201938547

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201938547 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：107144104 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 12 月 07 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/04 (2006.01)* *C07C25/13 (2006.01)*
B01D9/00 (2006.01) *C07D231/38 (2006.01)*
C07D213/61 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/08 美國 62/596,386
2018/06/08 美國 62/682,633

(71)申請人：美商維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)
美國

(72)發明人：布萊 凱文 麥克肯翁 BLIGH, CAVAN MCKEON (US)；寇特 約翰 J COURT, JOHN J. (US)；梁 江林 LIANG, JIANGLIN (US)；歐道得 哈德恩 O'DOWD, HARDWIN (US)；洛普 史黛芬妮 ROEPER, STEFANIE (DE)；萊恩 麥可 P RYAN, MICHAEL P. (US)

(74)代理人：陳長文

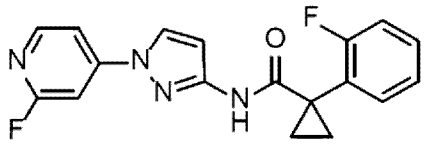
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 53 頁

(54)名稱

1,3-二取代之吡唑化合物之製備方法

(57)摘要

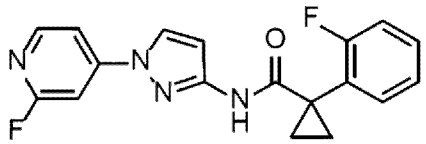
本發明提供一種用於製備式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法



(I)

。

The disclosure provides a process for preparing a compound of formula (I)

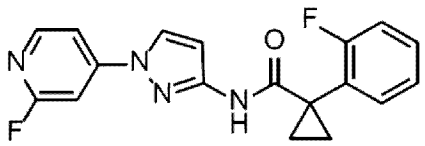


(I)

;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

特徵化學式：



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

1,3-二取代之吡唑化合物之製備方法

【英文發明名稱】

PROCESS FOR THE PREPARATION OF A 1,3-DISUBSTITUTED PYRAZOLE COMPOUND

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 腎上腺腦白質營養不良(ALD) (亦稱為X性聯腎上腺腦白質營養不良或X-腎上腺腦白質營養不良(X-ALD))患者罹患通常與ATP結合卡匣轉運蛋白D1 (ABCD1)基因中之一或多個突變有關的致衰弱且通常致命的神經影響及腎上腺機能不全。ABCD1在極長鏈脂肪酸(VLCFA)降解中起到重要作用，且因此ALD患者通常具有升高之VLCFA含量，而VLCFA含量升高被認為導致ALD病變。全世界ALD之盛行率為20,000至50,000個人中有1人。據估計，新生兒(男性及女性)之ALD總體發病率為1/17,000。在男性中，存在兩個主要表型：腦ALD (CALD)及腎上腺脊髓神經病變(AMN)。CALD係較極端形式，其呈現腦中迅速地進行性炎性髓鞘脫失，導致迅速認知及神經衰退。若不加治療，則CALD患者會在症狀發作約2年內死亡。有約60%的患ALD之男性在其生命過程中會發展CALD，最常見於約3歲與約12歲之間(35至40%)，且在成人期間仍存在(儘管逐漸降低)風險。患有ALD之成年男性將發展腎上腺脊髓神經病變(AMN)，此係一種緩慢進行性軸突病變且第一次症狀出現在約20歲至30歲。AMN之特徵在於慢性脊髓病變伴隨通常與原發性腎上腺皮質及/或睪

【0009】 在步驟1中，在鹼存在下用2,4-二氟吡啶(VI)處理3-硝基-1H-吡唑(VII)。進行親核性芳族取代反應，得到2-氟-4-(3-硝基-1*H*-吡唑-1-基)吡啶(V)。

【0010】 親核性芳族取代反應(步驟1)中使用的鹼可為熟習此項技術者已知之任何適合的鹼。適合的鹼之實例包括無機氫化物(例如NaH)、無機磷酸鹽及碳酸鹽(例如K_3PO_4、K_2CO_3及Cs_2CO_3)、二級或三級胺(例如許尼希氏鹼(Hünig's base)、四甲基哌啶)及胍(例如四甲基胍及7-甲基-1,5,7-三氮雜雙環[4.4.0]癸-5-烯)。已發現，無機磷酸鹽及碳酸鹽鹼(尤其K_3PO_4)提供可調性與較快反應速率之有利組合，同時將3-硝基-1H-吡唑(VII)與2,4-二氟吡啶(VI)之雙加成反應產生的副產物(「雙加成副產物」)之形成減至最少。

【0011】 親核性芳族取代反應(步驟1)可在熟習此項技術者已知之任何適合的溶劑中進行。適合的溶劑之實例包括極性非質子性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啶酮(NMP)、二甲亞碸(DMSO)、乙腈及1,3-二甲基-2-咪唑啶酮(DMI))、二氯甲烷、純四甲基胍(TMG)及四氟硼酸1-丁基-3-甲基咪唑鎓。

【0012】 親核性芳族取代反應(步驟1)可在任何適合的溫度下進行。舉例而言，溫度可介於0℃與35℃之間，或介於0℃與室溫之間，或介於0℃與15℃之間。已發現，當在0℃與15℃之間的溫度下進行反應時，雙加成副產物之形成減至最少。

【0013】 親核性芳族取代反應(步驟1)之產物2-氟-4-(3-硝基-1*H*-吡唑-1-基)吡啶(V)可藉由熟習此項技術者已知之任何適合的方法純化。舉例而言，可藉由自二氯甲烷與甲醇之混合物中再結晶而分離2-氟-4-(3-硝

基-1*H*-吡唑-1-基)吡啶(V)與雙加成副產物。二氯甲烷與甲醇之比率可介於1:3與1:2 (v/v)之間。已發現，將粗產物溶解於二氯甲烷與甲醇之混合物中，接著冷卻，產生雙加成副產物之沈澱。

【0014】 在步驟2中，在催化劑存在下用H_2處理2-氟-4-(3-硝基-1*H*-吡唑-1-基)吡啶(V)。還原2-氟-4-(3-硝基-1*H*-吡唑-1-基)吡啶(V)上之硝基取代基，得到1-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺(II)。

【0015】 還原反應(步驟2)中使用的催化劑可為熟習此項技術者已知之任何適合的氫化催化劑。適合的氫化催化劑之實例包括鈀催化劑(例如載氫氧化鈀碳($Pd(OH)_2/C$、皮爾曼氏催化劑(Pearlman's Catalyst))及載鈀碳(Pd/C))及鉑催化劑(例如載鉑碳(Pt/C))。視催化劑之活性而定，各種催化劑負載(例如2莫耳%、0.3莫耳%、0.1莫耳%及0.05莫耳%)係合適的。已發現，鉑催化劑(且尤其Pt/C)在低催化劑負載下提供有利的雜質分佈及反應速率。在篩選反應中，已發現，在50℃下用2莫耳%之Pt/C進行之反應在2小時內完成，且提供95.4%的1-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺(II)選擇率。在50℃下用0.05莫耳%之Pt/C進行之反應在1.5小時內完成，且提供92.93%的1-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺(II)選擇率。

【0016】 還原反應(步驟2)中使用的氫可以分子氫(H_2)之形式引入或可原位產生。已知用於原位形成氫的適合的試劑之實例包括甲酸銨。

【0017】 還原反應(步驟2)可在熟習此項技術者已知之任何適合的溶劑中進行。適合的溶劑之實例包括四氫呋喃、二噁烷、甲醇及其混合物。

【0018】 還原反應(步驟2)可在任何適合的溫度下進行。舉例而言，溫度可介於0℃與100℃之間，可為約室溫、約50℃或約70℃。

【0019】 還原反應(步驟2)之產物1-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺

(II)可藉由熟習此項技術者已知之任何適合的方法純化。舉例而言，1-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺(II)可藉由自異丙醇與水之混合物中再結晶而純化。已發現，將粗產物溶解於比率介於3:1與1.5:1 (v/v)之間的異丙醇與水之混合物中，接著冷卻且引入另外的水，產生1-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺(II)之沈澱。替代地，1-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺(II)可藉由在甲醇中濕磨而純化。

【0020】 在步驟3中，用亞硫醯氯或乙二醯氯處理1-(2-氟苯基)環丙烷-1-甲酸(IV)，得到1-(2-氟苯基)環丙烷碳醯氯(III)。反應可以淨相進行或在任何適合的溶劑中進行。適合的溶劑包括甲苯、二氯甲烷、二噁烷及四氫呋喃。

【0021】 在步驟4中，在鹼存在下用1-(2-氟吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺(II)處理1-(2-氟苯基)環丙烷碳醯氯(III)。進行醯胺形成，得到1-(2-氟苯基)-*N*-(1-(2-氟吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基)環丙烷-1-甲醯胺(I)。

【0022】 醯胺形成反應(步驟4)中使用的鹼可為熟習此項技術者已知之任何適合的鹼。適合的鹼之實例包括三烷基胺(例如三乙胺、N-甲基嗎啉及許尼希氏鹼)及芳胺(例如吡啶及2,6-二甲基吡啶)。

【0023】 醯胺形成反應(步驟4)可在熟習此項技術者已知之任何適合的溶劑中進行。適合的溶劑之實例包括醚溶劑(例如四氫呋喃及2-甲基四氫呋喃)。

【0024】 醯胺形成反應(步驟4)可在任何適合的溫度下進行。舉例而言，醯胺形成反應可在0℃與50℃之間、或0℃與35℃之間、或5℃與室溫之間、或10℃與20℃之間的溫度下進行。

【0025】 醯胺形成反應(步驟4)之產物1-(2-氟苯基)-*N*-(1-(2-氟吡啶-

之方式併入本文中。

【0075】 如本文所使用，術語「化合物」係指具有相同化學結構之分子集合，分子之組成原子中可存在同位素變化的情形除外。術語「化合物」包括此類分子集合，而不考慮含有該分子集合之既定樣品之純度。由此，術語「化合物」包括呈純形式或呈與一或多種其他物質之混合物(例如溶液、懸浮液或膠體)形式的此類分子集合。

【0076】 除非另外規定，否則在說明書及申請專利範圍中，在任何本發明化合物中未特定稱為特定同位素之任何原子意謂表示指定元素之任何穩定同位素。在任何本發明化合物中未特定稱為特定同位素之原子的實例中，未進行富集特定同位素之原子之工作，且因此一般技術者應理解，此類原子可能大致以指定元素之天然豐度同位素組成存在。

【0077】 如本文所用，當提及同位素時，術語「穩定」意謂尚未知曉經歷自發放射性衰減之同位素。穩定同位素包括(但不限於)無V.S. Shirley及C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division,勞倫斯伯克利實驗室(Lawrence Berkeley Laboratory), 核素表(Table of Nuclides) (1980年1月)中鑑別之衰減模式之同位素。

【0078】 在一些實施例中，本文中揭示及主張之化合物及其醫藥學上可接受之鹽包括在指定元素之大致天然豐度同位素組成下之各組成原子。

【0079】 如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似者且與合理益處/風險比相稱的彼等鹽。本發明化合物之「醫藥學上可接受之鹽」包括任何無毒性鹽，其在向接受者投與後

能夠直接或間接提供本發明化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物。

【0080】 醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知的。舉例而言，S. M. Berge等人在以引用之方式併入本文中之*J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, 66, 1-19中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽。式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合的無機及有機酸之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。

【0081】 如本文所使用，在提及兩種或更多種化學物質時，術語「反應」意謂使得或允許該等化學物質在適合於該等化學物質之間發生化學反應的條件下彼此接觸。

【0082】 如本文所使用，術語「三烷基胺」係指式NR_3之化合物，

其中各R獨立地為C_1-C_6烷基，或其中兩個R基團與氮原子一起形成5員或6員雜環。三烷基胺之實例包括三甲胺、二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉及其類似者。

【0083】 如本文所使用，術語「分離」係指自混合物之其餘組分中移除該混合物中一種化學組分的一些或全部。舉例而言，當自混合物之一或多種液體組分中移除該混合物之固體化學組分時，該固體組分可藉由諸如過濾、傾析等手段移除。

【0084】 如本文所使用，術語「氫化催化劑」係指熟習此項技術者已知用於實現有機分子之氫化催化的彼等催化劑。適合的氫化催化劑之實例包括不勻相鉑催化劑(例如載鉑碳、$PtO_2 \cdot H_2O$及其類似者)、不勻相鈀催化劑(例如載鈀碳、載氫氧化鈀碳(「皮爾曼氏催化劑」)及其類似者)以及不勻相鎳催化劑(例如雷氏(Raney)-Ni)。

【0085】 如本文所使用，在提及化合物或試劑引入化學反應中時，術語「引入」係指向反應混合物中添加化合物或試劑之動作。舉例而言，在特定化合物或試劑被稱為「引入」反應混合物中時，應理解所討論之化合物或試劑並非原位產生的。

【0086】 如本文所使用，術語「無機磷酸鹽」係指式M_3PO_4之鹽，其中M為單價陽離子(例如Na^+、K^+等)。該術語包括呈無水、水合及溶劑化形式之此類鹽。無機磷酸鹽之實例包括Na_3PO_4、K_3PO_4及其類似者。

【0087】 如本文所使用，術語「無機碳酸鹽」係指式M_2CO_3或DCO_3之鹽，其中M為單價陽離子(例如Na^+、K^+等)，且D為二價陽離子(例如Ca^{2+}、Mg^{2+}等)。該術語包括呈無水、水合及溶劑化形式之此類鹽。無機碳酸鹽之實例包括Na_2CO_3、Cs_2CO_3、$CaCO_3$及其類似者。