



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073739 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201480009452. 4

代理人 曹立莉

(22) 申请日 2014. 02. 27

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/770, 031 2013. 02. 27 US

C07D 403/12(2006. 01)

C07D 231/56(2006. 01)

A61K 31/416(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

(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

(71) 申请人 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

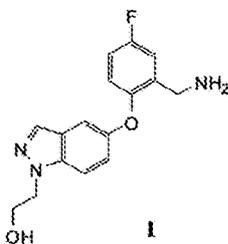
权利要求书8页 说明书29页

(54) 发明名称

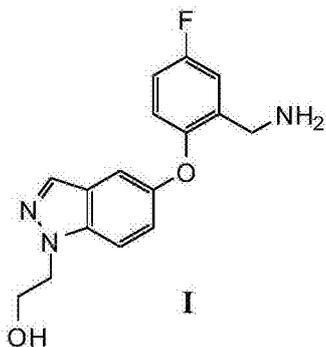
用于制备吡啶衍生物的中间体及其制备方法

(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啶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啶中间体和衍生物。

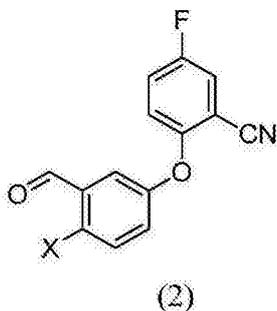


1. 一种用于制备式 I 的化合物的方法

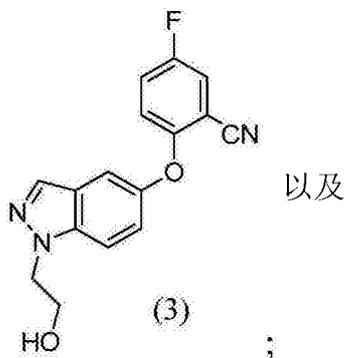


所述方法包括：

(a) 使式 (2) 的化合物



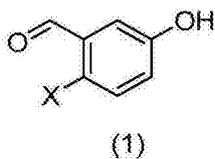
其中 X 为 Br 或 I；与 2-胍基乙醇在碱和过渡金属催化剂存在下反应，得到式 (3) 的化合物



(b) 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。

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。

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 至 6 中任一项所述的方法, 其中所述过渡金属催化剂是铜、铂、钯、铁、镍、钨或铑催化剂。

8. 根据权利要求 7 所述的方法, 其中所述过渡金属催化剂是铜催化剂。

9. 根据权利要求 8 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 。

10. 根据权利要求 9 所述的方法, 其中所述铜催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

11. 根据权利要求 8 至 10 中任一项所述的方法, 其中所述反应是在不存在二胺配位体情况下进行。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法, 其中使用约 0.20 至 0.25 当量的所述过渡金属催化剂。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的方法, 其中化合物 (3) 的胍基是在催化氢化条件下还原的。

14. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中所述催化氢化条件包括在氨水和氢气存在下用雷尼镍催化剂处理化合物 (3)。

15. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中所述雷尼镍催化剂是 Raney Ni-MC700 或 Raney Ni-MC703。

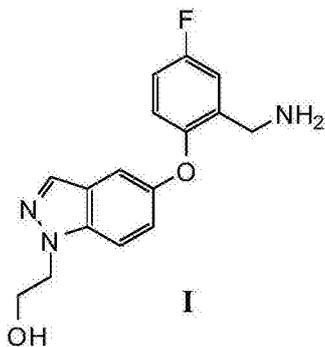
16. 根据权利要求 15 所述的方法, 其中通过 HPLC 测定, 所述产物含有低于 0.10a% 的杂质 (2, 2'-(5, 5'-(((氮烷二基双(亚甲基))双(4-氟-2, 1-亚苯基))双(氧基))双(1H-吡啶-5, 1-二基))二乙醇)。

17. 根据权利要求 15 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-吡啶-5, 1-二基))二乙醇)。

18. 根据权利要求 15 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-吡啶-1-基)乙醇)。

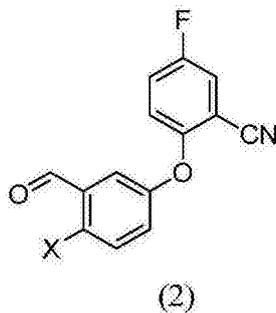
19. 根据权利要求 15 所述的方法, 其中通过 HPLC 测定, 所述产物含有低于 0.10a% 的杂质 2-(5-(4-氟-2-(羟甲基)苯氧基)-1H-吡啶-1-基)乙醇)。

20. 一种式 I 的化合物

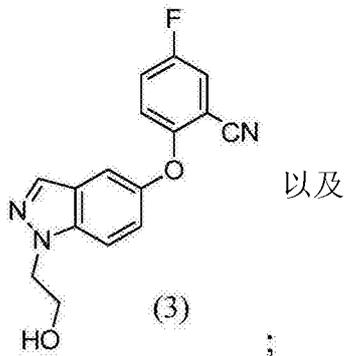


所述化合物是通过以下方法制备,所述方法包括:

(a) 使式 (2) 的化合物



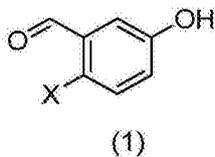
其中 X 为 Br 或 I ;与 2- 胍基乙醇在碱和过渡金属催化剂存在下反应,得到式 (3) 的化合物



(b) 将化合物 (3) 的腈基还原,得到所述式 I 的化合物。

21. 根据权利要求 20 所述的化合物,其中所述 (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。

22. 根据权利要求 21 所述的化合物,其中使用约两当量的 2,5- 二氟苯甲腈。

23. 根据权利要求 21 或 22 所述的化合物,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。

24. 根据权利要求 20 至 23 中任一项所述的化合物,其中使用约 1.05 至约 1.2 当量的

2- 胍基乙醇。

25. 根据权利要求 20 至 24 中任一项所述的化合物, 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。

26. 根据权利要求 20 至 25 中任一项所述的化合物, 其中所述过渡金属催化剂是铜、铂、钯、铁、镍、钨或铑催化剂。

27. 根据权利要求 26 所述的化合物, 其中所述过渡金属催化剂是铜催化剂。

28. 根据权利要求 27 所述的化合物, 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 。

29. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其中所述铜催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

30. 根据权利要求 27 至 29 中任一项所述的化合物, 其中步骤 (a) 是在不存在二胺配位体情况下进行。

31. 根据权利要求 20 至 30 中任一项所述的化合物, 其中使用约 0.20 至 0.25 当量的所述过渡金属催化剂。

32. 根据权利要求 20 至 31 中任一项所述的化合物, 其中化合物 (3) 的腈基是在催化氢化条件下还原的。

33. 根据权利要求 32 所述的化合物, 其中所述催化氢化条件包括在氨水和氢气存在下用雷尼镍催化剂处理化合物 (3)。

34. 根据权利要求 33 所述的化合物, 其中所述雷尼镍催化剂是 Raney Ni-MC700 或 Raney Ni-MC703。

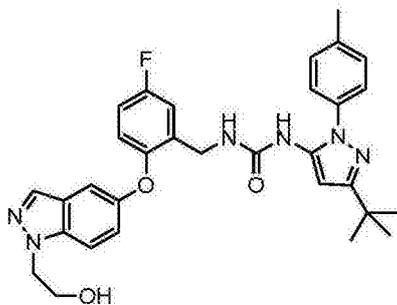
35. 根据权利要求 34 所述的化合物, 其中通过 HPLC 测定, 所述产物含有低于 0.10a% 的杂质 2, 2'-(5, 5'-(((氮烷二基双(亚甲基))双(4-氟-2, 1-亚苯基))双(氧基))双(1H-吡唑-5, 1-二基))二乙醇)。

36. 根据权利要求 34 所述的化合物, 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)。

37. 根据权利要求 34 所述的化合物, 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)。

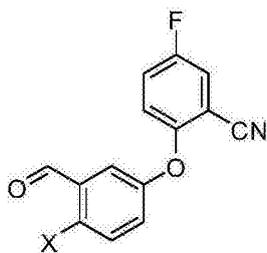
38. 根据权利要求 34 所述的化合物, 其中通过 HPLC 测定, 所述产物含有低于 0.10a% 的杂质 2-(5-(4-氟-2-(羟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇)。

39. 一种用于制备具有下式的化合物 (A) 的方法



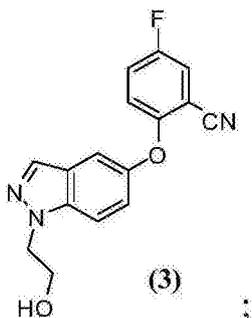
所述方法包括：

(a) 使式 (2) 的化合物



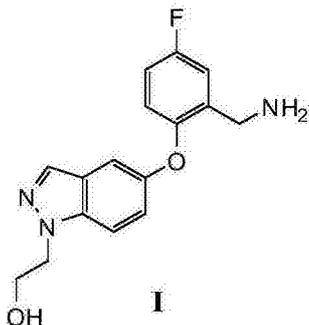
(2)

其中 X 为 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



(3)

(b) 将化合物 (3) 的腈基还原, 得到式 I 的化合物



I

(c) 使所述式 I 的化合物与式 (4) 的化合物偶合



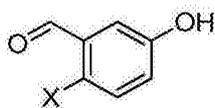
(4)

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)。

40. 根据权利要求 39 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。

41. 根据权利要求 40 所述的方法, 其中使用约两当量的 2, 5- 二氟苯甲腈。

42. 根据权利要求 40 或 41 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。

43. 根据权利要求 39 至 42 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。

44. 根据权利要求 39 至 43 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。

45. 根据权利要求 39 至 44 中任一项所述的方法, 其中所述过渡金属催化剂是铜、铂、钯、铁、镍、钨或铑催化剂。

46. 根据权利要求 45 所述的方法, 其中所述过渡金属催化剂是铜催化剂。

47. 根据权利要求 46 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 。

48. 根据权利要求 47 所述的方法, 其中所述铜催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

49. 根据权利要求 46 至 48 中任一项所述的方法, 其中步骤 (a) 是在不存在二胺配位体情况下进行。

50. 根据权利要求 39 至 49 中任一项所述的方法, 其中使用约 0.20 至 0.25 当量的所述过渡金属催化剂。

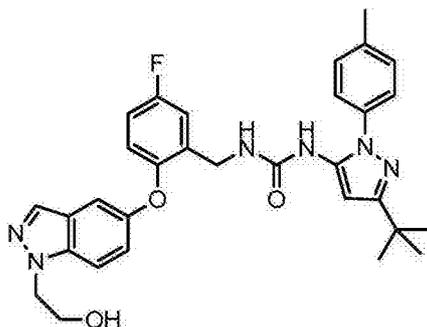
51. 根据权利要求 39 至 50 中任一项所述的方法, 其中化合物 (3) 的腈基是在催化氢化条件下还原的。

52. 根据权利要求 51 所述的方法, 其中所述催化氢化条件包括在氨水和氢气存在下用雷尼镍催化剂处理化合物 (3)。

53. 根据权利要求 52 所述的方法, 其中所述雷尼镍催化剂是 Raney Ni-MC700 或 Raney Ni-MC703。

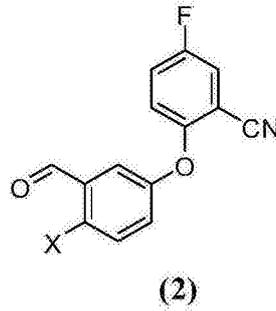
54. 根据权利要求 39 至 53 中任一项所述的方法, 其中由 Z 表示的离去基团是卤代 (1-6C) 烷氧基、烯氧基或芳氧基, 其中所述芳基部分任选地被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br 及 NO_2 的基团取代。

55. 一种具有式 (A) 的化合物

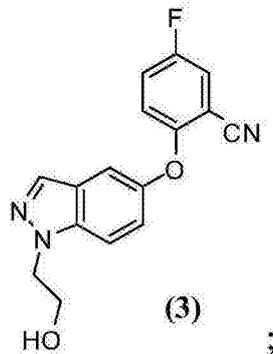


所述化合物是通过以下方法制备,所述方法包括:

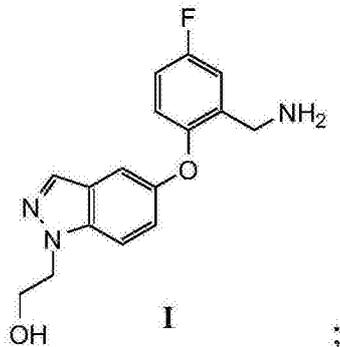
(a) 使式 (2) 的化合物



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



(b) 将化合物 (3) 的腈基还原,得到所述式 I 的化合物



(c) 使所述式 I 的化合物与式 (4) 的化合物偶合

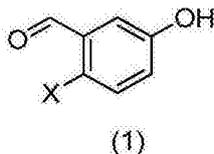


其中 Z 表示离去基团 ;得到所述化合物 (A) ;以及

(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)。

56. 根据权利要求 55 所述的化合物,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。

57. 根据权利要求 56 所述的化合物, 其中使用约两当量的 2, 5- 二氟苯甲腈。

58. 根据权利要求 55 或 56 所述的化合物, 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。

59. 根据权利要求 55 至 58 中任一项所述的化合物, 其中使用约 1.05 至约 1.2 当量的 2- 胍基乙醇。

60. 根据权利要求 55 至 59 中任一项所述的化合物, 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。

61. 根据权利要求 55 至 60 中任一项所述的化合物, 其中所述过渡金属催化剂是铜、铂、钯、铁、镍、钨或铑催化剂。

62. 根据权利要求 61 所述的化合物, 其中所述过渡金属催化剂是铜催化剂。

63. 根据权利要求 62 所述的化合物, 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 。

64. 根据权利要求 63 所述的化合物, 其中所述铜催化剂是 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

65. 根据权利要求 62 至 64 中任一项所述的化合物, 其中步骤 (a) 是在不存在二胺配位体情况下进行。

66. 根据权利要求 55 至 65 中任一项所述的化合物, 其中使用约 0.20 至 0.25 当量的所述过渡金属催化剂。

67. 根据权利要求 55 至 66 中任一项所述的化合物, 其中化合物 (3) 的腈基是在催化氢化条件下还原的。

68. 根据权利要求 67 所述的化合物, 其中所述催化氢化条件包括在氨水和氢气存在下用雷尼镍催化剂处理化合物 (3)。

69. 根据权利要求 68 所述的方法, 其中所述雷尼镍催化剂是 Raney Ni-MC700 或 Raney Ni-MC703。

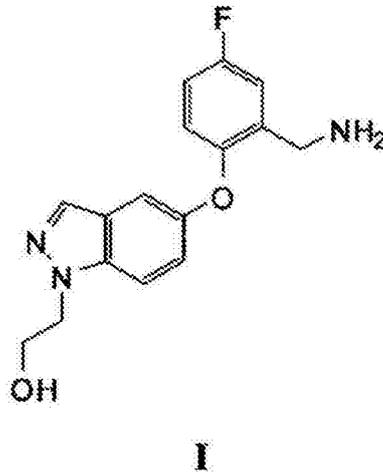
70. 根据权利要求 55 至 69 中任一项所述的化合物, 其中由 Z 表示的离去基团是卤代 (1-6C) 烷氧基、烯氧基或芳氧基, 其中所述芳基部分任选地被一个或多个独立地选自 F、Cl、Br 及 NO_2 的基团取代。

用于制备吲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

[0002]



[0003] 所述化合物作为中间体在合成吲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吲唑中间体和衍生物。

[0004] 现有技术描述

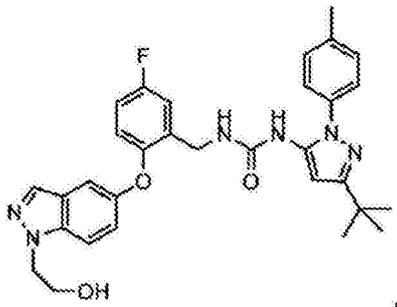
[0005] WO 2004/078116 和 WO 2007/089646 中已经描述了吲唑衍生物。这些化合物对于 p38 MAPK 蛋白质激酶具有抑制活性,并因此可用于治疗激酶介导的疾病,包括增生性病征(如骨髓增生异常综合症)、发炎性疾病、自体免疫性疾病、破坏性骨病、感染性疾病、病毒性疾病、纤维化疾病以及神经退化性疾病。

[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-吲唑-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：

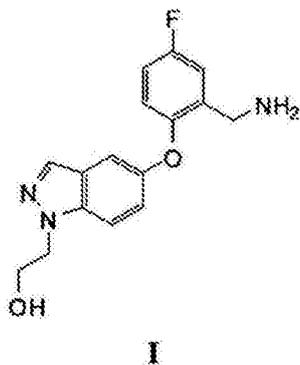
[0008]



[0009] 化合物 A 及其制备方法公开于 PCT 公布号 WO 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。

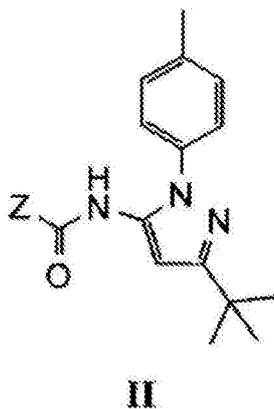
[0010] 化合物 A 合成中的一个关键步骤是脲键的形成。例如,如 WO 2007/089646 中所报导,化合物 A 可以通过使式 I 的关键中间体

[0011]



[0012] 与式 II 的化合物反应来制备：

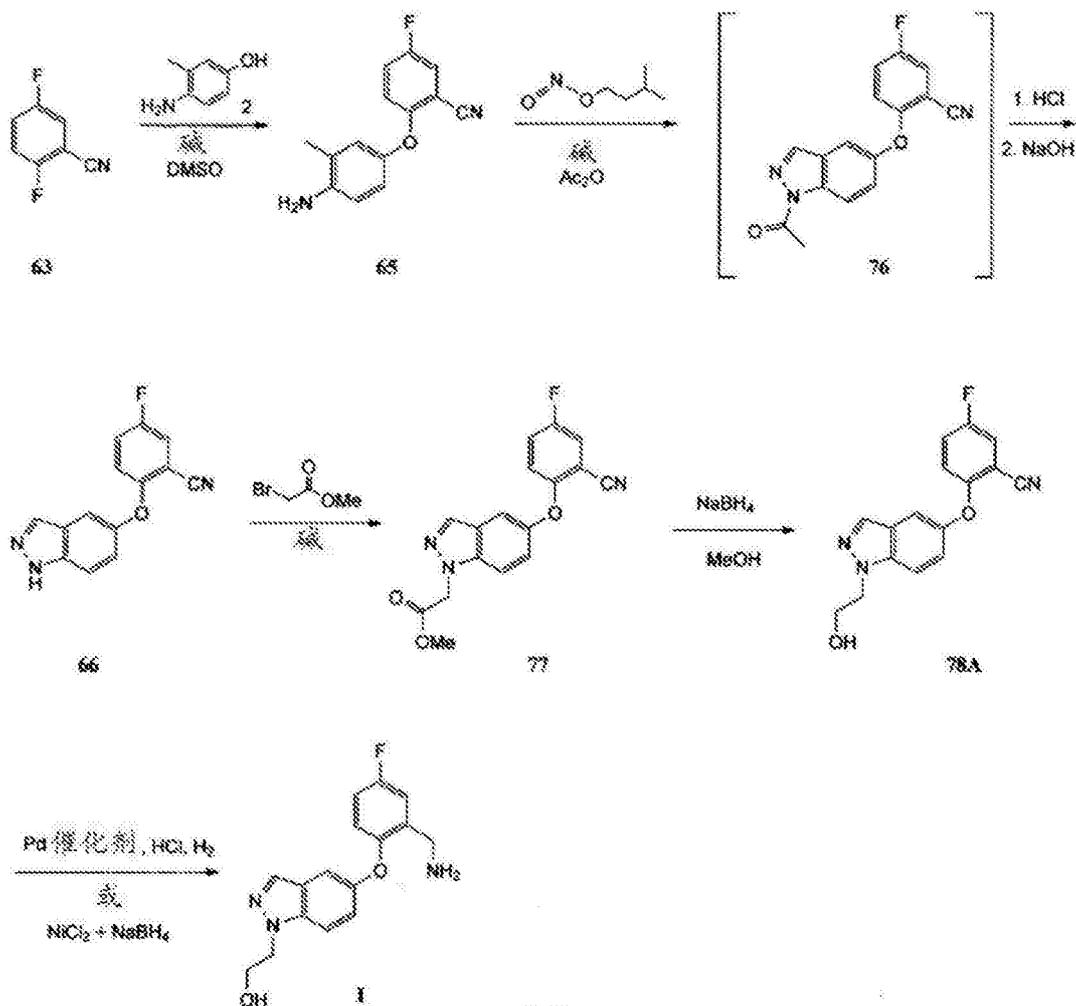
[0013]



[0014] 其中 Z 表示离去基团。

[0015] WO 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。

[0016]



[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。

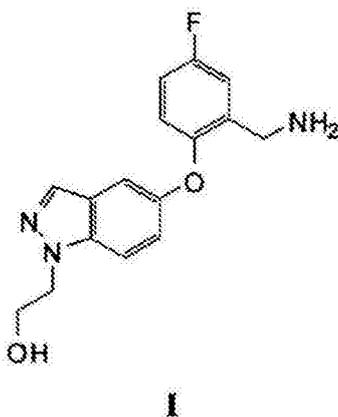
[0019] 由于化合物 A 具有高效力,尤其是作为 p38/Tie2 抑制剂的高效力,使得需要改进的制造这一化合物的方法。具体而言,需要提供满足以下一个或多个标准的方法:当与已知方法相比较时,可放大、更安全;更简单;更高产率以及更经济。

[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

[0023]



[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

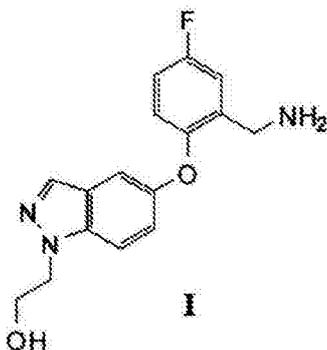
[0034] 术语“约”在本文中用于指近似地、在……左右、粗略地或大约。当术语“约”结合数字范围使用时，其通过扩展所陈述的数值的上下边界来调整该范围。一般来说，术语“约”在本文中用于调整所述值上下变化 20% 的数值。

[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数值，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

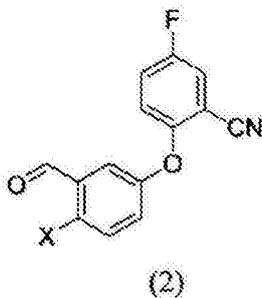
[0038]



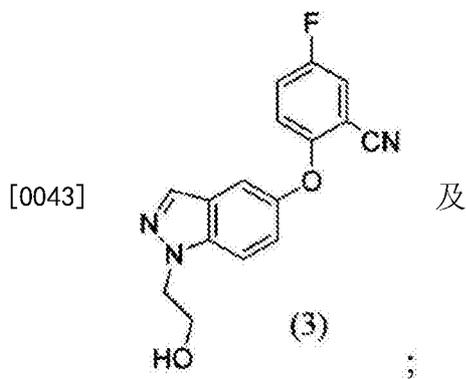
[0039] 所述方法包括：

[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



[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、氢氧化钠、氯化钾、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°C 至约 140°C 之间进行的。在一个实施方案中,反应是在约 100°C 至约 120°C 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、钇或铈的金属制备。

[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 。

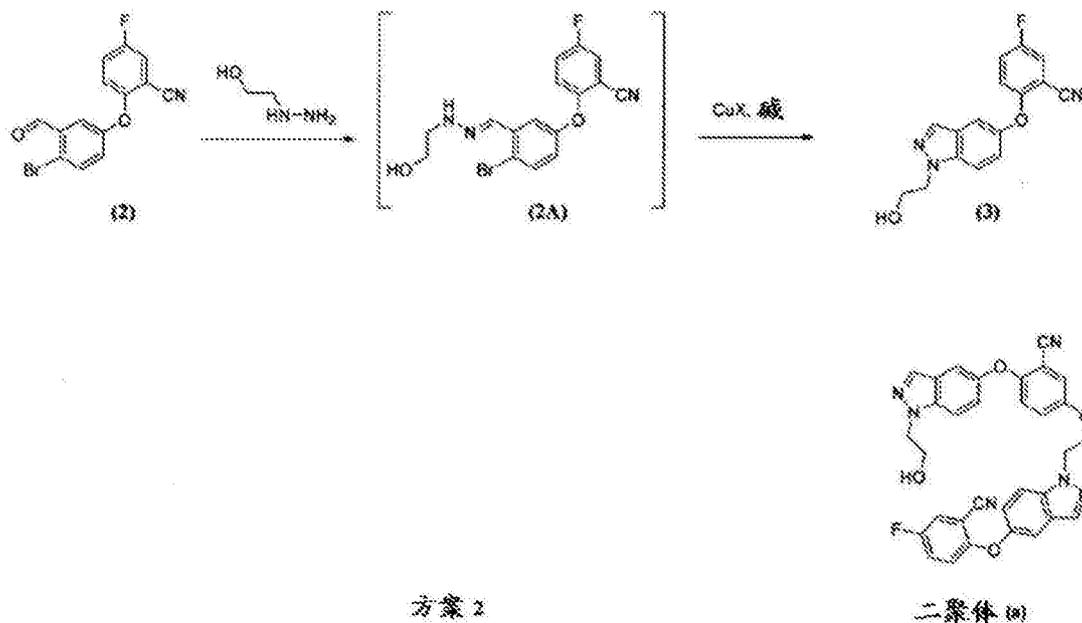
[0058] 在某些实施方案中,钯过渡金属催化剂包括一种或更多种膦或氨基膦配位体。膦配位体可以是单齿膦配位体,如三甲基膦、三乙基膦、三丙基膦、三异丙基膦、三丁基膦、三环己基膦、亚磷酸三甲酯、亚磷酸三乙酯、亚磷酸三丙酯、亚磷酸三异丙酯、亚磷酸三丁酯或亚磷酸三环己酯;或双齿膦配位体,如 2, 2'- 双 (二苯基膦基) -1, 1'- 联萘 (BINAP)、1, 2- 双 (二甲基膦基) 乙烷、1, 2- 双 (二乙基膦基) 乙烷、1, 2- 双 (二丙基膦基) - 乙烷、1, 2- 双 (二异丙基膦基) 乙烷、1, 2- 双 (二丁基膦基) 乙烷、1, 2- 双 (二环己基膦基) 乙烷、1, 3- 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°C 下进行的,但实施例 13 例外,它是在回流下进行的。

[0061]



[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)	(2A)	二聚体 (a)
						HPLC ^a a%	HPLC ^b 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%

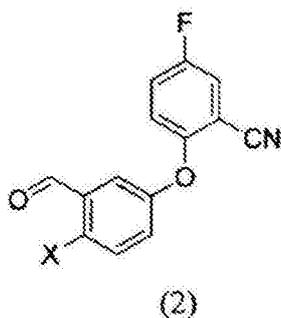
[0066] ^c配位体 A :反 -1, 2- 双 (甲基氨基) 环己烷 ;配位体 B :N, N' - 二甲基亚乙基 - 二胺

[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。

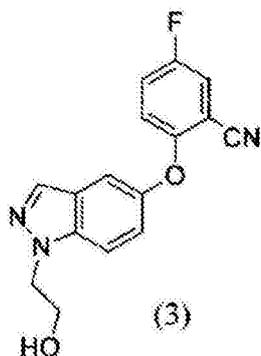
[0069] 因此,在一个实施方案中,步骤 (a) 包括使式 (2) 的化合物

[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

[0072]



[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。

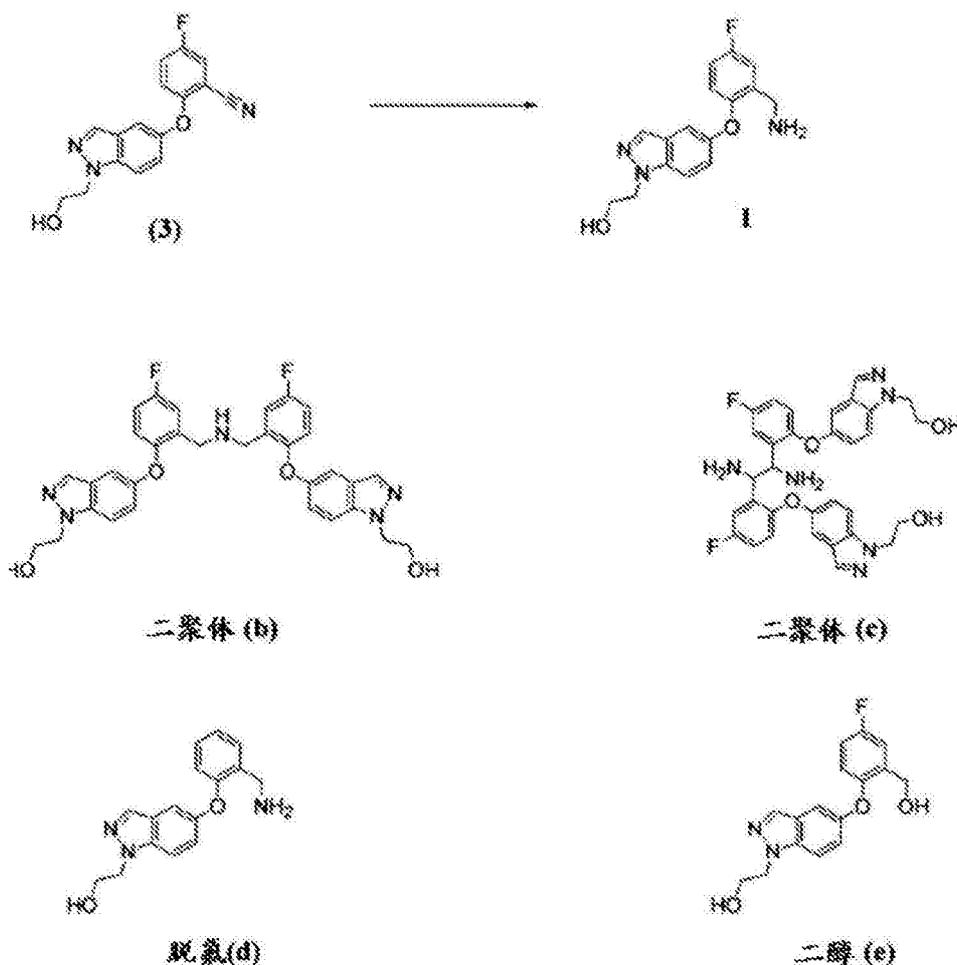
[0082] 适于在非催化氢化条件下还原腈基的试剂的实例包括但不限于, 硼化镍、 $\text{NaBH}_4\text{-BF}_3$ 以及硼烷 - 二甲硫醚。

[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。

[0086]



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。

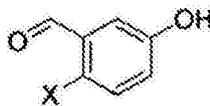
[0088] 因此,在一个实施方案中,步骤 (b) 包括在催化氢化条件下使用雷尼镍作为催化

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

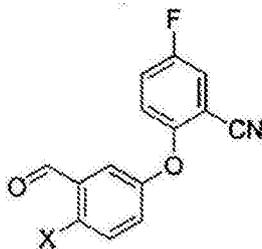
[0091]



(1)

[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

[0093]



(2)

[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、氢氧化钠及碳酸氢钠。其它适合碱包括氟化钾和氢氧化钠。

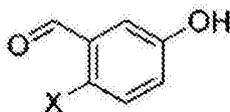
[0097] 式 (1) 的化合物与 2, 5- 二氟苯甲腈的反应是在适合溶剂中进行的。适合溶剂的实例包括 DMSO、DMF、NMP、乙腈、二噁烷、DME 以及噻吩烷。

[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°C 至约 120°C 下进行的。在一个实施方案中, 步骤 (a1) 是在约 80°C 至约 100°C 的温度下进行。在一个实施方案中, 步骤 (a1) 是在约 80°C 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

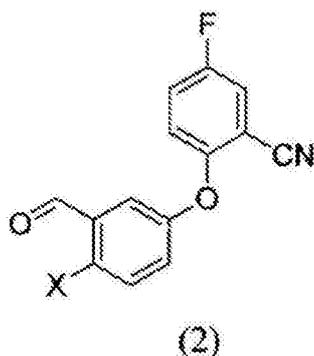
[0101]



(1)

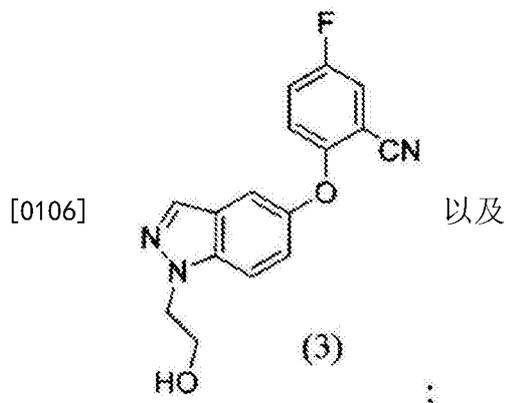
[0102] 其中 X 是 Br 或 I ; 与 2, 5- 二氟苯甲腈在碱存在下反应, 得到式 (2) 的化合物

[0103]



[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) 的胍基还原，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。

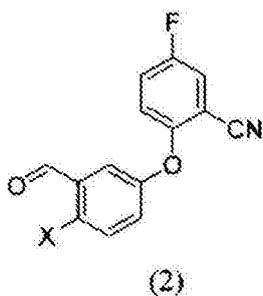
[0113] 在以上方法的一个实施方案中，步骤 (a) 中使用的碱是氨水。

[0114] 在以上方法的一个实施方案中，胍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。

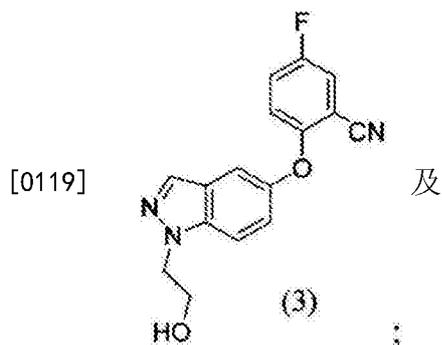
[0115] 本文还提供了由以下方法制备的式 I 的化合物，所述方法包括：

[0116] (a) 使式 (2) 的化合物

[0117]



[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 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ 。

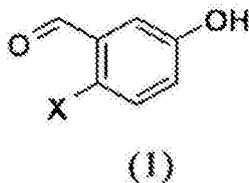
[0123] 在以上方法的一个实施方案中,步骤 (a) 中使用的碱是碱金属碳酸盐、磷酸盐、氢化物、醇盐、碳酸氢盐或氢氧化物。在一个实施方案中,碱是碱金属碳酸盐或碱金属磷酸盐。

[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:

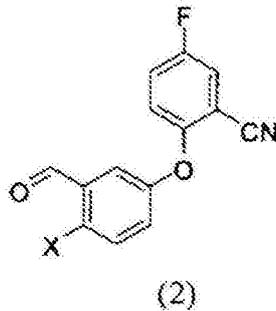
[0126] (a1) 使式 (1) 的化合物

[0127]



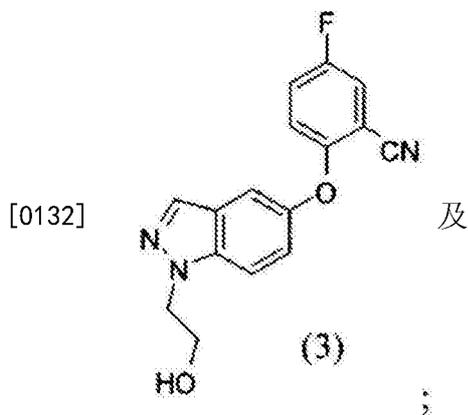
[0128] 其中 X 是 Br 或 I ;与 2,5- 二氟苯甲腈在碱存在下反应,得到式 (2) 的化合物

[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



[0133] (b) 将化合物 (3) 的胍基还原，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，胍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) 的胍基时含有低于 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) 的胍基时含有低于 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

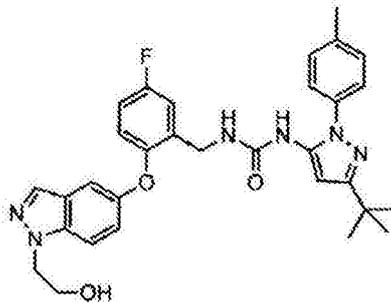
法制备时并且当在催化氢化条件下使用 Raney Ni-MC700 或 Raney Ni-MC703 作为催化剂还原化合物 (3) 的腈基时含有低于 0.1a% 的杂质“脱氟 (d)” (2-(5-(2-(氨基甲基)苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇)。

[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,

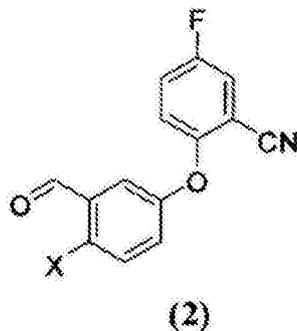
[0145]



[0146] 所述方法包括:

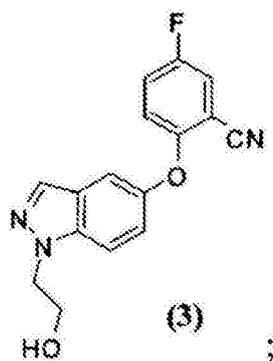
[0147] (a) 使式 (2) 的化合物

[0148]



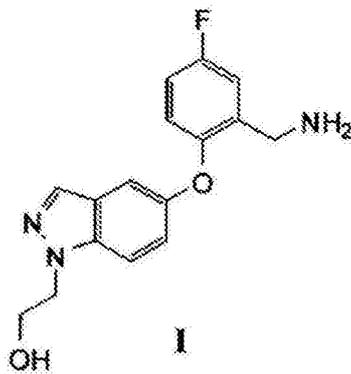
[0149] 其中 X 是 Br 或 I ;与 2-胍基乙醇在碱和过渡金属催化剂存在下反应,得到式 (3) 的化合物

[0150]



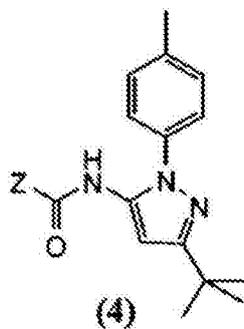
[0151] (b) 将化合物 (3) 的腈基还原, 得到式 I 的化合物

[0152]



[0153] (c) 使所述式 I 的化合物与式 (4) 的化合物偶合

[0154]



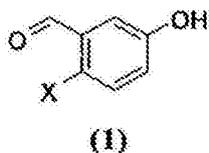
[0155] 其中 Z 表示离去基团 ; 得到化合物 A ; 及

[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。

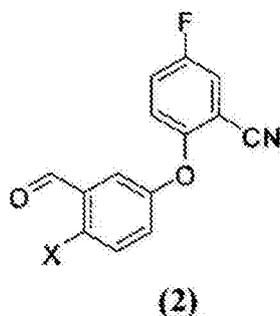
[0168] 以上描述的用于制备化合物 A 的方法任选进一步包括步骤 (d), 该步骤包括用至少一当量的 HCl 处理步骤 (c) 中形成的化合物 A 的游离碱, 分离出化合物 A 的单盐酸盐。

[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:

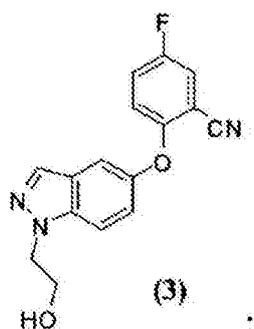
[0171] (a) 使式 (2) 的化合物

[0172]



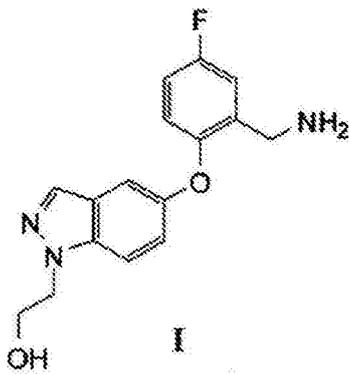
[0173] 其中 X 是 Br 或 I; 与 2-胍基乙醇在碱和过渡金属催化剂存在下反应, 得到式 (3) 的化合物

[0174]



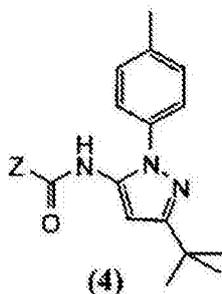
[0175] (b) 将化合物 (3) 的腈基还原, 得到式 I 的化合物

[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。

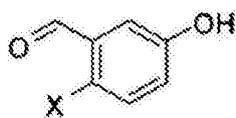
[0184] 在以上方法的一个实施方案中, 胍基是在催化氢化条件下还原的。在一个实施方案中, 催化剂是雷尼镍催化剂。在一个实施方案中, 催化剂是 Raney Ni-MC700 或 Raney Ni-MC703。

[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

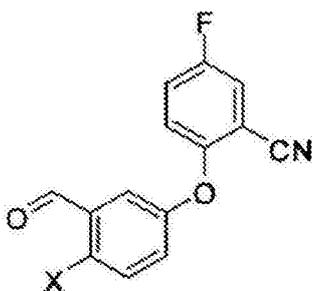
[0189]



(1)

[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

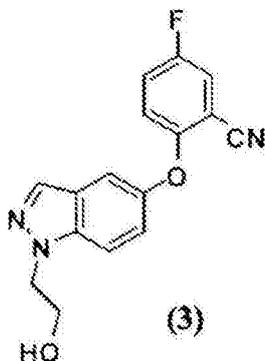
[0191]



(2)

[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

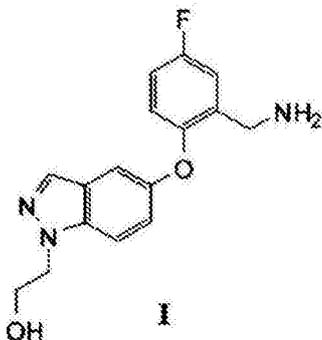
[0193]



(3)

[0194] (b) 将化合物 (3) 的腈基还原,得到式 I 的化合物

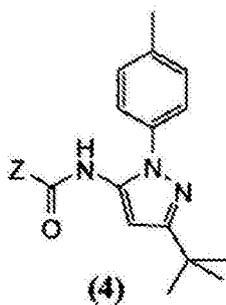
[0195]



I

[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,脞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

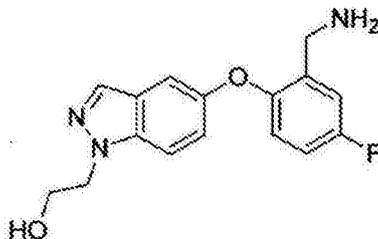
[0208] 以下实施例将说明本发明。在以下描述的实施例中,除非另作指示,否则所有温度都是以摄氏度陈述。试剂是购自诸多商品供应商,如 Aldrich Chemical Company、

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

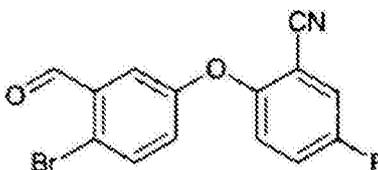
[0210] 制备 2-(5-(2-(氨基甲基)-4-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[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°C,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°C。将 2-丙醇 (3.5L) 添加到混合物中,然后以使内温保持 <20°C 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°C 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°C 下干燥,得到 528g 的 4-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°C,保持 45 分钟。当剩余不到 5a% 的 4-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°C,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°C 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

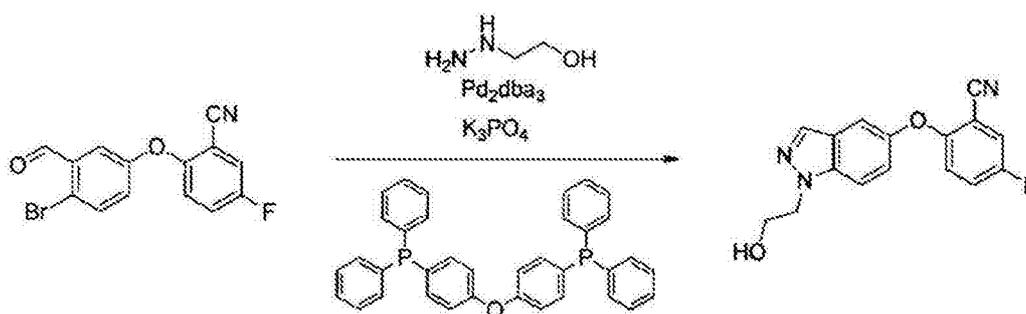
5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯甲腈并且发现其含有 76.3g (86%) 该化合物。将滤液添加到分液漏斗中并以乙酸异丙酯 (1000mL) 进一步稀释。用饱和氯化钠水溶液和 2M HCl 的混合物 (6:4, 1000mL) 洗涤乙酸异丙酯层并分离各相。水层用乙酸异丙酯 (500mL) 反萃取。合并的乙酸异丙酯层用饱和氯化钠水溶液和 2N NH₄OH 的混合物 (1:1, 1000mL) 洗涤并分离各相。乙酸异丙酯层用饱和氯化钠水溶液、2M HCl 的混合物 (50:1, 490mL 盐水和 10mL 的 2M HCl) 洗涤并分离各相。乙酸异丙酯层用饱和氯化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°C 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°C 下搅拌浆液 5 小时。对反应物取样 (5 μL 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°C 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°C 并且所有固体都溶解。将庚烷 (1200mL) 添加到温度保持 >50°C 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 (20 μm) 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°C 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

[0219]



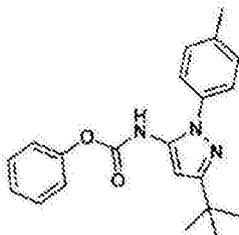
[0220] 向圆底烧瓶中添加 2-胍基乙醇 (0.43mL, 6.25mmol, 1.0 当量)、2-(4-溴-3-甲酰

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, 认为完全形成脞。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% 的中间体脞。20 小时之后, 存在 1.6a% 的中间体脞, 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 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ (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]



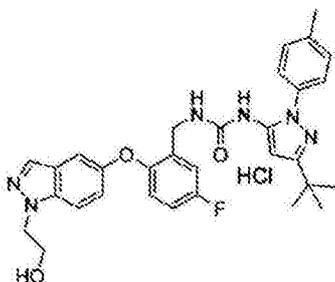
[0224] 步骤 A: 制备 3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-铵氯化物: 向反应器装备机械搅拌器、温度探针、加热套、回流冷凝器及用于正 N_2 压力的 N_2 接头。向烧瓶中依序装入 2-(对甲苯基)胍-1-鎓盐氯化物 (100g, 630.4mmol, 1.0 当量) 及 4,4-二甲基-3-氧代戊腈 (86.8g, 693.4mmol, 1.1 当量)。向正在搅拌的固体中装入 MeOH (500mL), 并使混合物升温到回流, 直到 HPLC 确定反应完成 (>99.5%; 200 倍稀释, 10 μL 于 2.0mL MeOH 中, 5 μL 注射液)。冷却反应混合物, 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-铵氯化物 (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-铵氯化物 (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-铵氯化物的浆液中, 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)苯甲基)脲 (化合物 A) 和 HCl 盐形成

[0228]

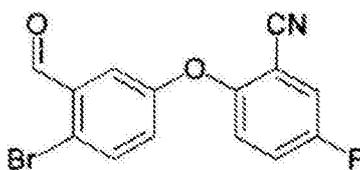


[0229] 将 2-(5-(2-(氨基甲基)-4-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇 (12.13kg, 40.27mol) 和 (3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯 (14.00kg, 40.07mol) 装入搪玻璃反应器中。将固体悬浮于 2-丙醇 (220L) 中。悬浮液加热到 35°C 并在 35-40°C 下搅拌。加热时, 固体溶于溶液中。5 小时之后, IPC HPLC 显示完全转化。将反应混合物冷却到 25°C, 随后精密过滤并用 2-丙醇 (14L) 冲洗。在 22-23°C 下通过精密过滤器向过滤的溶液中添加 HCl (4.80kg 的 32% HCl 水溶液, 1.05 当量)。在 18-23°C 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°C 下干燥产物 28.5 小时。利用 3.1mm 筛孔大小的筛网, 通过 quadro comi11 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

[0232]



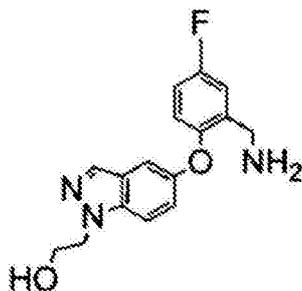
[0233] 将 2-溴-5-羟基苯甲醛 (20.0g, 99.5mmol, 1.0 当量)、乙醇 (100mL)、三乙氧基甲烷 (20mL, 120mmol, 1.2 当量) 及氯化铵 (0.286g, 5.3mmol, 0.05 当量) 组合于一个圆底烧瓶中。在 40°C 下搅拌反应 1 小时, 然后使其冷却到 <35°C。添加二甲基乙酰胺 (100mL) 并在真空下浓缩反应混合物, 直到 GC 分析显示乙醇占溶液约 10 重量%。然后, 将反应混合物转移到含有 2,5-二氟苯甲腈 (12.46g, 89.54mmol, 0.9 当量)、碳酸钾 (16.50g, 119.4mmol, 1.2 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°C 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°C 下搅拌反应混合物 3 小时。将反应混合物冷却到低于 30°C 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°C, 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°C 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]

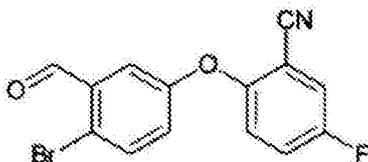


[0237] 在 8L 的 Parr 容器中, 将 5-氟-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯甲腈 (303.1g, 1.0 当量) 与 MC703 浆液 (150g, 80% 水) 和 2M NH₃ 的 IPA 溶液 (4.5L, 15mL/g) 组合, 并在 200psi H₂ 下加热到 100°C。8 小时之后, 将反应物冷却到环境温度并使其静置 12 小时。将浆液用 IPA (600mL, 2mL/g) 转移到酸瓶中并使其滤过 Celite®。用 IPA (2×600mL/g, 总计 4mL/g) 洗涤 Celite® 床。滤液在真空下浓缩到 1200mL (4vol) 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°C 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]



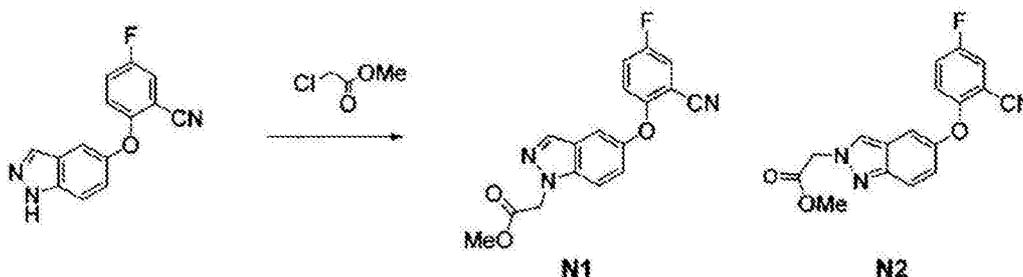
[0241] 向 2-溴-5-羟基苯甲醛 (5.0g, 25mmol, 1.0eq) 和 2,5-二氟苯甲腈 (6.9g, 50mmol, 2.0eq) 于 DMSO (25mL) 中的溶液中添加 325 目的 K₂CO₃ (2.4g, 17mmol, 0.70eq)。将混合物升温到 80°C, 保持 19 小时, 之后, 通过 HPLC 确定反应 ≥ 99.5a% 完成。移除加热源并将反应物冷却到环境温度。添加 CH₃CN (40mL, 8mL/g) 和水 (40mL, 8mL/g)。使混合物在环境温度下搅拌 20 小时并且通过过滤去除固体, 用 1:1 的 CH₃CN: 水 (2×2mL/g) 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-吡唑-1-基)乙酸甲酯和 2-(5-(2-氰

基-4-氟苯氧基)-2H-吡唑-2-基)乙酸甲酯

[0244]



[0245] 在 N₂ 氛围下, 向圆底烧瓶中添加 2-((1H-吡唑-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°C 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°C 并且再添加氯乙酸甲酯 (65g, 0.595mol) 和 K₂CO₃ (141g, 1.02mol)。48 小时之后, 再添加氯乙酸甲酯 (100g, 0.915mol) 和 K₂CO₃ (125g, 0.905mol), 然后在 56 小时之后, 再添加氯乙酸甲酯 (100g, 0.915mol) 和 K₂CO₃ (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°C 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

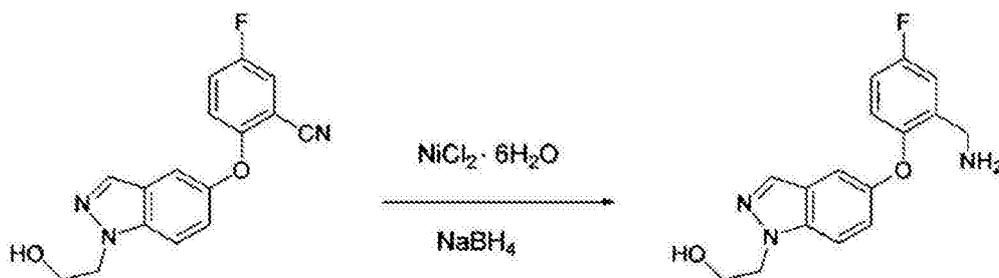
[0248]

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
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-(氨基甲基)-4-氟苯氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[0251]



[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 $<5^\circ\text{C}$ (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°C , 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°C , 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°C 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-(氨甲基)-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°C 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 $<0.05\text{a}\%$, “二聚体 (b)” 的量 $<0.05\text{a}\%$, “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%