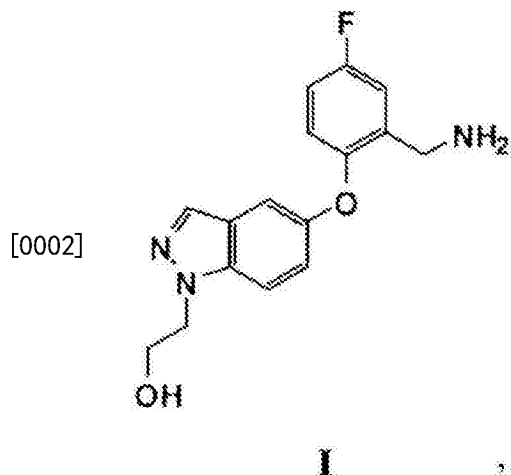
26. 根据权利要求16所述的方法,其中所述雷尼镍催化剂是Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703。

27. 根据权利要求16至26中任一项所述的方法,其中由Z表示的离去基团是卤代(1-6C)烷氧基、烯氧基或芳氧基,其中所述芳基部分任选地被一个或多个独立地选自F、Cl、Br及 NO_2 的基团取代。

用于制备吡唑衍生物的中间体及其制备方法

发明领域

[0001] 本发明涉及用于制备式I的化合物的新颖方法



[0003] 所述化合物作为中间体在合成吡唑衍生物的新颖方法中的用途,以及由本文所描述的方法制备的吡唑中间体和衍生物。

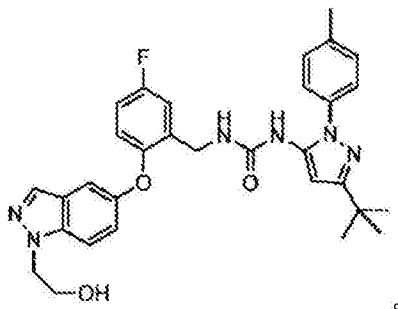
[0004] 现有技术描述

[0005] WO 2004/078116和WO 2007/089646中已经描述了吡唑衍生物。这些化合物对于p38 MAPK蛋白质激酶具有抑制活性,并因此可用于治疗激酶介导的疾病,包括增生性疾病(如骨髓增生异常综合症)、炎症性疾病、自体免疫性疾病、破坏性骨病、感染性疾病、病毒性疾病、纤维化疾病以及神经退化性疾病。

[0006] 具体而言,1-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(5-氟-2-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基氧基)苯甲基)脲(下文中称为“化合物A”)是一种已知的有效p38 MAPK和Tie2蛋白质激酶抑制剂,并且可用于治疗哺乳动物的过度增生性疾病,特别是癌症。例如,在最近公开的1期人体临床试验中,通过骨髓增生异常综合症(MDS)患者的血液症状改善(嗜中性粒细胞、血小板和/或红细胞增加)所度量,化合物A展现出临床活性。在此1期剂量递增/扩展研究(N=45)中,化合物A作为单一药剂在患有国际预后评分系统(International Prognostic Scoring System,IPSS)低危或中危-1风险MDS的患者以及用批准的疗法(包括低甲基化药剂和来那度胺(lenalidomide))治疗失败的患者中展现出临床活性。在接受每日1200mg的最高剂量药物的患者中关于血液症状改善(hematologic improvement,HI)观察到38%的反应率(n=16)。在这一剂量下,化合物A在67%的反应者中展现出多向HI,使超过一种血细胞减少情况改善:嗜中性白血球减少、血小板减少和/或贫血。所有患者中有30%展现出HI,并且大体上随着总每日剂量从400mg增加到1200mg而增加(参见例如,R.Komrokji等人,“Phase 1 Dose-Escalation/Expansion Study of the p38/Tie2 Inhibitor ARRY-614 in Patients with IPSS Low/Int-1 Risk Myelodysplastic Syndromes”,2011年美国血液学会年会(2011 Annual Meeting of the American Society of Hematology),2011年12月11日;也见于:<http://www.arraybiopharma.com/documents/Publication>)。

[0007] 化合物A具有以下一般结构：

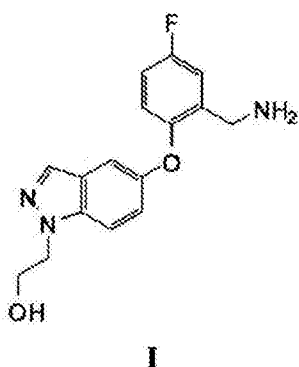
[0008]



[0009] 化合物A及其制备方法公开于PCT公布号W0 2007/089646中。其中描述的制造方法尽管是适合的,但被认为不利于工业生产。

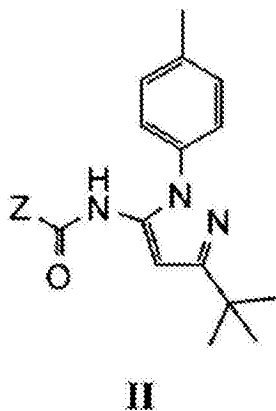
[0010] 化合物A合成中的一个关键步骤是脲键的形成。例如,如W0 2007/089646中所报导,化合物A可以通过使式I的关键中间体

[0011]



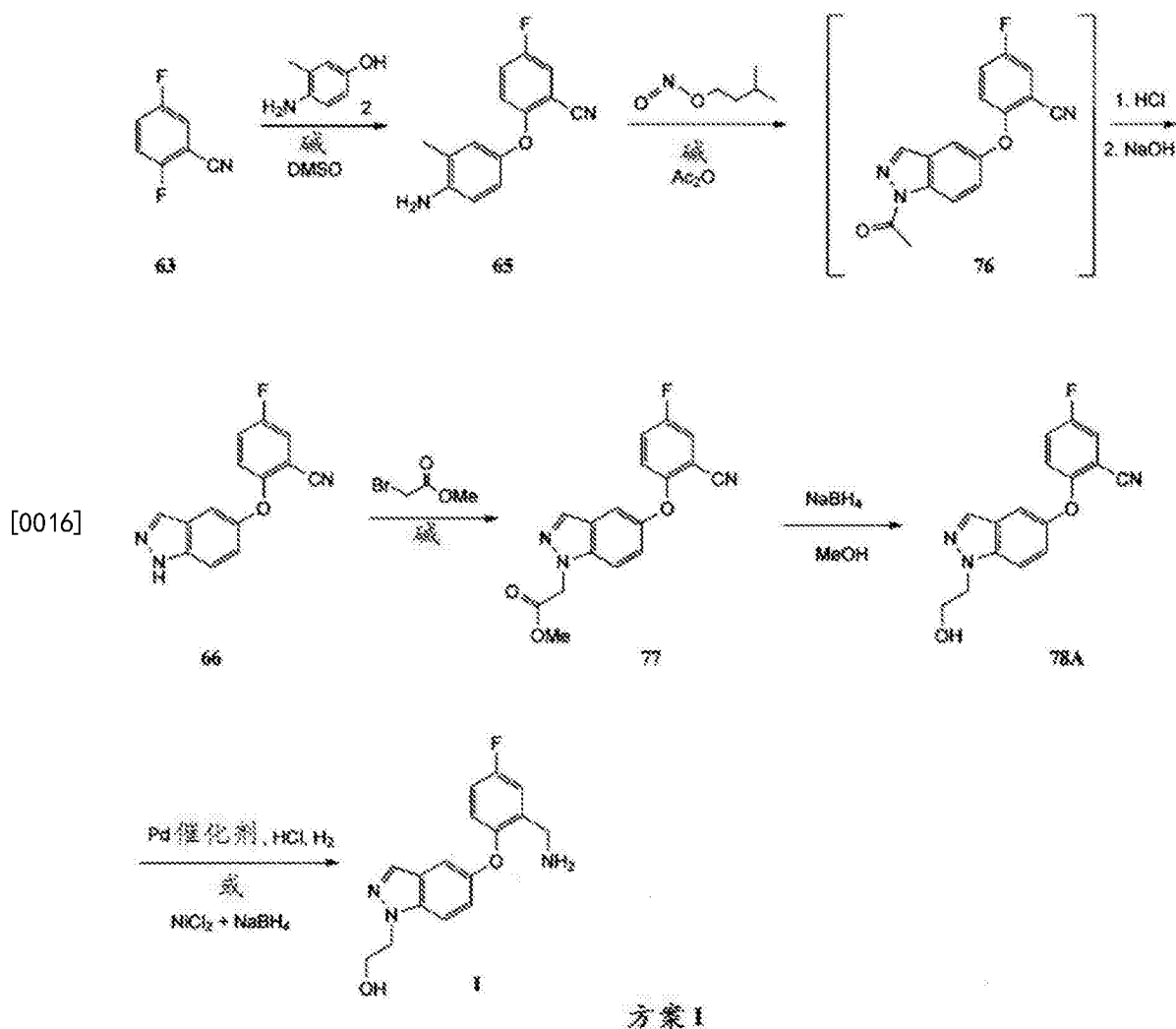
[0012] 与式II的化合物反应来制备：

[0013]



[0014] 其中Z表示离去基团。

[0015] W0 2007/089646中所报导的制备中间体I的方法涉及一种包括七个步骤的方法,如方案1中所示。



[0017] 方案1中所示的路径不仅步骤数量较多,而且还包括许多在以制造规模进行时会带来危险的化学转化,和/或制造出最终活性药物成分(API)中不可接受的含量的副产物。例如,方案1中所示的方法包括了使用亚硝酸异戊酯将中间体65转化成中间体76,这一转化的进行会经历有可能爆炸并且有毒的亚硝基中间体。方案1中所示方法的另一个缺点是在化合物66烷基化得到化合物77的过程中形成了N2取代的吡唑副产物(未示出),该化合物也是大规模生产所不希望的。

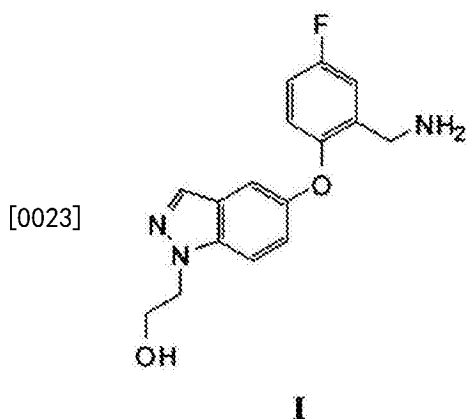
[0018] 方案1中所示的方法的又一个缺点是在由中间体77制备中间体78A的还原步骤中使用了硼氢化钠,这需要额外的纯化步骤来去除硼残余物,而这是大规模生产所不希望的。

[0019] 由于化合物A具有高效力,尤其是作为p38/Tie2抑制剂的高效力,使得需要改进的制造这一化合物的方法。具体而言,需要提供满足以下一个或多个标准的方法:当与已知方法相比较时,可放大、更安全;更简单;更高产率以及更经济。

[0020] 发明概述

[0021] 本发明涉及用于制备化合物A并且适于小规模或大规模制造的改进的方法、可用于制备化合物A的新颖中间体以及用于制备所述中间体的新颖方法。

[0022] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于制备式I的中间体的改进方法



[0024] 所述中间体可用于制备化合物A。

[0025] 本文提供的用于制备式I的中间体的方法相对于WO 2007/089646中所报导的方法至少具有以下优点：

[0026] (1) 本文提供的方法以更少的步骤提供中间体I，因此降低了劳力和试剂成本，减少了废物量并且增加了生产量；

[0027] (2) 本文提供的用于制备中间体I的方法避免了有毒并且有可能爆炸的亚硝基中间体的形成；以及

[0028] (3) 在本文提供的用于制备中间体I的方法中产生更少的不想要的副产物，由此减少了所需纯化步骤的数量。

[0029] 因此，本文提供的用于制备中间体I的方法比已知合成路径更高效并且更适于大规模制造。

[0030] 本文还提供了一种由本文所描述的方法制备的式I的中间体。

[0031] 本文还提供了用于合成化合物A的新颖方法。

[0032] 本文还提供了由本文所描述的方法制备的化合物A。

[0033] 发明详述

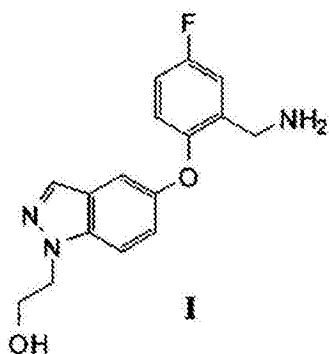
[0034] 术语“约”在本文中用于指近似地、在……左右、粗略地或大约。当术语“约”结合数字范围使用时，其通过扩展所陈述的数值的上下边界来调整该范围。一般来说，术语“约”在本文中用于调整所述值上下变化20%的数值。

[0035] 如本文中所使用，关于变量的数字范围的陈述拟表示，本发明可以用等于该范围内的任何值的变量实施。因此，对于本身不连续的变量来说，该变量可以等于数字范围的任一整数，包括该范围的终点在内。同样，对于本身连续的变量来说，该变量可以等于数字范围的任一实数值，包括该范围的终点在内。例如，被描述为具有介于0与2之间的值的变量可以是0、1或2（对于本身不连续的变量），并且可以是0.0、0.1、0.01、0.001或任何其它实数值（对于本身连续的变量）。

[0036] 如本文中所使用，术语“a%”或“面积%”是指HPLC色谱图中一个或多个峰的面积与HPLC色谱图中所有峰的总面积的比较，以总面积的百分比表示。

[0037] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于制备式I的化合物的方法

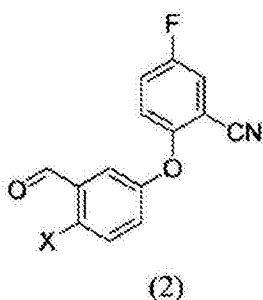
[0038]



[0039] 所述方法包括:

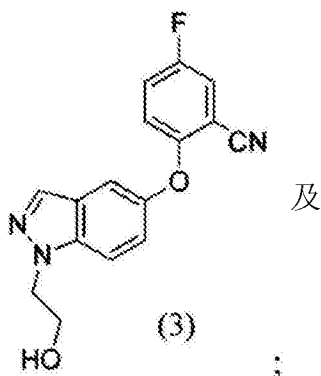
[0040] (a) 使式 (2) 的化合物

[0041]



[0042] 其中X是Br或I;与2-胍基乙醇在碱和过渡金属催化剂存在下反应,得到式 (3) 的化合物

[0043]



及

;

[0044] (b) 将化合物 (3) 的腈基还原,得到所述式I的化合物。

[0045] 在步骤 (a) 的一个实施方案中,使用了略微过量的2-胍基乙醇。例如,在一个实施方案中,使用了约1.05至约1.2当量的2-胍基乙醇。在一个实施方案中,使用了约1.2当量的2-胍基乙醇。

[0046] 步骤 (a) 是在适合碱存在下进行的。适合碱的实例有碱金属碳酸盐、磷酸盐、氢化物、醇盐、碳酸氢盐或氢氧化物。实例包括碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾、氢化钠、氢化钾、叔丁醇钾、碳酸氢钠以及氢氧化钠。在一个实施方案中,步骤 (a) 中使用的碱是碱金属碳酸盐或碱金属磷酸盐。在一个实施方案中,步骤 (a) 使用的碱是碳酸钾。在一个实施方案中,步骤 (a) 利用了约1.0至约3.0当量的适合碱。在一个实施方案中,步骤 (a) 利用了约两当量的碱。

[0047] 步骤 (a) 可以在任何适合溶剂或溶剂系统中进行。适合步骤 (a) 的溶剂包括极性溶剂、非质子溶剂以及极性、非质子溶剂。

[0048] 在一个实施方案中,溶剂是极性溶剂。实例包括DMF、二甲基乙酰胺(DMA)、2,3,4,5-四氢噻吩-1,1-二氧化物(噻吩烷(Sulfolane))、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、THF、乙二醇二甲基醚(DME)、DMSO、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、叔丁醇以及2-甲氧基乙醚。

[0049] 在一个实施方案中,溶剂是非质子溶剂。实例包括乙腈、甲苯、DMF、DMA、噻吩烷、NMP、二甘醇二甲醚、THF以及DMSO。

[0050] 在一个实施方案中,溶剂是极性、非质子溶剂。实例包括DMF、DMA、噻吩烷、NMP、乙腈、二甘醇二甲醚、DMSO以及THF。

[0051] 在一个实施方案中,步骤(a)中使用的溶剂是DMSO、NMP、DMA或DMF。

[0052] 在一个实施方案中,步骤(a)是在高温下,例如在介于约80℃至约140℃之间进行的。在一个实施方案中,反应是在约100℃至约120℃的温度下进行的。

[0053] 步骤(a)是在适合过渡金属催化剂存在下进行的。在一个实施方案中,使用了约0.05到1当量的过渡金属催化剂。在一个实施方案中,使用了约0.20至0.25当量的过渡金属催化剂。

[0054] 一般来说,催化剂可以由任何过渡金属,例如选自周期表第3-12族之一或选自镧系金属的金属制备。在一个实施方案中,过渡金属是来自周期表第5-12族。在一个实施方案中,过渡金属是来自周期表第7-11族。在一个实施方案中,过渡金属催化剂是由选自铜、铂、钯、铁、镍、钨或铑的金属制备。

[0055] 在一个实施方案中,过渡金属催化剂是适合的铜催化剂,即,适合的铜(I)和/或铜(II)催化剂。实例包括 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 、 CuI 、 CuO 、 CuBr_2 、 CuCO_3 、 CuCl 以及 Cu_2O 。在一个实施方案中,步骤(a)利用了介于约0.005与约0.20至0.25当量之间的量的铜催化剂。在步骤(a)的一个实施方案中,铜催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

[0056] 在一个实施方案中,当过渡金属催化剂是铜催化剂时,步骤(a)可以在铜催化剂和二胺配位体同时存在下进行。适合二胺配位体的实例包括反-1,2-双(甲基氨基)环己烷和N,N'-二甲基亚乙基-二胺。在一个实施方案中,步骤(a)是在 CuI 作为催化剂并且反-1,2-双(甲基氨基)环己烷作为配位体存在下进行的。在一个实施方案中,步骤(a)是在 CuI 或 CuO 作为催化剂并且N,N'-二甲基亚乙基-二胺作为配位体存在下进行的。

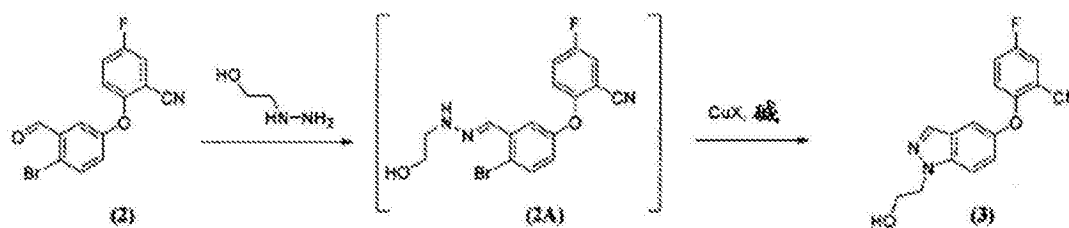
[0057] 在一个实施方案中,过渡金属催化剂是适合的可溶性钯催化剂。实例包括三(二亚苄基丙酮)二钯 $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ 、双(二亚苄基丙酮)钯 $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ 、乙酸钯以及 PdCl_2 。

[0058] 在某些实施方案中,钯过渡金属催化剂包括一种或更多种膦或氨基膦配位体。膦配位体可以是单齿膦配位体,如三甲基膦、三乙基膦、三丙基膦、三异丙基膦、三丁基膦、三环己基膦、亚磷酸三甲酯、亚磷酸三乙酯、亚磷酸三丙酯、亚磷酸三异丙酯、亚磷酸三丁酯或亚磷酸三环己酯;或双齿膦配位体,如2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP)、1,2-双(二甲基膦基)乙烷、1,2-双(二乙基膦基)乙烷、1,2-双(二丙基膦基)乙烷、1,2-双(二异丙基膦基)乙烷、1,2-双(二丁基膦基)乙烷、1,2-双(二环己基膦基)乙烷、1,3-双(二环己基膦基)丙烷、1,3-双(二异丙基膦基)丙烷、1,4-双(二异丙基膦基)-丁烷或2,4-双(二环己基膦基)戊烷。氨基膦可以是单齿的,例如每分子氨基膦将催化性金属原子仅供给路易斯碱性氮原子或路易斯碱性磷原子。或者,氨基膦可以是一种螯合性配位体,例如能够将催化性金属原子同时供给路易斯碱性氮原子和路易斯碱性磷原子。

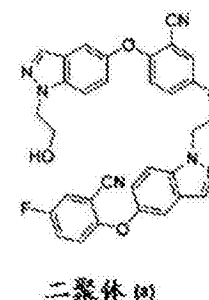
[0059] 在一个实施方案中,过渡金属催化剂是适合的镍催化剂。实例包括 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 、

$\text{NiCl}_2[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$ 、 $\text{Ni}(1,5\text{-环辛二烯})_2$ 、 $\text{Ni}(1,10\text{-菲罗啉})_2$ 、 $\text{Ni}(\text{dppf})_2$ 、 $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{NiCl}_2(1,10\text{-菲罗啉})$ 、雷尼镍(Raney nickel)等,其中“acac”表示乙酰丙酮化物,并且“dppf”表示[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]。

[0060] 方案2描绘了利用铜催化剂作为过渡金属催化剂在表A中所概述的各种反应条件下进行的化合物(3)的制备。方案2还描绘了脞中间体2A(即,2-(4-溴-3-((2-(2-羟乙基)脞基)甲基)苯氧基)-5-氟苯甲腈)和副产物“二聚体(a)”(即,2-((1-(2-(3-氰基-4-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯氧基)乙基)-1H-吡唑-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈),它们是在步骤(a)的粗反应混合物中鉴别。表A提供了在这些比较性实施例中所观察到的产物、中间体脞(2A)及杂质(二聚体a)的HPLC特征(面积%)。对于表A中概述的所有实施例,步骤(a)都是在120℃下进行的,但实施例13例外,它是在回流下进行的。



[0061]



方案 2

[0062] 表A

[0063]

实施例	Cu 催化剂	催化剂的当量数	配位体	K ₂ CO ₃ (当量)	溶剂	(3) HPLC ^a a%	(2A) HPLC ^b a%	二聚体(a) HPLC ^b a%
1	CuI	0.05	A ^c	2.0	NMP	81%	<1%	2%
2	CuI	0.05	B ^c	2.0	NMP	81%	3%	2%
3	CuI	0.05	无	2.0	NMP	84%	1%	3%
4	CuO	0.05	B ^c	2.0	NMP	68%	2%	2%
5	CuO	0.05	无	2.0	NMP	65%	1%	1%
6	CuO ^a	0.05	A ^c	2.0	NMP	82%	1%	<1%
7	CuO ^a	0.05	B ^c	2.0	NMP	84%	2%	<1%
8	CuO ^a	0.05	无	2.0	NMP	86%	2%	<1%
9	CuCl	0.02	无	2.0	NMP	75%	<1%	3%
10	CuI	0.05	无	2.0	NMP	72%	1%	10%
11	CuI	0.05	无	2.0	DMSO	78%	4%	<1%
12	CuI	0.05	无	2.0	甲苯	<5%	>90%	<1%
13	CuI	0.05	无	2.0	DMA	86%	1%	<1%
14	CuI	0.02	无	1.5	NMP	73%	4%	<1%
15	CuI	0.02	无	3.0	NMP	85%	1%	<1%
16	CuI	0.02	无	2.0	NMP	84%	2%	<1%
17	CuI	0.01	无	2.0	NMP	84%	<1%	2%
18	CuO ^a	0.005	无	2.0	DMA	88%	3%	<1%
19	CuO ^a	0.005	无	Cs ₂ CO ₃	DMA	76%	2%	6%
20	CuO ^a	0.005	无	K ₃ PO ₄	DMA	58%	2%	10%
21	CuBr ₂	0.21	无	2.0	DMA	88%	3%	<1%
22	CuO	0.20	无	2.0	DMA	91%	1%	0.3%
23	CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	0.12	无	2.0	DMA	95%	1%	<0.1%

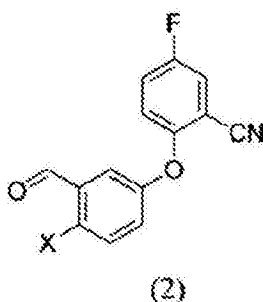
[0064] ^aCuO米粉[0065] ^b粗反应混合物中的HPLC a%[0066] ^c配位体A:反-1,2-双(甲基氨基)环己烷;配位体B:N,N'-二甲基亚乙基-二胺

[0067] 如表A中所示,相较于表A中所列的其它铜催化剂,利用CuCO₃·Cu(OH)₂作为铜催化剂的反应条件产生更高量的中间体(3)以及更少量的中间体(2A)和二聚体(a)。还观察到,利用CuCO₃·Cu(OH)₂作为铜催化剂的反应比使用其它铜催化剂的反应快约20%。

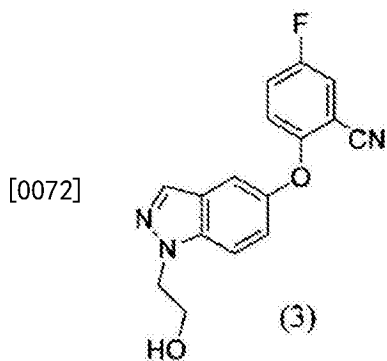
[0068] 同样如表A中所示,使用表A中的任何铜催化剂作为过渡金属催化剂不需要二胺配位体的存在。因此,在一个实施方案中,步骤(a)利用了铜催化剂,其中反应是在不存在二胺配位体的情况下进行的。在一个实施方案中,铜催化剂是CuCO₃·Cu(OH)₂、CuI、CuO、CuBr₂、CuCO₃、CuCl或Cu₂O。在一个实施方案中,铜催化剂是CuCO₃·Cu(OH)₂。

[0069] 因此,在一个实施方案中,步骤(a)包括使式(2)的化合物

[0070]



[0071] 其中X是Br或I;与2-胍基乙醇在催化量的 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 和碱存在下反应,得到式(3)的化合物



[0073] 在步骤(a)的一个实施方案中,使用了约0.1到0.3当量的 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。在步骤(a)的一个实施方案中,使用了约0.1到0.2当量的 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。在步骤(a)的一个实施方案中,使用了0.20至0.25当量的 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。在一个实施方案中,使用了约1.05到1.2当量的2-胍基乙醇。在一个实施方案中,碱是碱金属碳酸盐、磷酸盐、氢化物、醇盐、碳酸氢盐或氢氧化物。在一个实施方案中,碱是碳酸钾。

[0074] 本文描述的用于制备(3)的方法的另一优点在于,步骤(a)从基质(2)以一个步骤直接以区域选择性和化学选择性方式提供N1取代的中间体(3)。相比之下,WO 2007/089646的方法同时提供了N1和N2取代的衍生物(参见代表性实施例A),这不仅降低了所希望的N1取代的中间体(77)的产率,而且还需要额外的合成步骤和纯化来分离中间体(3)。

[0075] 步骤(b)

[0076] 在步骤(b)的一个实施方案中,化合物(3)的腈基在催化氢化条件下或在非催化氢化条件下被还原,得到式I的化合物。

[0077] 适于在催化氢化条件下还原腈基的试剂的实例包括但不限于,雷尼型催化剂(如雷尼镍催化剂(例如由Evonik Industries供应的Raney Ni-MC700和Raney Ni-MC703;以及雷尼钴催化剂)、钯催化剂(如 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 或碳载钯)以及硅载镍/甲酸。

[0078] 在步骤(b)的一个实施方案中,化合物(3)的腈基是在催化氢化条件下使用雷尼镍催化剂还原的。在一个实施方案中,雷尼镍催化剂是Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703。

[0079] 在步骤(b)的一个实施方案中,化合物(3)的腈基是在催化氢化条件下使用任何适合的钯催化剂(如 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 或碳载钯)还原的。当利用钯催化剂时,催化氢化是在酸性条件(如通过添加酸,例如HCl或乙酸)下或通过添加氨水进行的。

[0080] 步骤(b)中腈基的催化氢化可以在任何适合的溶剂或溶剂系统中进行。适合溶剂的实例包括醇类(例如甲醇、乙醇或异丙醇)、酯类(例如乙酸乙酯)或醚类(例如THF)。适合的溶剂系统包括适合溶剂的任何组合,如醇与THF的组合。

[0081] 在一个实施方案中,当使用催化氢化条件时,步骤(b)中的氢气压力是在约25至约200psi范围内,例如为40psi。催化氢化典型地是在介于20°C-100°C之间的温度下进行。

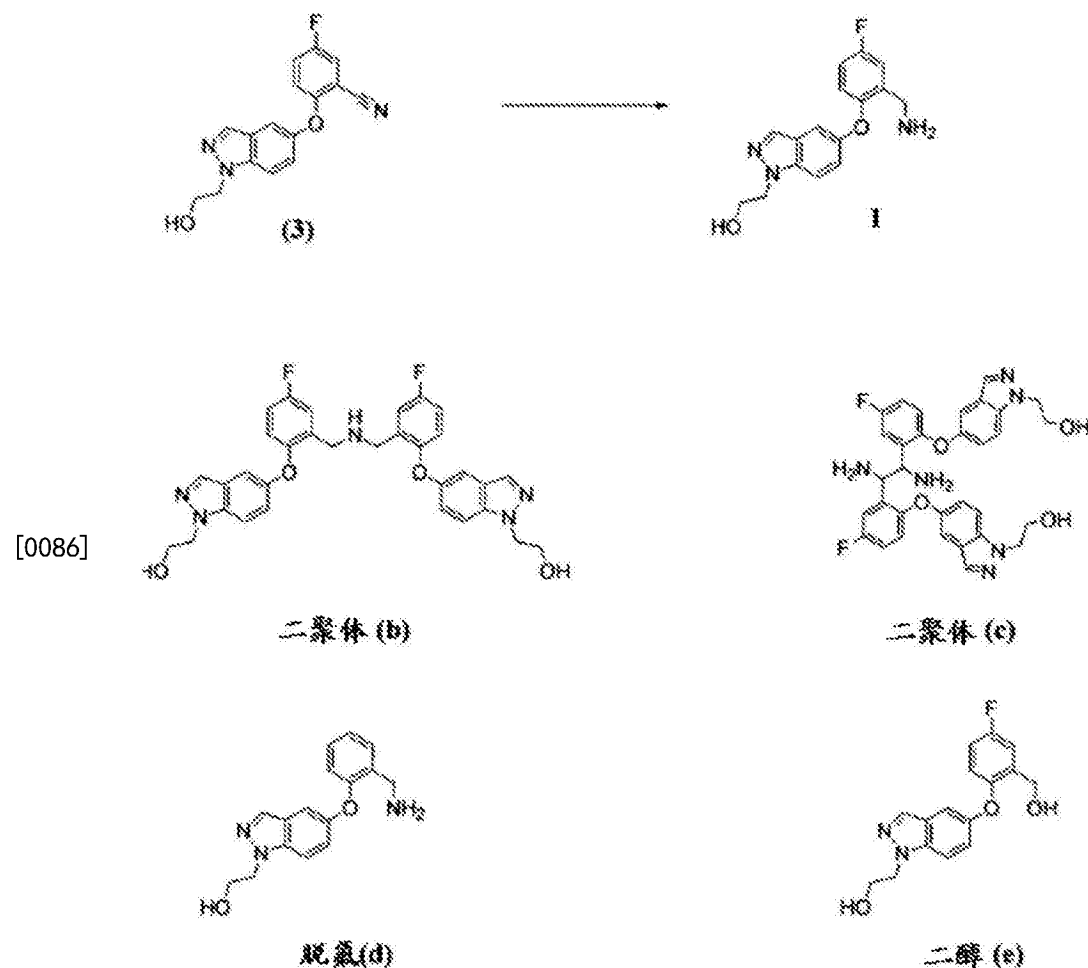
[0082] 适于在非催化氢化条件下还原腈基的试剂的实例包括但不限于,硼化镍、 NaBH_4 - BF_3 以及硼烷-二甲硫醚。

[0083] 在步骤(b)的一个实施方案中,使用硼化镍在适合有机溶剂(如醇)中还原腈基,得到式I的中间化合物。在一个实施方案中,硼化镍可以由过渡金属盐(如Ni(II)盐)和硼氢化

钠现场制备。例如,在一个实施方案中,硼化镍是由氯化镍(II)和硼氢化钠制备的。在一个实施方案中,反应是在如醇(例如甲醇、乙醇或异丙醇)等适合溶剂中进行的。在一个实施方案中,反应是在环境温度下进行的。

[0084] 在步骤(b)的一个实施方案中,化合物(3)的腈基是在催化氢化条件下,在氨水存在下使用约5%至20%的雷尼镍催化剂还原。在一个实施方案中,使用了约5%至约10%的雷尼镍催化剂。在一个实施方案中,雷尼镍催化剂是Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703。已发现,在腈还原步骤(b)中使用Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703作为催化剂具有优于硼化镍还原方法的若干优点。例如,使用Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703作为催化剂的催化氢化条件提供的式I的产率高于硼化镍还原条件,并且相较于硼化镍还原的60-70%的式I分离产率,其式I分离产率为75-85%。

[0085] 此外,相较于如方案3中所示在硼化镍还原条件下制造的副产物(b)、(c)、(d)及(e)的数量和含量(另参见代表性实施例B),当在催化氢化条件下使用Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703作为催化剂还原化合物(3)的腈基时,观察到更少的不想要的副产物。



方案 3

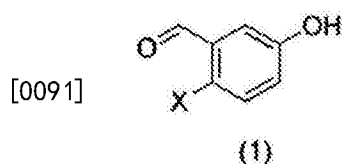
[0087] 例如,相较于在硼化镍还原条件下获得的粗产物的约2-5a%,在催化氢化条件下使用Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703作为催化剂,将二聚体(b) (2,2'-(5,5'-(((氮烷二基双(亚甲基))双(4-氟-2,1-亚苯基))双(氧基))双(1H-吡唑-5,1-二基))二乙醇)的形成

减少到低于0.1a% (HPLC)。另外,在硼化镍还原条件下获得的粗产物中观察到明显量(例如约0.22a%)的二聚体(c)杂质(2,2'-(5,5'-(((1,2-二氨基乙烷-1,2-二基)双(4-氟-2,1-亚苯基))双(氧基))双(1H-吡唑-5,1-二基)二乙醇)和脱氟杂质(d)(2-(5-(2-(氨基甲基)苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇)。相比之下,当在催化氢化条件下使用Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703作为催化剂还原腈基时,二聚体杂质(c)和脱氟杂质(d)的含量减少到低于0.10a%。此外,在催化氢化条件下使用Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703作为催化剂,未形成二醇杂质(e)(2-(5-(4-氟-2-(羟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇),而在硼化镍还原条件下获得的粗产物中得至约1-5%的二醇杂质(e)。控制化合物A合成过程中这些下游杂质的含量是所希望的。由于在催化氢化条件下使用Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703作为催化剂还原腈基时杂质含量很低,故这些反应条件无需进行如在使用硼化镍腈条件时所需的水性处理。这一改进使所述方法得到大幅简化,并且使废料流减到最少。

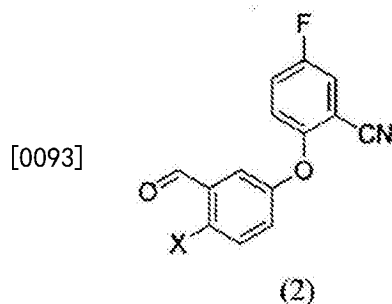
[0088] 因此,在一个实施方案中,步骤(b)包括在催化氢化条件下使用雷尼镍作为催化剂在氨水存在下还原化合物(3)的腈基,得到所述式I的化合物。在一个实施方案中,雷尼镍催化剂是Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703。

[0089] 在一个实施方案中,式(2)的化合物可以通过以下方法制备,所述方法包括:

[0090] (a1) 使式(1)的化合物



[0092] 其中X是Br或I;与2,5-二氟苯甲腈在碱存在下反应,得到式(2)的化合物



[0094] 其中X是Br或I。

[0095] 在一个实施方案中,步骤(a1)利用了约两当量到五当量的2,5-二氟苯甲腈。在一个实施方案中,步骤(a1)利用了约两当量的2,5-二氟苯甲腈。

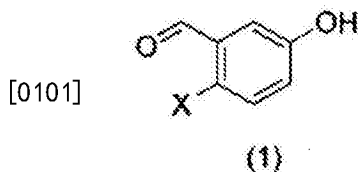
[0096] 在一个实施方案中,步骤(a1)是在适合碱存在下进行的。适合碱的实例包括无机碱,如碱金属碳酸盐、氢化物及碳酸氢盐。实例包括碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠及碳酸氢钠。其它适合碱包括氟化钾和氢氧化钠。

[0097] 式(1)的化合物与2,5-二氟苯甲腈的反应是在适合溶剂中进行的。适合溶剂的实例包括DMSO、DMF、NMP、乙腈、二噁烷、DME以及噻吩烷。

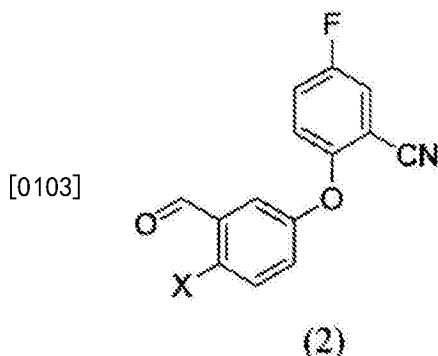
[0098] 在一个实施方案中,从化合物(1)制备化合物(2)是在高温下,例如在约70℃至约120℃下进行的。在一个实施方案中,步骤(a1)是在约80℃至约100℃的温度下进行。在一个实施方案中,步骤(a1)是在约80℃下进行。

[0099] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于制备式I的化合物的方法,所述方法包括:

[0100] (a1) 使式(1)的化合物

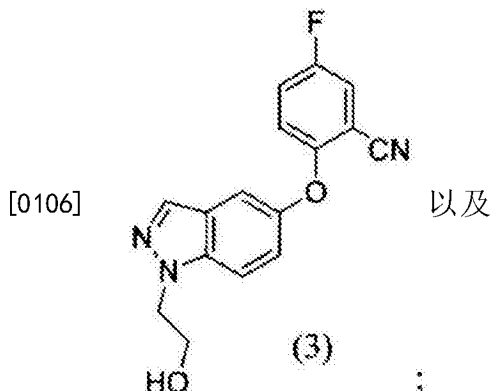


[0102] 其中X是Br或I;与2,5-二氟苯甲腈在碱存在下反应,得到式(2)的化合物



[0104] 其中X是Br或I;

[0105] (a) 使所述式(2)的化合物与2-胍基乙醇在碱和过渡金属催化剂存在下反应,得到式(3)的化合物



[0107] (b) 将化合物(3)的腈基还原,得到所述式I的化合物。

[0108] 在以上方法的一个实施方案中,使用了约2-3当量的2,5-二氟苯甲腈。

[0109] 在以上方法的一个实施方案中,使用了约1.05至约1.2当量的2-胍基乙醇。

[0110] 在以上方法的一个实施方案中,过渡金属催化剂是铜催化剂。在以上方法的一个实施方案中,过渡金属催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

[0111] 适于步骤(a)的碱的实例包括碱金属碳酸盐、碱金属磷酸盐、碱金属氢化物、碱金属醇盐、碱金属碳酸氢盐、碱金属氢氧化物及氨水。

[0112] 在以上方法的一个实施方案中,步骤(a)中使用的碱是碱金属碳酸盐、磷酸盐、氢化物、醇盐、碳酸氢盐或氢氧化物。在一个实施方案中,碱是碱金属碳酸盐或碱金属磷酸盐。

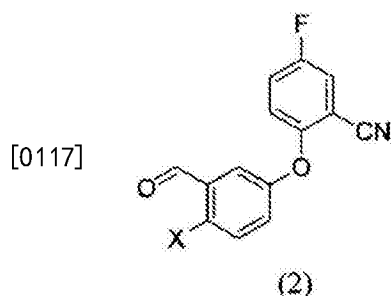
[0113] 在以上方法的一个实施方案中,步骤(a)中使用的碱是氨水。

[0114] 在以上方法的一个实施方案中,腈基是在催化氢化条件下还原的。在一个实施方

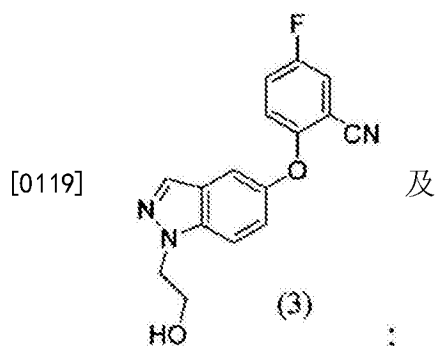
案中,催化剂是雷尼镍催化剂。在一个实施方案中,催化剂是Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703。

[0115] 本文还提供了由以下方法制备的式I的化合物,所述方法包括:

[0116] (a) 使式(2)的化合物



[0118] 其中X是Br或I;与2-胍基乙醇在碱和过渡金属催化剂存在下反应,得到式(3)的化合物



[0120] (b) 将化合物(3)的腈基还原,得到所述式I的化合物。

[0121] 在以上方法的一个实施方案中,使用了约1.05至约1.2当量的2-胍基乙醇。

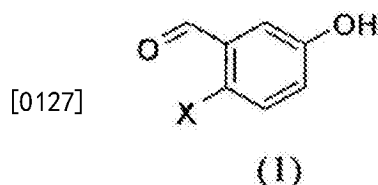
[0122] 在以上方法的一个实施方案中,过渡金属催化剂是铜催化剂。在以上方法的一个实施方案中,过渡金属催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

[0123] 在以上方法的一个实施方案中,步骤(a)中使用的碱是碱金属碳酸盐、磷酸盐、氢化物、醇盐、碳酸氢盐或氢氧化物。在一个实施方案中,碱是碱金属碳酸盐或碱金属磷酸盐。

[0124] 在以上方法的一个实施方案中,腈基是在催化氢化条件下还原的。在一个实施方案中,催化剂是雷尼镍催化剂。在一个实施方案中,催化剂是Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703。

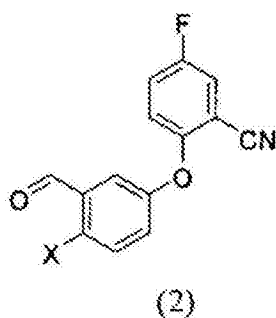
[0125] 本文还提供了由以下方法制备的式I的化合物,所述方法包括:

[0126] (a1) 使式(1)的化合物



[0128] 其中X是Br或I;与2,5-二氟苯甲腈在碱存在下反应,得到式(2)的化合物

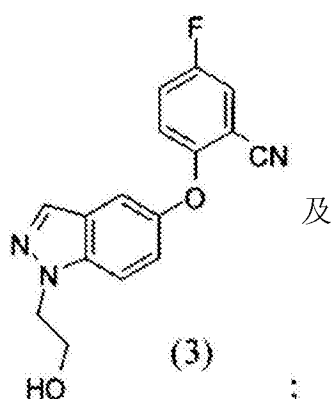
[0129]



[0130] 其中X是Br或I；

[0131] (a) 使所述式(2)的化合物与2-胍基乙醇在过渡金属催化剂和碱存在下反应,得到式(3)的化合物

[0132]



[0133] (b) 将化合物(3)的腈基还原,得到所述式I的化合物。

[0134] 在以上方法的一个实施方案中,使用了约2-3当量的2,5-二氟苯甲腈。

[0135] 在以上方法的一个实施方案中,使用了约1.05至约1.2当量的2-胍基乙醇。

[0136] 在以上方法的一个实施方案中,过渡金属催化剂是铜催化剂。在以上方法的一个实施方案中,过渡金属催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

[0137] 在以上方法的一个实施方案中,步骤(a)中使用的碱是碱金属碳酸盐、磷酸盐、氢化物、醇盐、碳酸氢盐或氢氧化物。在一个实施方案中,碱是碱金属碳酸盐或碱金属磷酸盐。

[0138] 在以上方法的一个实施方案中,腈基是在催化氢化条件下还原的。在一个实施方案中,催化剂是雷尼镍催化剂。在一个实施方案中,催化剂是Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703。

[0139] 在一个实施方案中,如通过HPLC测定,式I的化合物当通过以上描述的任何方法制备时并且当在催化氢化条件下使用Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703作为催化剂还原化合物(3)的腈基时含有低于0.1a%的杂质“二聚体(b)”(2,2'-(5,5'-(((氮烷二基双(亚甲基))双(4-氟-2,1-亚苯基))双(氧基))双(1H-吡啶-5,1-二基))二乙醇)。

[0140] 在一个实施方案中,如通过HPLC测定,式I的化合物当通过以上描述的任何方法制备时并且当在催化氢化条件下使用Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703作为催化剂还原化合物(3)的腈基时含有低于0.1a%的杂质“二聚体(c)”(2,2'-(5,5'-(((1,2-二氨基乙烷-1,2-二基)双(4-氟-2,1-亚苯基))双(氧基))双(1H-吡啶-5,1-二基))二乙醇)。

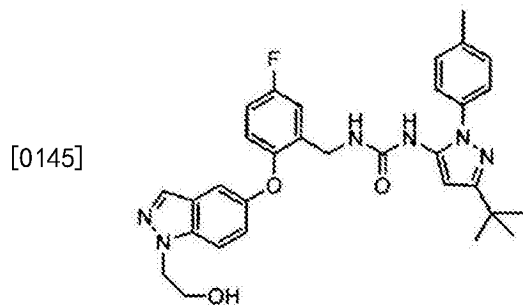
[0141] 在一个实施方案中,如通过HPLC测定,式I的化合物当通过以上描述的任何方法制备时并且当在催化氢化条件下使用Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703作为催化剂还原化

合物(3)的腈基时含有低于0.1a%的杂质“脱氟(d)”(2-(5-(2-(氨基甲基)苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇)。

[0142] 在一个实施方案中,如通过HPLC测定,式I的化合物当通过以上描述的任何方法制备时并且当在催化氢化条件下使用Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703作为催化剂还原化合物(3)的腈基时含有低于0.1a%的杂质“二醇(e)”(2-(5-(4-氟-2-(羟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇)。也就是说,杂质“二醇(e)”(如果存在)的量低于用于分析产物的仪器的检测限。

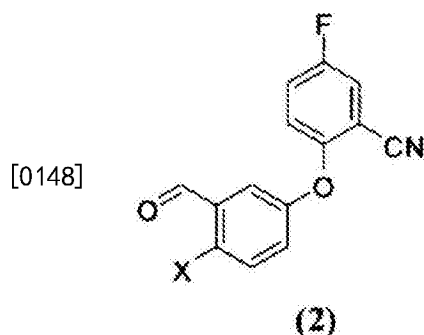
[0143] 在一个实施方案中,式I的化合物可用于制备化合物A。

[0144] 因此,本文还提供一种用于制备具有下式的化合物A的方法,

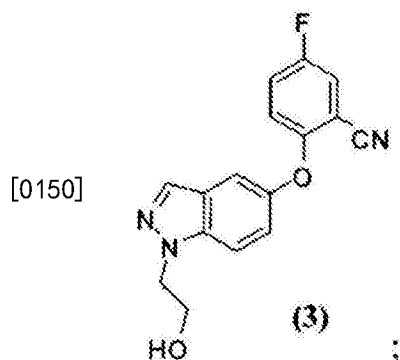


[0146] 所述方法包括:

[0147] (a) 使式(2)的化合物

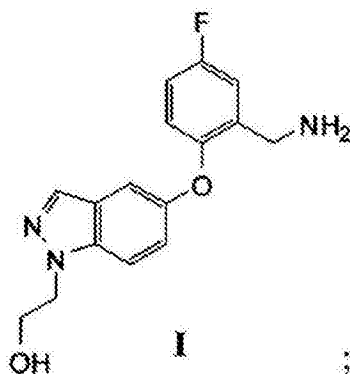


[0149] 其中X是Br或I;与2-胍基乙醇在碱和过渡金属催化剂存在下反应,得到式(3)的化合物



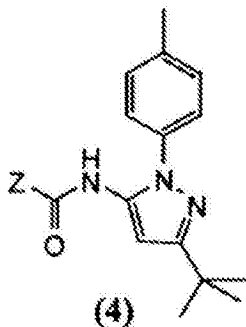
[0151] (b) 将化合物(3)的腈基还原,得到式I的化合物

[0152]



[0153] (c) 使所述式I的化合物与式(4)的化合物偶合

[0154]



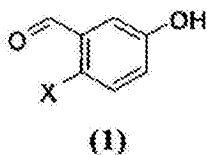
[0155] 其中Z表示离去基团;得到化合物A;及

[0156] (d) 任选地用HCl处理步骤(d)的产物,分离出呈单盐酸盐形式的化合物A。

[0157] 在用于制备化合物A的方法的一个实施方案中,式(2)的化合物是通过以下步骤制备:

[0158] (a1) 使式(1)的化合物

[0159]



[0160] 其中X是Br或I;与2,5-二氟苯甲腈在碱存在下反应,得到所述式(2)的化合物。在一个实施方案中,使用了约2当量的2,5-二氟苯甲腈。

[0161] 在以上用于制备化合物A的方法一个实施方案中,使用了约1.05至约1.2当量的2-胍基乙醇。

[0162] 在以上用于制备化合物A的方法一个实施方案中,步骤(a1)是在选自碱金属碳酸盐、氢化物及碳酸氢盐的碱存在下进行的。

[0163] 在以上用于制备化合物A的方法一个实施方案中,过渡金属催化剂是铜催化剂。在以上方法的一个实施方案中,铜催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

[0164] 在以上用于制备化合物A的方法一个实施方案中,步骤(a)中使用的碱是碱金属碳酸盐、磷酸盐、氢化物、醇盐、碳酸氢盐或氢氧化物。在一个实施方案中,碱是碱金属碳酸盐或碱金属磷酸盐。

[0165] 在以上用于制备化合物A的方法一个实施方案中,腈基是在催化氢化条件下还原的。在一个实施方案中,催化剂是雷尼镍催化剂。在一个实施方案中,催化剂是Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703。

[0166] 在以上用于制备化合物A的方法一个实施方案中,步骤(c)中以Z表示的离去基团可以是例如卤代(1-6C)烷氧基,如2,2,2-三氯乙氧基;烯氧基,如 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}-$;或芳氧基,其中所述芳基部分任选地例如被一个或多个独立选自F、Cl、Br及 NO_2 的基团取代。任选取代的芳氧基的具体含义包括苯氧基、4-氯苯氧基、4-溴苯氧基、4-氟苯氧基、4-硝基苯氧基及2-硝基苯氧基。在一个具体实施方案中,Z是苯氧基。

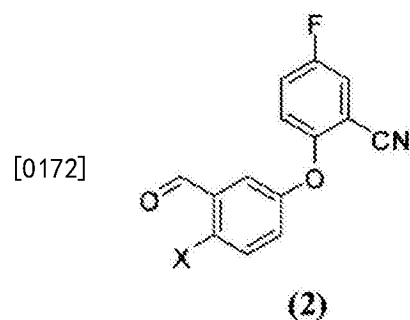
[0167] 在以上用于制备化合物A的方法一个实施方案中,式I的化合物与式(4)的化合物(当Z是任选取代的苯氧基时)的偶合可以在介于 0°C 与 100°C 之间的温度下,并且更具体地说,在环境温度下进行。适合的溶剂包括2-丙醇(IPA)以及非质子溶剂(如醚类,例如THF或对-二噁烷)、DMF、DMSO或乙腈。偶合反应任选地在如叔胺(例如三乙胺或DMAP)等碱存在下进行。

[0168] 以上描述的用于制备化合物A的方法任选进一步包括步骤(d),该步骤包括用至少一当量的HCl处理步骤(c)中形成的化合物A的游离碱,分离出化合物A的单盐酸盐。

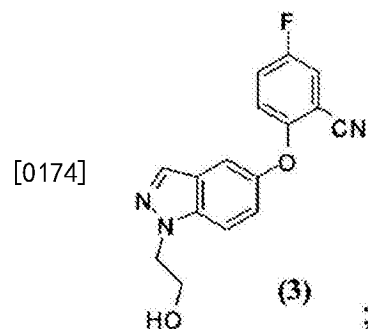
[0169] 在一个实施方案中,步骤(c)和步骤(d)是在2-丙醇中进行,这允许分离出盐酸盐,而无需水性后处理(aqueous workup)。

[0170] 本文还提供了由以下方法制备的化合物A,所述方法包括:

[0171] (a) 使式(2)的化合物

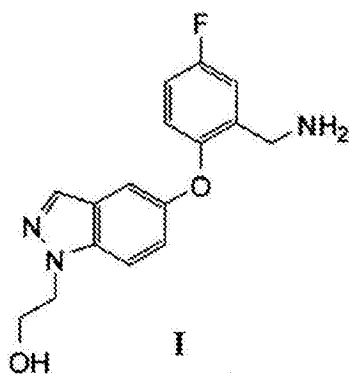


[0173] 其中X是Br或I;与2-胍基乙醇在碱和过渡金属催化剂存在下反应,得到式(3)的化合物



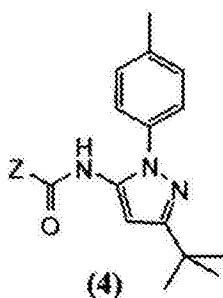
[0175] (b) 将化合物(3)的腈基还原,得到式I的化合物

[0176]



[0177] (c) 使所述式I的化合物与式(4)的化合物偶合

[0178]



[0179] 其中Z表示离去基团;得到化合物A;及

[0180] (d) 任选地用HCl处理步骤(d)的产物,分离出呈单盐酸盐形式的化合物A。

[0181] 在以上方法的一个实施方案中,使用了约1.05至约1.2当量的2-胍基乙醇。

[0182] 在以上方法的一个实施方案中,过渡金属催化剂是铜催化剂。在以上方法的一个实施方案中,铜催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

[0183] 在以上方法的一个实施方案中,步骤(a)中使用的碱是碱金属碳酸盐、磷酸盐、氢化物、醇盐、碳酸氢盐或氢氧化物。在一个实施方案中,碱是碱金属碳酸盐或碱金属磷酸盐。

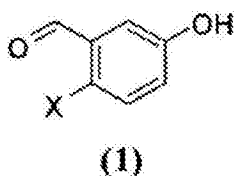
[0184] 在以上方法的一个实施方案中,腈基是在催化氢化条件下还原的。在一个实施方案中,催化剂是雷尼镍催化剂。在一个实施方案中,催化剂是Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703。

[0185] 在以上方法的一个实施方案中,步骤(c)中以Z表示的离去基团是卤代(1-6C)烷氧基,如2,2,2-三氯乙氧基;烯氧基,如 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}-$;或芳氧基,其中所述芳基部分任选例如被一个或多个独立选自F、Cl、Br及 NO_2 的基团取代。在一个实施方案中,Z是苯氧基、4-氯苯氧基、4-溴苯氧基、4-氟苯氧基、4-硝基苯氧基及2-硝基苯氧基。在一个具体实施方案中,Z是苯氧基。[0186] 在以上方法的一个实施方案中,式I的化合物与式(4)的化合物(当Z是任选取代的苯氧基时)的偶合可以在介于 0°C 与 100°C 之间的温度下,并且更具体地说,在环境温度下进行。适合的溶剂包括醇类(如2-丙醇(IPA))以及非质子溶剂(如醚类,例如THF或对-二噁烷)、DMF、DMSO或乙腈。偶合反应任选地在如叔胺(例如三乙胺或DMAP)等碱存在下进行。

[0187] 本文还提供了由以下方法制备的化合物A,所述方法包括:

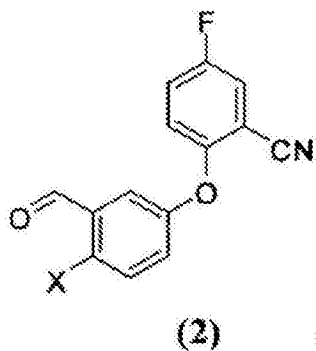
[0188] (a1) 使式(1)的化合物

[0189]



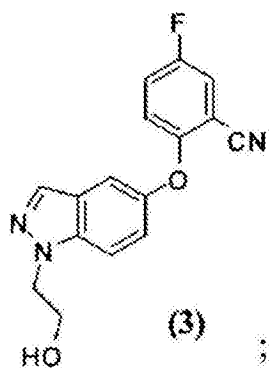
[0190] 其中X是Br或I;与2,5-二氟苯甲腈在碱存在下反应,得到式(2)的化合物

[0191]



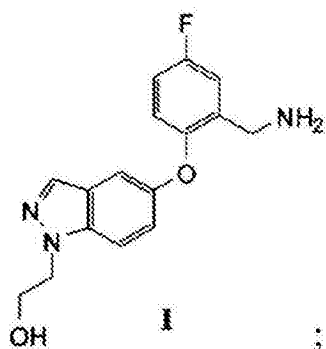
[0192] (a) 使所述式(2)的化合物与2-胍基乙醇在碱和过渡金属催化剂存在下反应,得到式(3)的化合物

[0193]



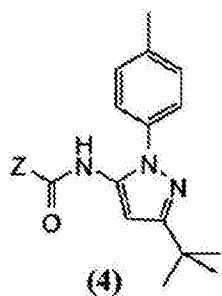
[0194] (b) 将化合物(3)的腈基还原,得到式I的化合物

[0195]



[0196] (c) 使所述式I的化合物与式(4)的化合物偶合

[0197]



- [0198] 其中Z表示离去基团;得到化合物A;及
- [0199] (d) 任选地用HCl处理步骤(d)的产物,分离出呈单盐酸盐形式的化合物A。
- [0200] 在以上方法的一个实施方案中,使用了约1.05至约1.2当量的2-胍基乙醇。
- [0201] 在以上方法的一个实施方案中,步骤(a1)是在选自碱金属碳酸盐、氢化物及碳酸氢盐的碱存在下进行的。
- [0202] 在以上方法的一个实施方案中,过渡金属催化剂是铜催化剂。在以上方法的一个实施方案中,铜催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。
- [0203] 在以上方法的一个实施方案中,步骤(a)中使用的碱是碱金属碳酸盐、磷酸盐、氢化物、醇盐、碳酸氢盐或氢氧化物。在一个实施方案中,碱是碱金属碳酸盐或碱金属磷酸盐。
- [0204] 在以上方法的一个实施方案中,腈基是在催化氢化条件下还原的。在一个实施方案中,催化剂是雷尼镍催化剂。在一个实施方案中,催化剂是Raney Ni-MC700或Raney Ni-MC703。
- [0205] 在以上方法的一个实施方案中,步骤(c)中以Z表示的离去基团是卤代(1-6C)烷氧基,如2,2,2-三氯乙氧基;烯氧基,如 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}-$;或芳氧基,其中所述芳基部分任选例如被一个或多个独立选自F、Cl、Br及 NO_2 的基团取代。在一个实施方案中,Z是苯氧基、4-氯苯氧基、4-溴苯氧基、4-氟苯氧基、4-硝基苯氧基及2-硝基苯氧基。在一个具体实施方案中,Z是苯氧基。
- [0206] 在以上方法的一个实施方案中,式I的化合物与式(4)的化合物(当Z是任选取代的苯氧基时)的偶合可以在介于 0°C 与 100°C 之间的温度下,并且更具体地说,在环境温度下进行。适合的溶剂包括醇类(如2-丙醇(IPA))以及非质子溶剂(如醚类,例如THF或对-二噁烷)、DMF、DMSO或乙腈。偶合反应任选地在如叔胺(例如三乙胺或DMAP)等碱存在下进行。
- [0207] 相较于WO 2007/089646中所报导的描述中间体I的七步骤合成方法,本文描述的方法以更少的步骤提供中间体I。此外,本文描述的方法提供的中间体I具有比WO 2007/089646中所报导的方法少的杂质含量。另外,用于制造化合物(3)的步骤(a)避免了经历WO 2007/089646中所用的亚硝酸异戊酯重氮化学(参见方案1中65向76的转化),由此避免了致癌并且有可能爆炸的中间体的形成。本文描述的方法还提供了比WO 2007/089646高的中间体I的总产率。

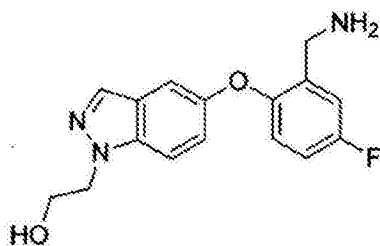
实施例

[0208] 以下实施例将说明本发明。在以下描述的实施例中,除非另作指示,否则所有温度都是以摄氏度陈述。试剂是购自诸多商品供应商,如Aldrich Chemical Company、Lancaster、Alfa、Aesar、TCI、Maybridge、Chemik、Nanjing Chemlin、Merck、Alfa Aesar或其它适合的供应商,并且不经进一步纯化即使用,除非另作指示。溶剂是购自EMD、Macron/Mallinckrodt或Pharmco-Aaper并且以原样使用。

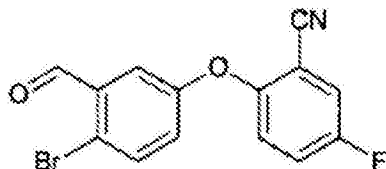
[0209] 实施例1

[0210] 制备2-(5-(2-(氨甲基)-4-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[0211]

[0212] 步骤(a1): 制备2-(4-溴-3-甲酰基苯氧基)-5-氟苯甲腈:

[0213]



[0214] 将2-溴-5-羟基苯甲醛(350g, 1741mmol, 1.0当量)、2,5-二氟苯甲腈(484g, 3482mmol, 2.0当量)及碳酸钾325目(253g, 1828mmol, 1.05当量)添加到装备有机械搅拌器、温度探针、回流冷凝器及用于正 N_2 压力的 N_2 接头的圆底烧瓶中。搅拌下,添加DMSO(1.75L)。使混合物升温到80-90℃,并在3-4小时之后,通过HPLC(HPLC条件:20 μ L于8mL CH_3CN 与2mL水的混合物中;2-溴-5-羟基苯甲醛、2-(4-溴-3-甲酰基苯氧基)-5-氟苯甲腈及2,5-二氟苯甲腈)监测反应混合物。当反应完成(通过HPLC确定)时,移除加热源,并使反应物逐渐冷却到<10℃。将2-丙醇(3.5L)添加到混合物中,然后以使内温保持<20℃的速率添加水(3.5L)。在开始添加水时形成粘性固体,然后随着越来越多水的添加,该固体变为自由流动的。在约10℃下搅拌混合物2小时,然后过滤(聚丙烯滤布)。滤液含有约4g的2-(4-溴-3-甲酰基苯氧基)-5-氟苯甲腈(<1%)。用水(2 $\times$ 3.5L)洗涤固体,并且在真空烘箱中于55℃下干燥,得到528g的溴-3-甲酰基苯氧基)-5-氟苯甲腈(95.0重量%)。(可以通过在微量二氯乙烷中再结晶来进一步增加纯度)。

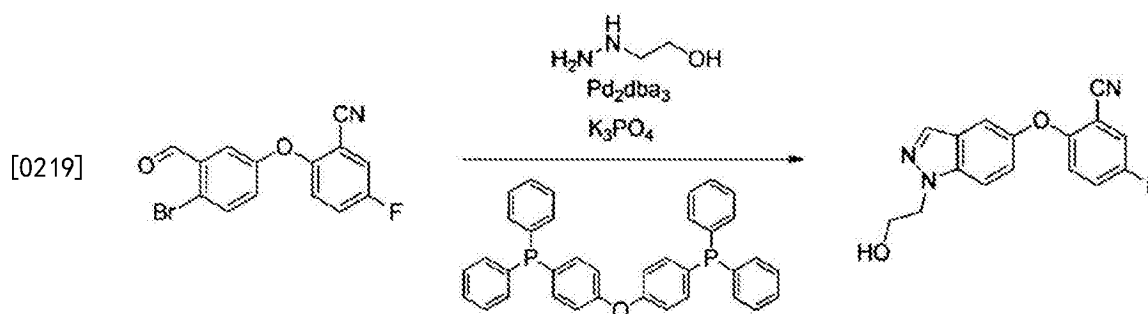
[0215] 步骤(a): 制备5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯甲腈:向2L圆底烧瓶中添加2-胍基乙醇(24.1mL, 356mmol, 1.2当量)、2-(4-溴-3-甲酰基苯氧基)-5-氟苯甲腈(100g, 296mmol, 1.0当量)及DMA(300mL)。将混合物加热到120℃,保持45分钟。当剩余不到5a%的溴-3-甲酰基苯氧基)-5-氟苯甲腈时,认为完全形成脘中间体。在一个单独烧瓶中添加碳酸钾325目(82.0g, 594mmol)、 $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$ (7.87g, 35.6mmol)及DMA(300mL)。将这一悬浮液加热到120℃,保持约30分钟(或直到实现超过95%转化)。当完全形成中间体脘时,经5分钟将脘溶液添加到含有碳酸钾和 $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$ 的热悬浮液的烧瓶中。用DMA(50mL)洗涤含脘中间体的烧瓶,并将此洗涤液添加到主反应烧瓶中。在120℃下继续加热3.5小时,此时,测定脘中间体的含量低于或等于1.5a%。将反应物冷却到环境温度,使其滤过GF/F滤纸,并用乙酸异丙酯(500mL)洗涤。分析滤液中的5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯甲腈并且发现其含有76.3g(86%)该化合物。将滤液添加到分液漏斗中并以乙酸异丙酯(1000mL)进一步稀释。用饱和氯化钠水溶液和2M HCl的混合物(6:4, 1000mL)洗涤乙酸异丙酯层并分离各相。水层用乙酸异丙酯(500mL)反萃取。合并的乙酸异丙酯层用饱和氯化钠水溶液和2N NH_4OH 的混合物(1:1, 1000mL)洗涤并分离各相。乙酸异丙酯层用饱和氯化钠水溶液、2M HCl的混合物(50:1, 490mL盐水和10mL的2M HCl)洗涤并分离各相。乙酸异丙酯层用饱和氯化钠水溶液和水的混合物(1:4, 500mL)洗涤并分离各相。乙酸异丙酯层在木炭

(20g) 存在下搅拌60分钟。经由过滤去除木炭并用乙酸异丙酯(170mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液并开始形成悬浮液。一旦体积减小,即添加MTBE(500mL)并搅拌悬浮液2小时。过滤(聚丙烯)产物并用MTBE(200mL)洗涤。在真空烘箱中于55℃下干燥固体,得到64.6g的5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯甲腈(96.1重量%)。

[0216] 步骤(b):制备2-(5-(2-(氨基甲基)-4-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇:向8L的Parr反应器中装入雷尼镍MC700(Evonik,目录号48.5198.0000.00;200g,约80重量%水;大部分水在添加前倾析去除)、5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯甲腈(400g,1311mmol,1.0当量)、MeOH(2850mL)及7M NH₃的MeOH溶液(1150mL,最终NH₃浓度是约2M)。在氢气(200psi)下,在100℃下搅拌浆液5小时。对反应物取样(5μL稀释到1mL以供HPLC分析),并且当HPLC测定5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯甲腈<1%时确定反应完成。将混合物冷却到环境温度并使其滤过Celite®(545级)。用MeOH(2×1L)冲洗反应器,然后用其洗涤Celite®垫。滤液浓缩到900g并用2-丙醇(2L)稀释。溶液浓缩到944g并且用2-丙醇(4L)稀释。在45℃下搅拌混合物15分钟。然后,过滤混合物并用2-丙醇(500mL)洗涤固体。滤液浓缩到1445g,并且固体在浓缩时沉淀。将浆液用2-丙醇(2×100mL)转移到12L圆底烧瓶中。悬浮液加热到60℃并且所有固体都溶解。将庚烷(1200mL)添加到温度保持>50℃的浆液中。溶液用2-(5-(2-(氨基甲基)-4-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇(0.5g)接晶种,然后使其冷却到环境温度。在冷却时形成固体。添加庚烷(1200mL)并且在环境温度下搅拌悬浮液15分钟。添加庚烷(1200mL)并且在环境温度下搅拌悬浮液3小时。通过滤过聚丙烯滤布(20μm)收集固体并用含25%2-丙醇的庚烷(1200mL)分数份洗涤。在真空下,在60℃下干燥固体,得到301g的2-(5-(2-(氨基甲基)-4-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇。

[0217] 实施例1A

[0218] 5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯甲腈的替代性制备

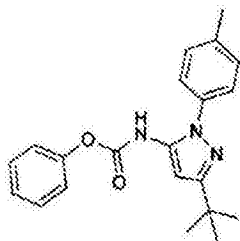


[0220] 向圆底烧瓶中添加2-胍基乙醇(0.43mL,6.25mmol,1.0当量)、2-(4-溴-3-甲酰基苯氧基)-5-氟苯甲腈(2.0g,6.25mmol,1.0当量)及DMA(30mL)。将混合物加热到120℃,保持1小时。当剩余的溴-3-甲酰基苯氧基)-5-氟苯甲腈低于5a%时,认为完全形成脒。此时,添加磷酸钾(3.32g,15.6mmol,2.5当量)、4,4'-氧基双(4,1-亚苯基)双(二苯基膦)(0.13g,0.25mmol,0.04当量)及三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.11g,0.13mmol,0.02当量)并在120℃下继续加热20小时。通过HPLC监测反应。5小时之后,存在75a%的希望产物和6a%的中间体脒。20小时之后,存在1.6a%的中间体脒,但希望产物减少到64a%。使用钯催化产生的二聚体(a)的量(20小时反应时间之后为8a%)比使用CuCO₃·Cu(OH)₂(实施例1)时的多,其中二聚体(a)的量<0.1a%。未测定产物的分离产率。

[0221] 实施例2

[0222] 制备 3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯

[0223]



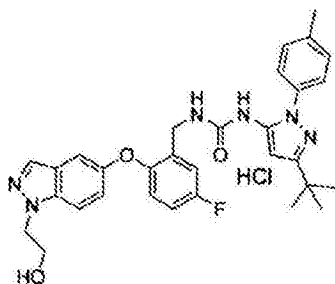
[0224] 步骤A:制备3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基氯化物:向反应器装备机械搅拌器、温度探针、加热套、回流冷凝器及用于正N₂压力的N₂接头。向烧瓶中依序装入2-(对甲苯基)肼-1-鎓盐氯化物(100g, 630.4mmol, 1.0当量)及4,4-二甲基-3-氧代戊腈(86.8g, 693.4mmol, 1.1当量)。向正在搅拌的固体中装入MeOH(500mL),并使混合物升温到回流,直到HPLC确定反应完成(>99.5%;200倍稀释,10μL于2.0mL MeOH中,5μL注射液)。冷却反应混合物,然后浓缩到300mL。一旦获得目标体积,即使混合物升温到>50℃并添加MTBE(1L),形成浆液。将浆液冷却到环境温度(25+/-5℃)并使其在此温度保持至少30分钟。通过过滤收集产物,并用MTBE(800mL)洗涤。将粗固体转移到真空烘箱中并在高真空下在50℃下干燥到恒重。由此得到粗3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基氯化物(158g, 94%产率)。

[0225] 步骤B:制备3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯:向一个烧瓶中依序装入3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基氯化物(20.00g, 75.25mmol)以及乙酸异丙酯(260mL)和氯甲酸苯酯(13.20mL, 105.3mmol, 1.4当量)。向单独容器中依序装入碳酸钾(10.40g, 75.25mmol, 1.0当量)和去离子水(40mL)。搅拌浆液,直到碳酸钾完全溶解。将所得碳酸钾水溶液添加到3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基氯化物的浆液中,同时温度保持在20-21℃。在23-24℃下搅拌混合物过夜(为便利起见,反应一般在4小时内完成)。搅拌两相浆液过夜之后,HPLC分析显示完全转化,并且使各相沉降45分钟。分离各相并用水(40mL)洗涤乙酸异丙酯层。使各相沉降,然后去除水层。在加热到40℃同时,在真空下将乙酸异丙酯溶液浓缩到40mL,并且形成悬浮液。将悬浮液加热到50±5℃并添加庚烷(200mL),同时温度保持在50±5℃。悬浮液在此温度下保持1.5小时,然后经2小时冷却到环境温度,然后搅拌过夜。通过过滤分离产物,并用庚烷(2×40mL)洗涤。滤饼在真空下干燥到恒重,得到24.88g(94.6%产率,100a%)的3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯。

[0226] 实施例3

[0227] 制备1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(5-氟-2-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基氧基)苯基)脲(化合物A)和HCl盐形成

[0228]

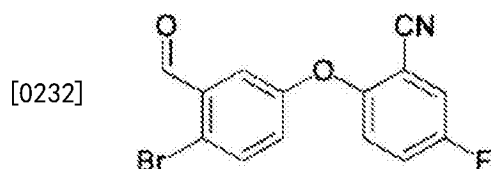


[0229] 将2-(5-(2-(氨基甲基)-4-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇(12.13kg, 40.27mol)和

(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(14.00kg, 40.07mol)装入搪玻璃反应器中。将固体悬浮于2-丙醇(220L)中。悬浮液加热到35℃并在35-40℃下搅拌。加热时,固体溶于溶液中。5小时之后,IPC HPLC显示完全转化。将反应混合物冷却到25℃,随后精密过滤并用2-丙醇(14L)冲洗。在22-23℃下通过精密过滤器向过滤的溶液中添加HCl(4.80kg的32%HCl水溶液,1.05当量)。在18-23℃下搅拌混合物过夜,此时,未发生预期的结晶。反应混合物接着用先前以较小规模制备的化合物A接晶种(20.0g化合物A悬浮于300-400mL的2-丙醇中并添加到反应混合物中)。将混合物搅拌3天。对悬浮液取样并分析母液中的化合物A。结果显示完全结晶(6.7mg/mL化合物A在滤液中)并且通过过滤分离化合物A。用通过精密过滤器分数份添加的2-丙醇(81.4L)洗涤化合物A。在真空下,在55℃下干燥产物28.5小时。利用3.1mm筛孔大小的筛网,通过quadro comill将干燥产物均质化,得到21.93kg化合物A HCl盐(92.3%产率,99.6a%)。

[0230] 实施例4

[0231] 2-(4-溴-3-甲酰基苯氧基)-5-氟苯甲腈的替代性制备

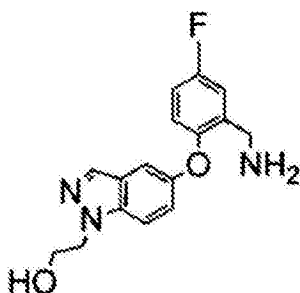


[0233] 将2-溴-5-羟基苯甲醛(20.0g, 99.5mmol, 1.0当量)、乙醇(100mL)、三乙氧基甲烷(20mL, 120mmol, 1.2当量)及氯化铵(0.286g, 5.3mmol, 0.05当量)组合于一个圆底烧瓶中。在40℃下搅拌反应1小时,然后使其冷却到<35℃。添加二甲基乙酰胺(100mL)并在真空下浓缩反应混合物,直到GC分析显示乙醇占溶液约10重量%。然后,将反应混合物转移到含有2,5-二氟苯甲腈(12.46g, 89.54mmol, 0.9当量)、碳酸钾(16.50g, 119.4mmol, 1.2当量)及二甲基乙酰胺(25mL)的圆底烧瓶中。使反应混合物升温到100℃并搅拌23小时。使反应混合物冷却到环境温度,然后使其滤过聚丙烯滤布。用四氢呋喃(100mL)洗涤固体。将合并的滤液用四氢呋喃(25mL)转移到圆底烧瓶中。添加2M盐酸水溶液(200mL)并在40℃下搅拌反应混合物3小时。将反应混合物冷却到低于30℃并用乙酸乙酯(200mL)转移到分液漏斗中。混合之后,去除水层并用1M氢氧化钠水溶液(2×100mL)和饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤有机层。浓缩有机层并添加2-丙醇(200mL)。再次浓缩溶液并添加2-丙醇(100mL)。浓缩溶液并添加庚烷(30mL)。将混合物加热到30℃,保持30分钟,然后使其冷却到环境温度。搅拌1小时之后,使浆液滤过聚丙烯滤布并用1:1的2-丙醇:庚烷(100mL)洗涤固体。在真空下,在55℃下干燥固体,得到22.67g的2-(4-溴-3-甲酰基苯氧基)-5-氟苯甲腈(99重量%)。

[0234] 实施例5

[0235] 制备2-(5-(2-(氨甲基)-4-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇的替代性程序

[0236]

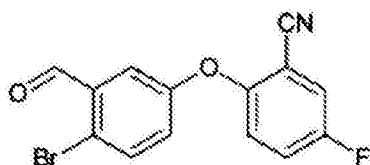


[0237] 在8L的Parr容器中,将5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-咪唑-5-基)氧基)苯甲腈(303.1g,1.0当量)与MC703浆液(150g,80%水)和2M NH₃的IPA溶液(4.5L,15mL/g)组合,并在200psi H₂下加热到100℃。8小时之后,将反应物冷却到环境温度并使其静置12小时。将浆液用IPA(600mL,2mL/g)转移到酸瓶中并使其滤过Celite®。用IPA(2×600mL/g,总计4mL/g)洗涤Celite®床。滤液在真空下浓缩到1200mL(4vol)并使其冷却到环境温度。搅拌12小时之后,添加庚烷(2700mL,9mL/g)并将混合物搅拌4小时。通过过滤收集固体并用3:1的庚烷:IPA(2×600mL,总计4mL/g)洗涤。在真空下,在60℃下干燥固体,得到243.8g标题化合物。

[0238] 实施例6

[0239] 2-(4-溴-3-甲酰基苯氧基)-5-氟苯甲腈的替代性制备

[0240]

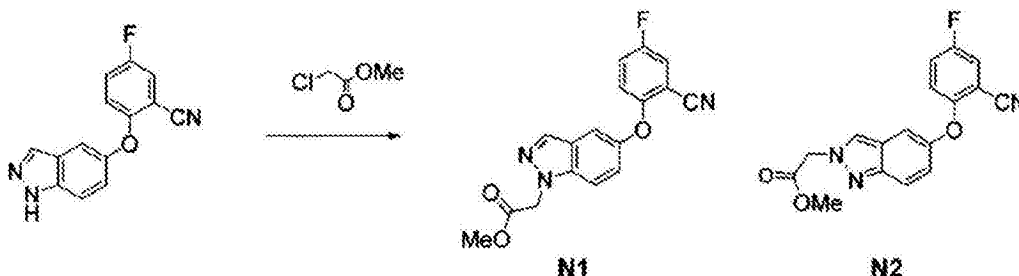


[0241] 向2-溴-5-羟基苯甲醛(5.0g,25mmol,1.0eq)和2,5-二氟苯甲腈(6.9g,50mmol,2.0eq)于DMSO(25mL)中的溶液中添加325目的K₂CO₃(2.4g,17mmol,0.70eq)。将混合物升温到80℃,保持19小时,之后,通过HPLC确定反应≥99.5a%完成。移除加热源并将反应物冷却到环境温度。添加CH₃CN(40mL,8mL/g)和水(40mL,8mL/g)。使混合物在环境温度下搅拌20小时并且通过过滤去除固体,用1:1的CH₃CN:水(2×2mL/g)洗涤,并干燥,得到5.95g(75%)标题产物。计算滤液中损失为1.2g(15%)。固体是98.8a%纯并且是99.7重量%。

[0242] 代表性实施例A

[0243] 制备2-(5-(2-氰基-4-氟苯氧基)-1H-咪唑-1-基)乙酸甲酯和2-(5-(2-氰基-4-氟苯氧基)-2H-咪唑-2-基)乙酸甲酯

[0244]



[0245] 在N₂氛围下,向圆底烧瓶中添加2-((1H-咪唑-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈(2300g,9.08mol)、K₂CO₃(1883g,13.6mol)及四丁基碘化铵(335g,0.91mol)。向固体中添加DMF(23L)和氯乙酸甲酯(1479g,13.6mol)并在机械搅拌下,将混合物加热到65℃内温。24小时之后,再添加氯乙酸甲酯(296g,2.73mol)和K₂CO₃(377g,2.73mol)。32小时之后,使内温升到70℃

并且再添加氯乙酸甲酯 (65g, 0.595mol) 和 K_2CO_3 (141g, 1.02mol)。48小时之后, 再添加氯乙酸甲酯 (100g, 0.915mol) 和 K_2CO_3 (125g, 0.905mol), 然后在56小时之后, 再添加氯乙酸甲酯 (100g, 0.915mol) 和 K_2CO_3 (125g, 0.905mol)。72小时之后, 认为反应完成, 即使N2取代的衍生物的量仍>5%并且N2取代的衍生物向N1取代的衍生物的转化已经停止。反应物冷却到接近环境温度之后, 通过过滤去除固体并将滤液转移到含有水 (57.5L) 的另一烧瓶中。使所得悬浮液搅拌2小时, 然后经由过滤收集。用水 (23L) 洗涤烧瓶和滤饼。最终用庚烷 (10L) 洗涤滤饼。然后, 将固体转移到烘箱中并在真空下在55-60℃下干燥, 直到达到恒重 (2886g粗品)。粗固体连同另外两批产物一起再结晶 (乙酸乙酯/庚烷), 得到最终产物, 产率78.4%。

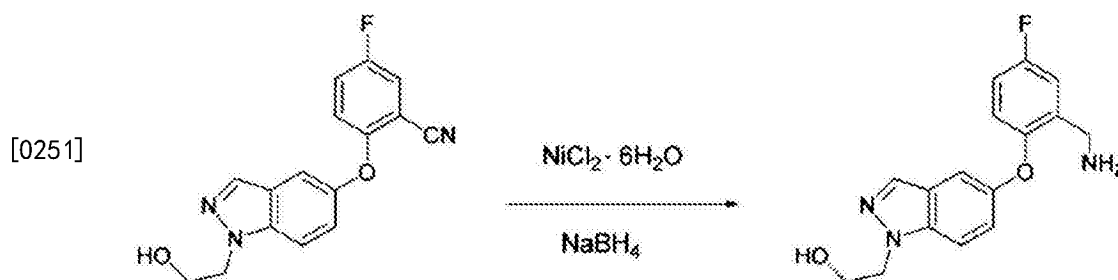
[0246] 以上反应是以四种不同规模进行。表A显示了粗反应混合物中N2-衍生物的量。

[0247] 表A

批次	规模 (2-((1H-吡唑-5-基)氧基)-5-氟苯 甲腈的量)	N2取代的衍生物的量
[0248] 1	50 g	0.8%
2	1423 g	3.3%
3	2258 g	3.0%
4	2300 g	5.3%

[0249] 代表性实施例B

[0250] 制备2-(5-(2-(氨基)-4-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇



[0252] 在 N_2 氛围下, 向圆底烧瓶中添加5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯甲腈 (1523g, 5.13mol)、乙醇 (22.8L) 及甲醇 (22.8L)。机械搅拌混合物并将其冷却到<5℃ (内温)。添加六水合氯化镍 (226g, 0.51mol), 然后添加第一份硼氢化钠 (343g, 14.9mol)。使温度升到14.4℃, 然后使其稳定, 此时, 添加第二份硼氢化钠 (337g, 14.7mol)。使温度升到16.9℃, 然后使其稳定, 此时, 添加最后一份硼氢化钠 (211g, 9.18mol), 并搅拌反应2.5小时。向混合物中添加Darko G-60 (309g, 20重量%)、饱和 Na_2CO_3 (31.7kg) 及甲醇 (7.95L)。1小时之后, 使混合物滤过GF/F介质。用甲醇 (5L) 洗涤烧瓶和滤饼。在真空下, 在40℃下浓缩滤液。当反应混合物的体积减小到30L时, 向反应器中装入水 (4L) 并继续浓缩, 直到反应混合物的体积再次减小至约30L。分析浓缩物并发现其含有1220g的2-(5-(2-(氨基)-4-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇, 并且通过HPLC测定为91.8面积%纯。通过HPLC测定, “二醇(e)”的量是约1.0a%, “二聚体(b)”的量是约1.8a%, “脱氟杂质(d)”的量是约0.18a%, 并且“二聚体(c)”的量是约0.22a% (参见表B)。

[0253] 向浓缩物中添加乙酸异丙酯 (21.2L) 和氯化钠 (38.1kg)。搅拌混合物10分钟, 然后将其转移到分液漏斗中。在搅拌混合物时, 添加50%氢氧化钠 (1523mL)。搅拌混合物10分

钟,然后使各相分散。去除水层并且用饱和盐水(12.8kg)洗涤有机层。去除水层并且用0.05M柠檬酸(30.7L)洗涤有机层。取出有机层。向水层中添加乙酸异丙酯(24.4L)并搅拌混合物。向搅拌的溶液中添加50%NaOH(1.5L)并在3分钟之后,使各相分散。分离各相并用饱和盐水(13.5kg)洗涤有机层。分离各相并真空浓缩有机层。向浓缩的残余物中添加二氯甲烷(4.8L)并将溶液添加到反应器中。再添加二氯甲烷(225g),然后缓慢添加庚烷(3297g),得到固体。经由过滤收集固体,并且用2:1的庚烷/二氯甲烷洗涤烧瓶和滤饼。在真空烘箱中在55℃下干燥固体,直到达到恒重。干燥的固体重1163g并且通过HPLC测定是99.6面积%纯。通过HPLC测定,“二醇(e)”的量<0.05a%,”二聚体(b)”的量<0.05a%,”二聚体(c)”的量是0.16a%并且“脱氟杂质(c)”的量是0.10a%(参见表B)。

[0254] 表B

[0255]	粗滤液 (HPLC 面积%)	分离产率 (HPLC 面积%)
	式 I: 91.8% 二醇(e): 1.0% 二聚体(b): 1.8% 二聚体(c): 0.22%	式 I: (99.6%) 二醇(e): <0.05% 二聚体(b): <0.05% 二聚体(c): 0.16% 脱氟(d): 0.11%