



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102174020 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 07

(21) 申请号 201110058177. 3

(22) 申请日 2006. 06. 07

(30) 优先权数据

60/688, 976 2005. 06. 09 US

(62) 分案原申请数据

200680019924. X 2006. 06. 07

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 S·阿贝尔 M·阿克莫格鲁

B·埃尔布 C·克雷尔

J·斯科拉法尼 M·迈森巴赫

M·普拉沙德 谢文忠 S·薛

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 林柏楠 彭飞

(51) Int. Cl.

C07D 233/61 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2004/005281 A, 2004. 01. 15, 全文.

WO 01/53274 A1, 2001. 07. 26, 全文.

WO 03/099771 A2, 2003. 12. 04, 全文.

EP 0166533 A1, 1986. 01. 02, 全文.

CN 85104392 A, 1986. 12. 24, 全文.

审查员 张恒君

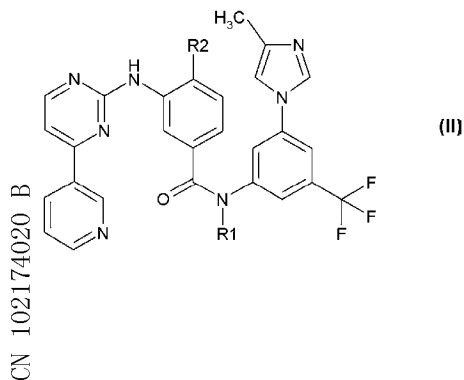
权利要求书 1 页 说明书 19 页

(54) 发明名称

合成有机化合物的方法

(57) 摘要

本发明涉及合成有机化合物的方法。具体而言,本发明提供了有效、安全和成本有效的制备 5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)-苯胺的方式,其是用于制备式 (II) 的取代嘧啶基氨基苯甲酰胺的关键中间体:



1. 制备 3-(4- 甲基 - 咪唑 -1- 基)-5- 三氟甲基 - 苯基胺(I) 的方法, 包括使 4- 甲基 -1H- 咪唑与 3- 溴 -5- 三氟甲基 - 苯基胺在合适的碱和适当的溶剂中反应。

2. 制备 3-(4- 甲基 - 咪唑 -1- 基)-5- 三氟甲基 - 苯基胺(I) 的方法, 包括使甲基 -1H- 咪唑与 3- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基胺在合适的碱和适当的溶剂中反应。

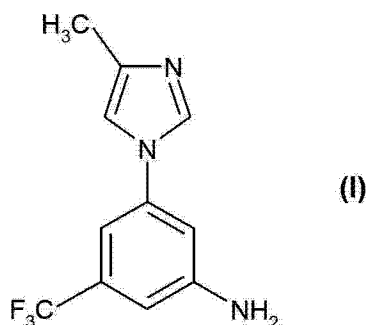
合成有机化合物的方法

[0001] 本申请是申请号为 200680019924.X、申请日为 2006 年 6 月 7 日、发明名称为“合成有机化合物的方法”的申请的分案申请。

[0002] 发明背景

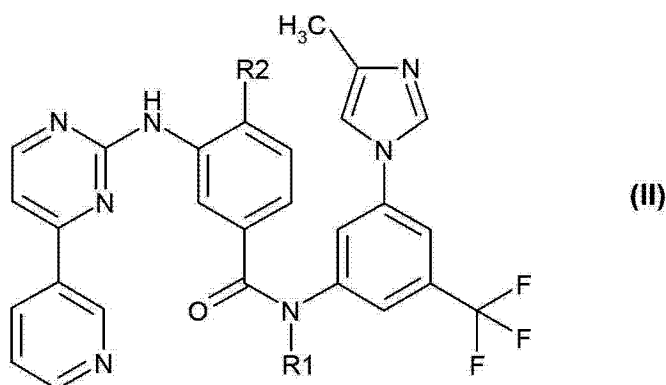
[0003] 本发明提供了制备下式(I)的 3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基胺的有效率的、安全和成本有效的方式：

[0004]



[0005] 该化合物是用于制备式(II)的被取代的嘧啶基氨基苯甲酰胺的中间体：

[0006]

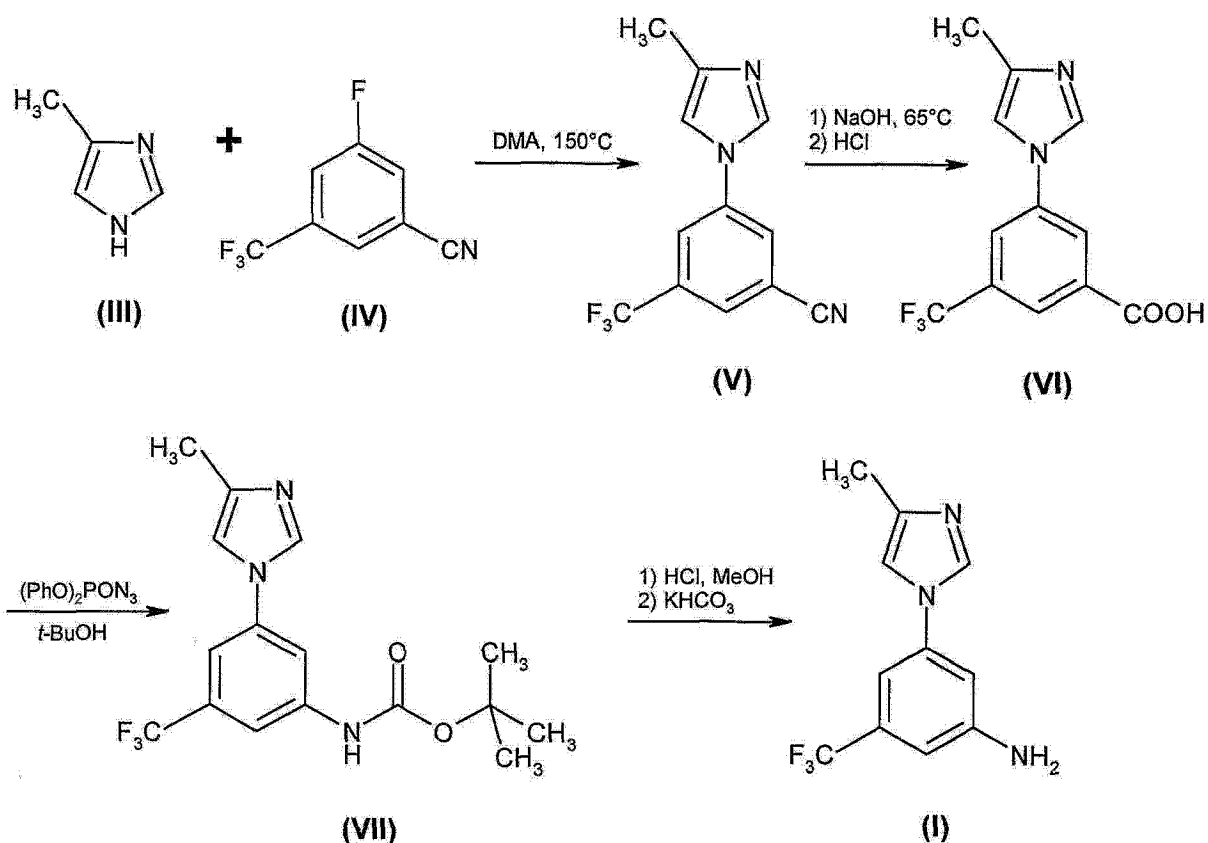


[0007] 在 W. Breitenstein 等人, WO 04/005281 A1 中已经公开了式(II)的化合物,其公开的内容经此引用并入本文。已显示出这些化合物抑制了一种或多种酪氨酸激酶,例如 c-Abl、Bcr-Abl、受体酪氨酸激酶 PDGF-R、Flt3、VEGF-R、EGF-R 和 c-Kit。因此,式(II)的化合物可用于治疗某些肿瘤性疾病,例如白血病。

[0008] 之前,化合物(I)的合成包括 4 步合成途径,由化合物(III)与化合物(IV)的芳族取代反应开始,这要求使用高的能量(150°C)(方案 1)。

[0009] 方案 1

[0010]



[0011] 此外,化合物(VI)经由库尔提斯重组向化合物(VII)的转化采用了不安全的试剂,二苯基磷酰叠氮。这种反应产生不一致的产品收率和质量,且所得二苯基磷酸副产物的去除是困难的。氨基甲酸乙酯产物(VII)需要通过色谱法提纯,这对于商业操作而言是昂贵耗时的。

[0012] 本发明的目的是提供有效和高收率地制造式(I)化合物的替代方法。

[0013] 本发明的另一目的是由较低成本的原材料和试剂制造化合物(I)。

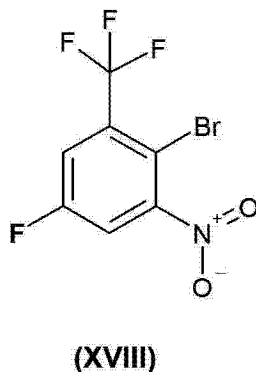
[0014] 本发明的再一目的是提供使用较安全的试剂制造式(I)化合物的方法。

[0015] 另一目的是使用较快的加热和冷却循环或较短的反应时间间隔,例如,使用微波场或通过在分批容器中的附加热交换器装置或使用连续反应设备,从而产生较少分解和较清洁的反应。

[0016] 本发明克服了上述方案1中所示的反应的问题。

[0017] 本发明还包括新型的中间体化合物(XVIII)及其制备。

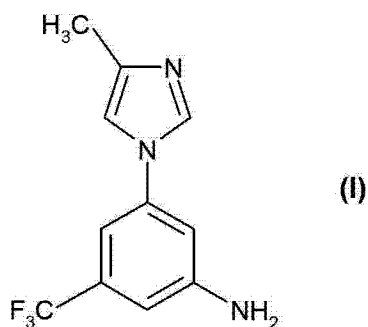
[0018]



发明概要

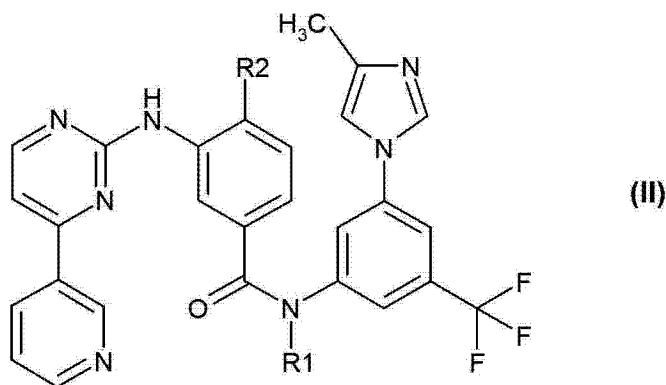
[0019] 本发明提供了制造式(I)的3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基胺的新型合成方法:

[0020]



[0021] 式(I)的化合物是用于制备式(II)的被取代的嘧啶基氨基苯甲酰胺的中间体:

[0022]

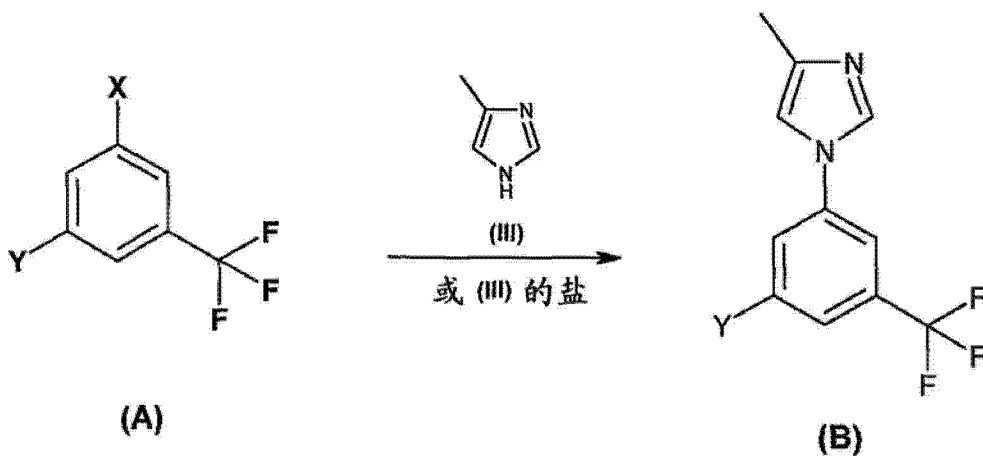


[0023] 在2004年1月15日公布的W.Breitenstein等人, WO 04/005281中公开了式(II)的化合物,其公开的内容经此引用并入本文。优选的式(II)的化合物是4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]氨基]-N-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺。式(II)的化合物可用于治疗某些肿瘤性疾病,例如白血病。

[0024] 更具体地,本发明提供了制造如下化合物(I)的总体方法:

[0025] 方案2

[0026]



[0027] 其中

[0028] X是卤素、磺酸根或磺酸酯基团、或NO₂;且

[0029] Y 是 NH_2 、 NO_2 、卤素或 CN 。

[0030] 总体反应方案是使(A)和(III)在合适的反应条件下反应以制备(B)。当 Y 是 NH_2 时, (B) 是式(I)的化合物。当 Y 是 NO_2 或 CN , 或 X 者和 Y 都是卤素时, 需要如下所述的附加工艺步骤。

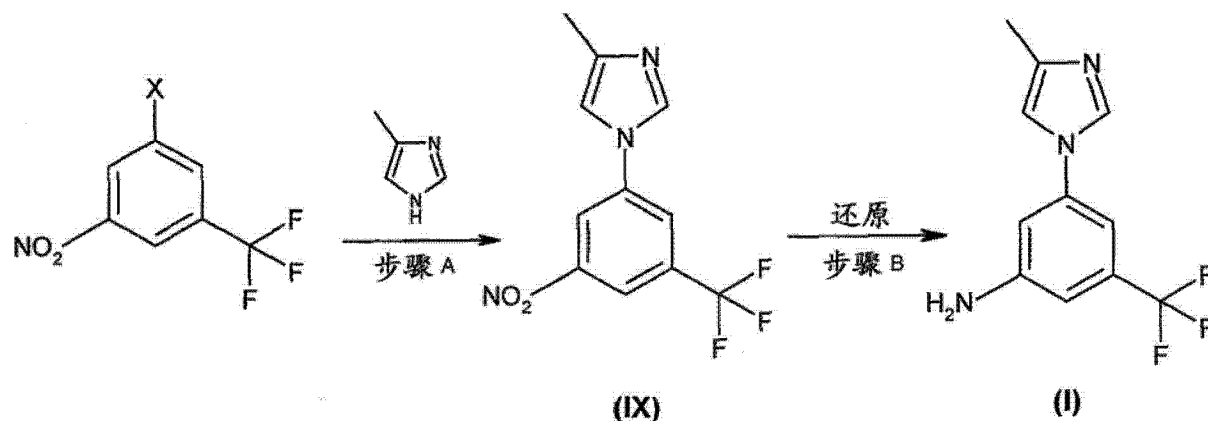
[0031] 发明详述

[0032] 本发明的总体反应方案可以在下列实施方式中阐明：

[0033] 第一实施方式以反应方案 3 表示：

[0034] 方案 3

[0035]



[0036] 其中化合物 A 中的 Y 是 NO_2 。

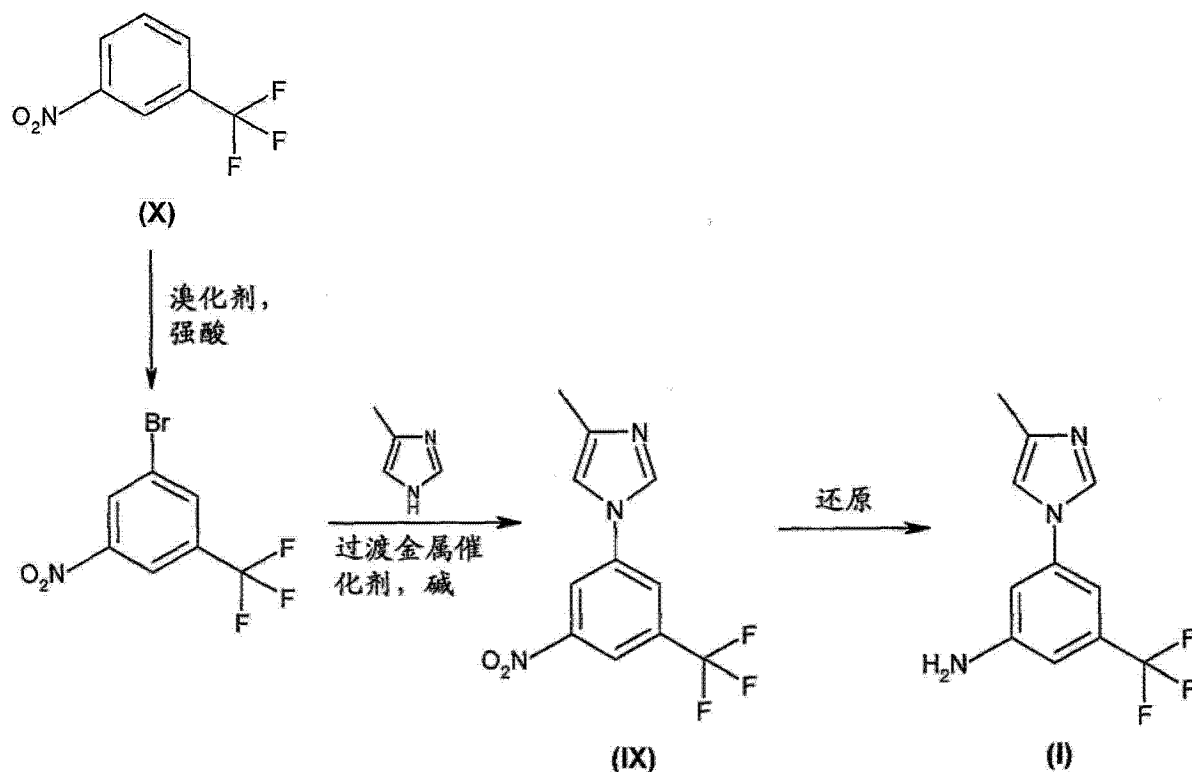
[0037] 在此, X 可以是卤素、磺酸根或磺酸酯基团、或 NO_2 。

[0038] 当 X 是 Br 时, 步骤 A 包括使用过渡金属催化剂和弱碱至强碱, 步骤 B 包括在合适的极性溶剂中使用过渡金属催化剂的还原步骤。

[0039] 当 X 是氢时, 反应通过方案 4 改变：

[0040] 方案 4

[0041]



[0042] 该方法包括：

[0043] (i) 在强酸、优选浓硫酸存在下，在惰性溶剂、优选二氯甲烷中，在 25-40℃、优选 35℃ 下，用溴化剂、优选 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(即 1,3-二溴-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮)处理 1-硝基-3-三氟甲基苯(X)，以产生 1-溴-3-硝基-5-三氟甲基苯(XI)作为主产物，

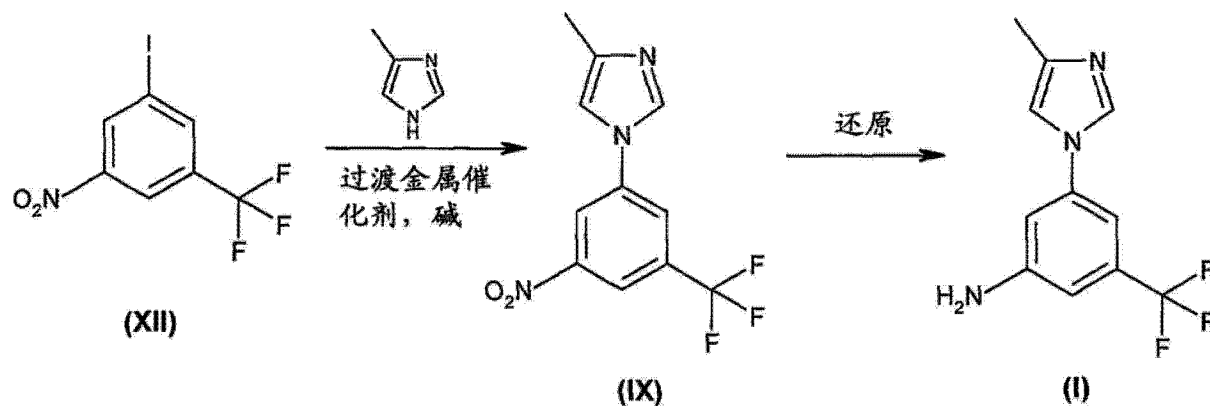
[0044] (ii) 在过渡金属催化剂(例如铜、钯或镍化合物，优选铜(I)盐)、和中等强碱至弱碱(优选碳酸盐、链烷酸盐或碳酸氢盐)和，任选地，配位添加剂(例如 1,2-二胺，优选乙二胺)存在下，在偶极非质子溶剂(优选 N,N-二甲基甲酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮)中，在升高的温度(优选在 100-120℃)下，使 1-溴-3-硝基-5-三氟甲基苯(XI)和 4-甲基-1H-咪唑的混合物反应，以产生 4-甲基-1-(3-硝基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑(IX)作为主产物，

[0045] (iii) 优选使用氢，在过渡金属催化剂存在下，在极性溶剂(优选甲醇或乙醇)中，优选在升高的温度下，将 4-甲基-1-(3-硝基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑(IX)还原，以产生 3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基胺(I)。原材料 1-硝基-3-三氟甲基苯(X) 和 4-甲基-1H-咪唑可购得。

[0046] 当 X 是碘时，上述方案 3，步骤 A 包括使用过渡金属催化剂和弱碱至强碱，步骤 B 包括如下方案 5 中所示在合适的极性溶剂中使用过渡金属催化剂的还原步骤：

[0047] 方案 5

[0048]

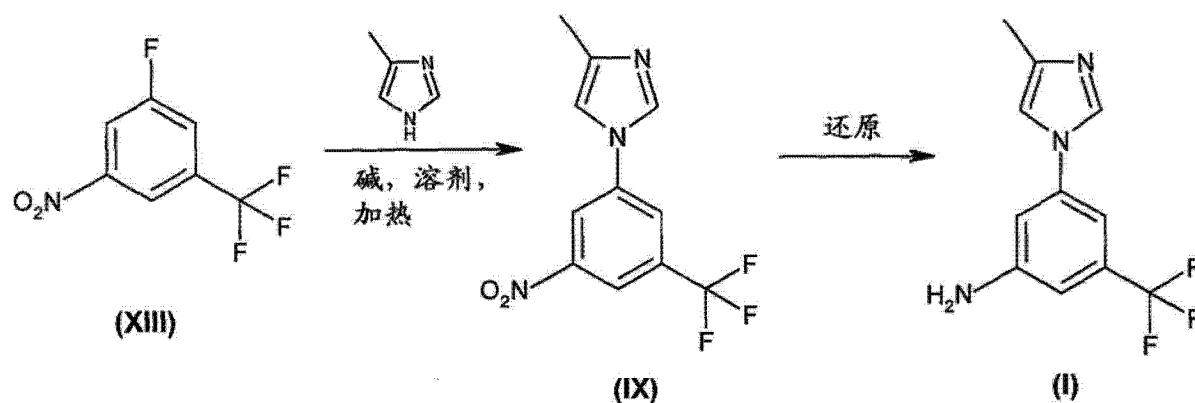


[0049] 化合物(I)可以以1-碘-3-硝基-5-三氟甲基苯(XII)为原料使用上述步骤(ii)和(iii)的方法制备。在J Med Chem,第44卷,第4641页(2001)中描述了1-碘-3-硝基-5-三氟甲基-苯(XII)的制备。

[0050] 当X是F时,在上述方案3中,步骤A包括在溶剂中在升高的温度(70-130℃)下使用强碱至弱碱,步骤B包括如下所示在合适的极性溶剂中使用过渡金属催化剂的还原步骤。

[0051] 方案6

[0052]



[0053] 该方法包括：

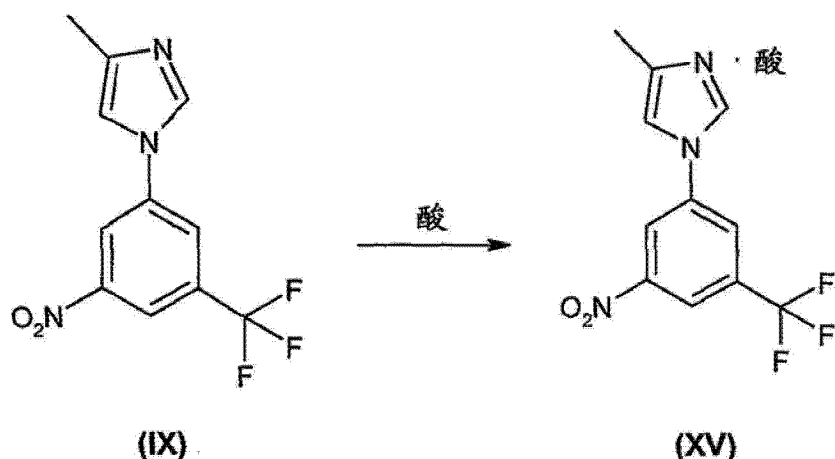
[0054] (i) 在中等强碱至弱碱(优选碳酸盐或碳酸氢盐)存在下,在合适的溶剂(优选N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或1-甲基-2-吡咯烷酮)中,在70-130℃、优选75-100℃下,使1-氟-3-硝基-5-三氟甲基苯(XIII)和4-甲基-1H-咪唑的混合物反应,以产生4-甲基-1-(3-硝基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑(IX)作为主产物;和

[0055] (ii) 优选使用氢,在过渡金属催化剂存在下,在合适的极性溶剂(优选甲醇或乙醇)中,优选在升高的温度下,将4-甲基-1-(3-硝基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑(IX)还原,以产生3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基胺(I)。该实施方式也可以是偶联反应。

[0056] 此外,上述每一方法任选包括将化合物(IX)转化成式(XV)的盐,例如出于提纯原因,如下列方案所示：

[0057] 方案7

[0058]



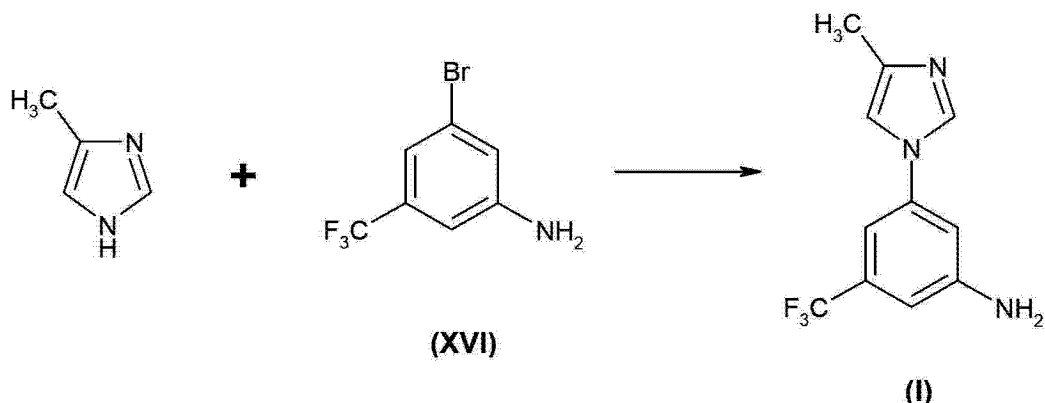
[0059] 在此,用酸或其在水或有机溶剂中的溶液处理化合物(IX)的溶液,然后例如通过过滤分离盐(XV)。然后通过用碱、优选用氢氧化钠水溶液处理盐(XV),并通过萃取或结晶来分离游离碱(IX),可获得化合物(IX)。

[0060] 对于第一实施方式,所述强碱至弱碱优选为碳酸盐、链烷酸盐或碳酸氢盐;更优选为醇钾、醇钠、醇锂、氢化钾、氢化钠或者锂、钠、钾或铯的碳酸盐。

[0061] 方案2的第二实施方式是在Y为NH₂时。在此,第一亚实施方式是当X为卤素时。当X为Br时,反应以方案8表示:

[0062] 方案8

[0063]

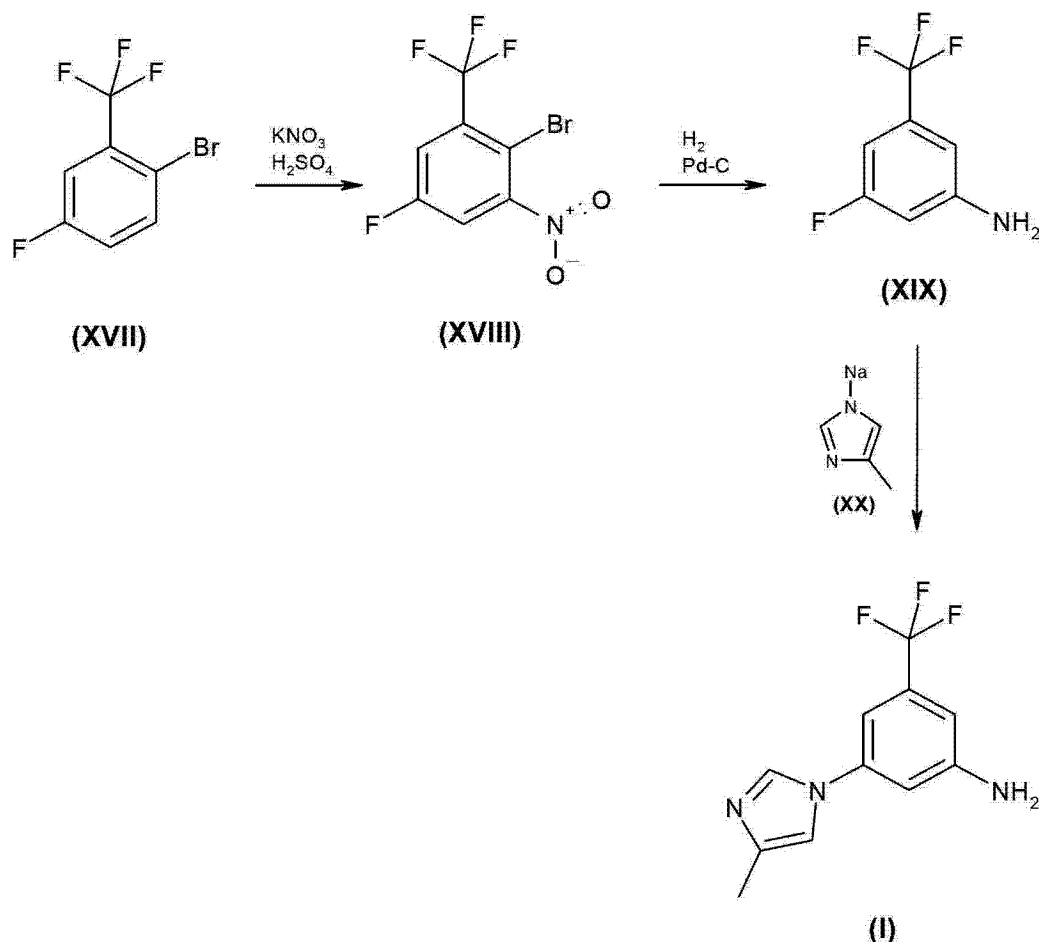


[0064] 该反应包括在过渡金属催化剂(例如铜、钯或镍化合物,优选铜(I)盐)、和强碱至弱碱(优选碳酸盐、链烷酸盐或碳酸氢盐)、和,任选地,配位添加剂(例如1,2-二胺,优选环己烷二胺)存在下,在偶极非质子溶剂(优选二甘醇二甲醚、N,N-二甲基甲酰胺或1-甲基-2-吡咯烷酮)中,于升高的温度,优选于100-150℃,使3-溴-5-三氟甲基-苯基胺(XVI)和4-甲基-1H-咪唑的混合物反应,以产生3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基胺(I)作为主产物。

[0065] 当X是F时,提供(XIX)和(I)的另一种合成,其采用廉价的原材料2-溴-5-氟-三氟甲苯(XVII)。因此,式(I)的化合物可以通过下列方案合成:

[0066] 方案9

[0067]



[0068] 用硝酸钾和硫酸将商业上容易获得的 2-溴-5-氟-三氟甲苯(XVII)硝化,产生新型化合物 2-溴-5-氟-1-硝基-3-三氟甲基苯(XVIII)。化合物(XVIII)通过在钯/木炭上的催化氢化而还原,产生 3-氟-5-三氟甲基-苯基胺[化合物(XIX)],其与 4-甲基-咪唑的钠盐反应以产生化合物(I)。粗制化合物(I)包含所需产物作为主产物,并包含至少一种结构异构体(regioisomer)作为副产物。粗制化合物(I)可以从甲苯中重结晶,并产生使用 HPLC 具有 >99.8 面积 % 纯度的纯净化合物(I)。

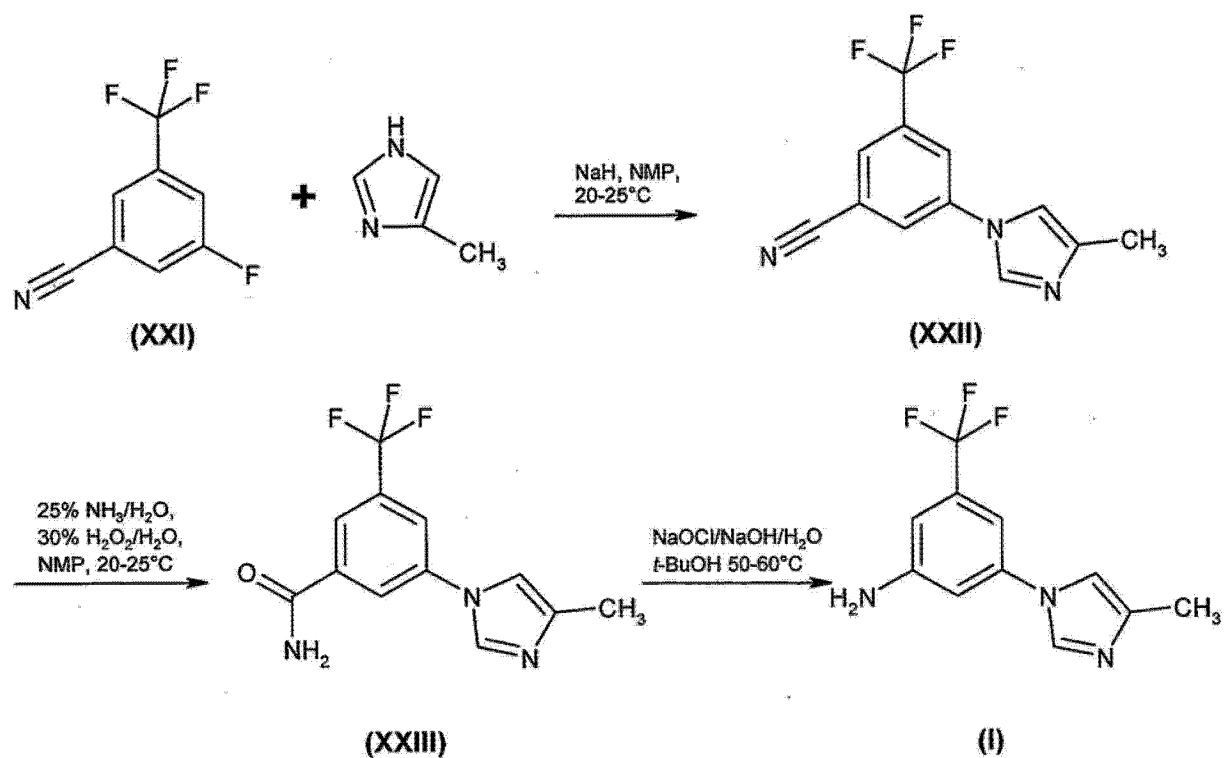
[0069] 值得提到的是,3-氟-5-三氟甲基-苯基胺(XIX)也可少量购得,例如,购自 ABCR。本文所述的合成途径提供了由新型多用化合物(XVIII)制造化合物(XIX)的新型合成途径。通过该途径制成的 3-氟-5-三氟甲基-苯基胺(XIX)经证实与来自 ABCR 的商业购得样品(ABCR F01075)相同。

[0070] 本文所公开的新型化合物(XVIII)是多用化合物,并可以作为原材料用于多种有用的三氟甲基苯衍生物的合成,这些衍生物是用于制备已经表明具有抗肿瘤活性的式(II)的取代嘧啶基氨基苯甲酰胺的中间体。参见 WO 04/005281。

[0071] 方案 2 的第三实施方式是当 X 为 F 且 Y 为 CN 时。该反应,通过霍夫曼降解,表示为下列方案 10:

[0072] 方案 10

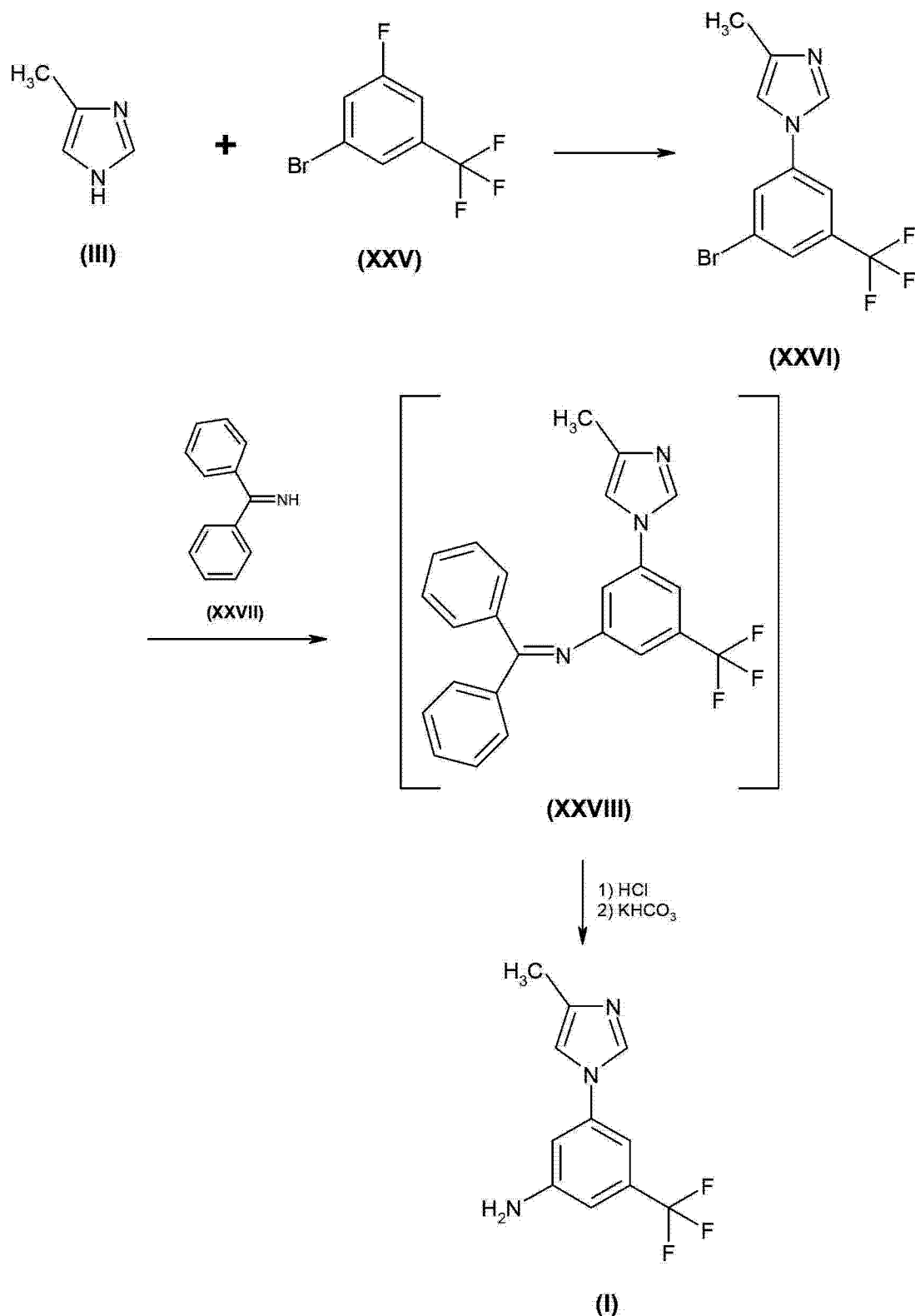
[0073]



[0074] 方案 2 的第四实施方式是 X 和 Y 均为卤素。该反应表示为下列方案：

[0075] 方案 11

[0076]



[0077] 根据该方法,使市售 3-溴-5-氟-三氟甲苯(XXV)与 4-甲基咪唑(III)于 25℃ 在强碱(例如 NaH)存在下反应,由此产生粗制化合物(XXVI) [含有 16% 结构异构体]。可以使粗制化合物(XXVI)从庚烷中重结晶,并产生没有可检出量的结构异构体的纯溴代芳烃(XXVI)。化合物(XXVI)和二苯基亚胺(XXVII)在钯催化剂、膦配体和碱(例如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}/\text{NaO}^t\text{Bu}$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}/\text{NaO}^t\text{Bu}$ 组合)存在下的芳基胺化产生亚胺(XXVIII)。在 PICA 木炭处理后,化合物(XXVIII)中的残留钯含量可以减少至 3.4ppm。用盐酸水溶液

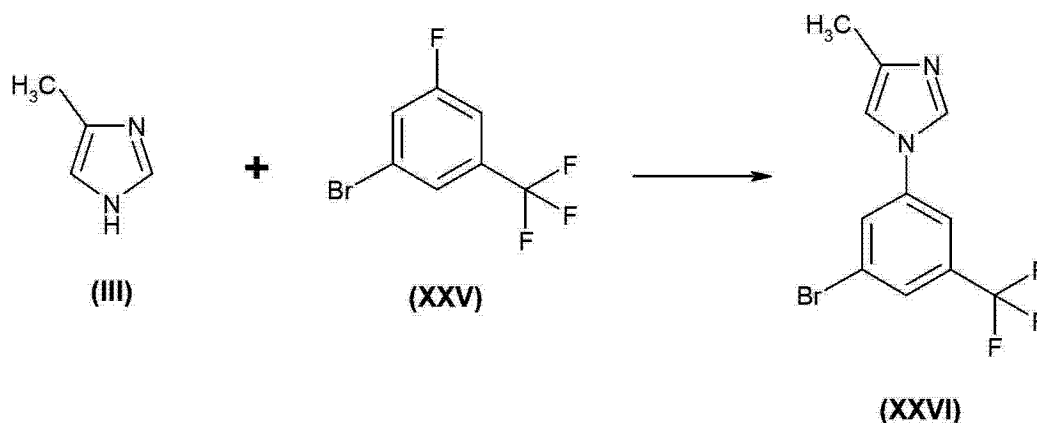
将化合物(XXVIII)水解产生 HCl 盐形式的化合物(I)。用碳酸氢钾可以将该盐转化成其游离碱[化合物(I)],并由此提供高质量的纯净化合物(I):HPLC 纯度 >99%;钯含量 0.5ppm。本发明的方法比之前所用的合成途径(方案 1)更安全,更实际,且商业上可接受。上述反应中可用的其它钯催化剂包括四(三苯基)膦合钯(0);三(二亚苄基丙酮)二钯(0)或氯化钯,和本领域技术人员已知的其它催化剂。上述反应中可用的其它配体包括三苯膦或三烷基膦。

[0078] 下列实施例更特别例证了本发明,但不以任何方式限制本发明。

[0079] 实施例 1 1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-咪唑(XXVI)的合成

[0080] 方案 12

[0081]



[0082] 在氮气吹扫下,在配有机机械搅拌器、数字式温度计、加热/冷却装置、加料漏斗和氮入口/出口的 2 升 4 颈圆底烧瓶中装入 1-甲基-2-吡咯烷酮(113 克)和氢化钠(8.0 克,60%在油中)。将该混合物在 20-25℃下搅拌 15 分钟。经过 30 分钟向该混合物中缓慢添加 4-甲基咪唑(17.6 克)和 1-甲基-2-吡咯烷酮(181 克)的溶液,将批料温度保持在 20-25℃。在添加之后,将混合物在 20-25℃下搅拌 2 小时。经过 10 分钟向混合物中缓慢添加 3-溴-5-氟三氟甲苯(XXV)(40 克)和 1-甲基-2-吡咯烷酮(76 克)的溶液,将批料温度保持在 20-25℃。在添加之后,将混合物在 20-25℃下搅拌 16 小时。

[0083] 经过 3 小时向混合物中缓慢添加水(720 克),将批料温度保持在 20-25℃。在添加之后,将混合物在 20-25℃下搅拌 1 小时。通过过滤分离任何固体,用 1-甲基-2-吡咯烷酮(41 克)和水(100 克)的溶液漂洗,然后用水(100 克)漂洗。将固体在漏斗中风干 1 小时。

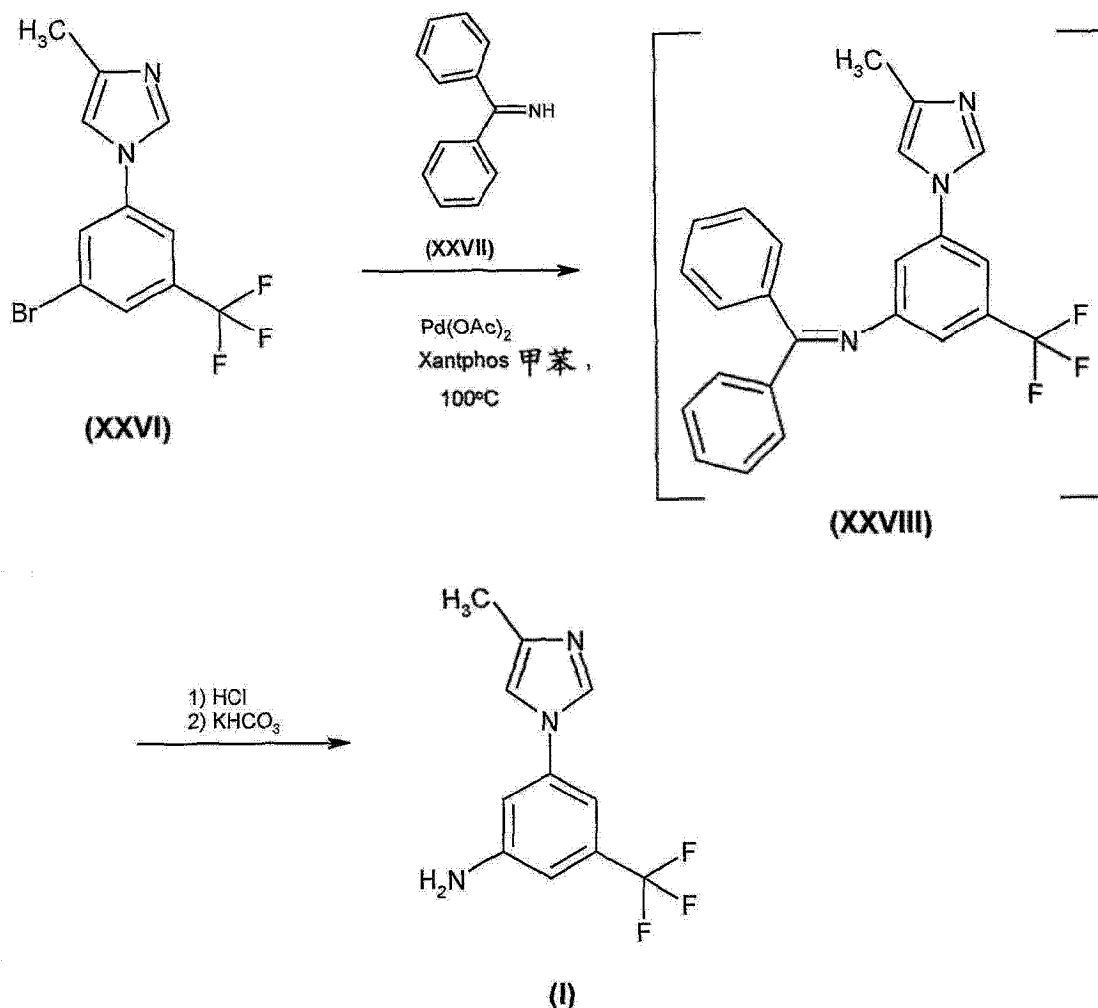
[0084] 在氮气吹扫下,在 2 升 4 颈圆底烧瓶中装入该固体(~50 克)和乙酸乙酯(361 克)。将该混合物在 20-25℃下搅拌 5 分钟直至获得溶液。将溶液用水(2×100 克)洗涤。将有机层在 100mm Hg 下在 40℃蒸馏,直至达到 100 毫升的残留体积。添加庚烷(342 克),并将混合物在 400mm Hg 下在 60℃蒸馏直至达到 300 毫升的残留体积。将这种操作再重复一次。将残留物经过 5 小时从 55℃冷却至 20℃,并在 20℃下再搅拌 1 小时。将该混合物经过 1 小时冷却至 5℃,并在 5℃下再搅拌 1 小时。通过过滤分离任何固体,并用冷(5℃)庚烷(68 克)漂洗。将滤饼在 5mm Hg/20-25℃下干燥 4 小时,以产生白色固体状的(XXVI)(24.3 克,48%收率)。

[0085] ¹H NMR 300MHz, DMSO-d₆, δ 8.45(s, 1H)、8.30(s, 1H)、8.10(s, 1H)、7.90(s, 1H)、7.70(s, 1H)、2.10(s, 3H)

[0086] 实施例 2 3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基胺(I)

[0087] 方案 13

[0088]



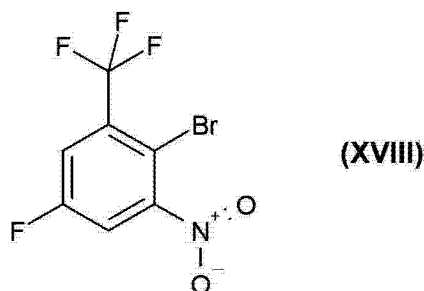
[0089] 在氮气吹扫下,在配有机机械搅拌器、数字式温度计、加热/冷却装置、冷凝器、加料漏斗和氮入口/出口的1升4颈圆底烧瓶中装入甲苯(400毫升)。将甲苯加热至113℃,在该温度下再搅拌1小时,并冷却至20-25℃。在另一配有机机械搅拌器、数字式温度计、加热/冷却装置、冷凝器、加料漏斗和氮入口/出口的1升烧瓶中装入(XXVI)(40克)和如上脱气的甲苯(240毫升)。将悬浮液在20-25℃下搅拌5分钟以获得清澈溶液。在该混合物中加入叔丁醇钠(17.6克),然后加入4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(1.5克)、乙酸钯(II)(0.3克)和脱气甲苯(120毫升)的混合物。添加二苯甲酮亚胺(XXVII)(26.4克)和脱气甲苯(40毫升)的溶液。将该混合物加热至97-103℃,并在此温度下再搅拌3小时。将混合物冷却至60℃。添加水(200毫升),同时将温度保持在20-40℃。分离有机层。

[0090] 在有机层中添加PICA P1400活性炭(8克)在甲苯(80毫升)中的浆液。将所得浆液加热至80-85℃并再搅拌5小时。将该混合物冷却至20-25℃,并在20-25℃下再搅拌1小时。将混合物通过Hyflo Super Celite垫(4克)过滤并用甲苯(160毫升)漂洗。将上一段中相同的操作再重复1次。将有机溶液在真空中浓缩直至达到200毫升体积。添加丙酮(600毫升)并将混合物加热至35±3℃。添加浓(37%)盐酸(14.2克),同时保持温度低于40℃。将混合物在35-40℃下搅拌2小时,冷却至20-25℃,并再搅拌1小时。过滤收集

任何固体,用丙酮(40 毫升)漂洗,在 60℃ /5mm Hg 下干燥 8 小时,以产生白色固体状的(I) HCl 盐(31.2 克)。将固体在 40℃ 下溶于甲醇(312 毫升)。经过 2 小时添加碳酸氢钾(15.7 克)和水(936 毫升)的溶液,同时将批料温度保持在 30℃。将该混合物冷却至 20℃,并在 20℃ 下再搅拌 1 小时。过滤收集任何固体,用水(80 克)漂洗,并在 60-75℃ /5mm Hg 下干燥 16 小时以产生白色固体状的(I) (23.5 克,74% 收率):

[0091] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ 8.05 (s, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.00 (s, 1H)、6.95 (s, 1H)、6.85 (s, 1H)、5.90 (s, 2H)、2.15 (s, 3H)。

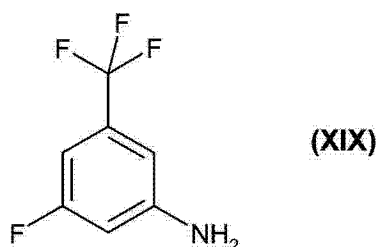
[0092] 实施例 3 2- 溴 -5- 氟 -1- 硝基 -3- 三氟甲基 - 苯,式(XVIII)的化合物的制备
[0093]



[0094] 将 2- 溴 -5- 氟 - 三氟甲苯(XVII) (50 克,购自 ABCR, F01421) 溶于 750 毫升二氯甲烷。在搅拌下添加硝酸钾(60.54 克),然后缓慢添加硫酸(587.3 克,20% SO_3 , Riedel de Haen 30736)。通过在硫酸添加过程中温和冷却,将反应混合物的温度保持在 25-30℃。将反应混合物在室温下再搅拌 25 小时,此后 IPC 确认 >97% 转化率。为了加工,分离层,并通过用二氯甲烷(2×300 毫升)搅拌来萃取酸层。合并二氯甲烷相,并相继用 1,000 毫升饱和 NaHCO_3 水溶液、1,000 毫升氨基磺酸水溶液(5% m/m)、1,000 毫升饱和 NaHCO_3 水溶液和 1,000 毫升水洗涤。用无水 MgSO_4 将二氯甲烷溶液干燥并减压蒸发溶剂以获得黄色液体状的 2- 溴 -5- 氟 -1- 硝基 -3- 三氟甲基苯(XVIII)。GC-MS : m/z :287, 268, 257, 241, 229。这些质量峰伴随着含溴化合物特有的相应同位素峰。IR(膜):3101, 1618, 1591, 1554, 1454, 1423, 1365, 1319, 1232, 1186, 1153, 1113, 883 cm^{-1} 。

[0095] ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 8.13 (dd, $J=8.5$ 和 $J=2.5\text{Hz}$), 8.42 (dd, $J=7.6$ 和 $J=3.0\text{Hz}$)。

[0096] 实施例 4 :3- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基胺,式(XIX)的化合物
[0097]

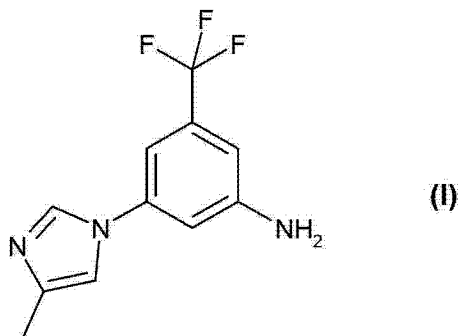


[0098] 将 2- 溴 -5- 氟 -1- 硝基 -3- 三氟甲基 - 苯(XVIII) (55.5 克)溶解在 500 毫升乙醇中。添加三乙胺(19.63 克)和炭载钯(6 克,Pd/C 10%,Engelhard4505)并将该混合物在 20-25℃ 下氢化。在 20 小时反应时间后,氢的消耗停止。释放氢压力,并通过在 Cel1lflock 上过滤来将溶液与催化剂分离。将包含催化剂的过滤残留物用乙醇(2×100 毫升)洗涤。合并滤液和洗涤馏分,将由此获得的溶液在 45℃ 下减压浓缩至大约 400 毫升的最终体积。添

加甲苯(400 毫升),并将所得溶液浓缩至大约 250 毫升的最终体积以获得悬浮液。过滤去除沉淀物,并将滤饼用甲苯(2×100 毫升)洗涤。将溶液再浓缩至 200 毫升的最终体积,并将形成的沉淀物再通过过滤去除。将滤饼用甲苯(3×50 毫升)洗涤。将用甲苯稀释、浓缩和过滤的方法重复直至在甲苯溶液中基本不发生沉淀。最后,在 45-50℃下减压蒸发溶剂,并将残留物在真空中在 45℃下干燥以获得黄色油状的 3- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基胺。GC-MS:m/z:179, 160, 151, 140, 132。产品在 GC 和 HPLC 中与购自 ABCR 的 3- 氨基 -5- 氟 - 三氟甲苯样品(ABCR F01075)相同。NMR 谱也与购自 ABCR 的样品相同。

[0099] 实施例 5 3-(4- 甲基 - 咪唑 -1- 基) -5- 三氟甲基 - 苯基胺(I)

[0100]



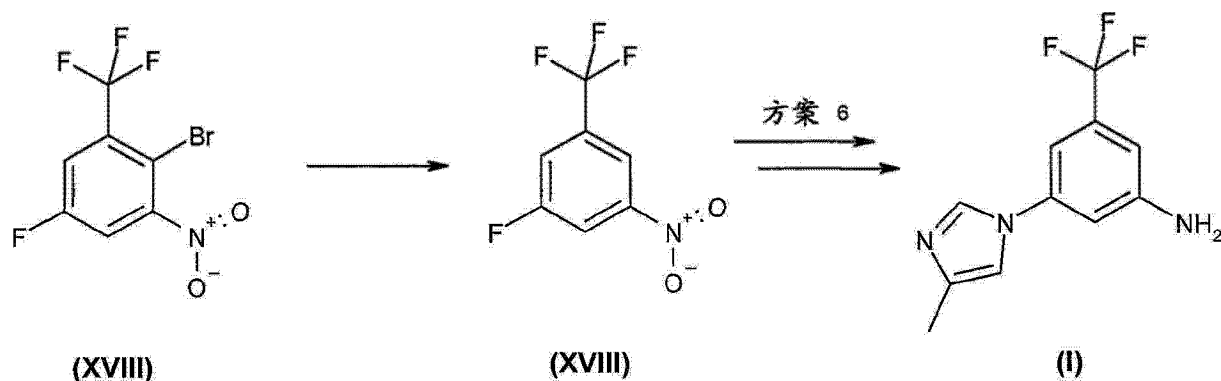
[0101] 将氢化钠(12.18 克, 55-65% m/m, Fluka 71620)悬浮在四氢呋喃(60 毫升)中,并在 20-25℃下在该搅拌的悬浮液中缓慢加入 4- 甲基咪唑(24.5 克)在四氢呋喃(65 毫升)中的溶液。必须温和冷却以在添加过程中保持 20-25℃的温度。在添加完成后,将反应混合物在 20-25℃下再搅拌 15 分钟,直至气体释放停止。将 3- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基胺(XIX)(25 克)在 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮(125 毫升)中的溶液缓慢添加到该反应混合物中,并将混合物在 20-25℃下再搅拌 15 分钟。然后,将反应混合物在 100℃的油浴温度下加热以蒸馏出挥发性溶剂(四氢呋喃)。最后,将温度升至 165℃(油浴)并将反应混合物在此温度下搅拌 22 小时。为了加工,将反应混合物倒入水(500 毫升)中,并将水相用叔丁基甲基醚(2×500 毫升)萃取。合并叔丁基甲基醚相,并用水(2×500 毫升)萃取。用无水硫酸镁(19 克)将有机层干燥,并在 45℃下减压蒸发溶剂以获得黄色固体状的粗制 3-(4- 甲基 - 咪唑 -1- 基) -5- 三氟甲基 - 苯基胺。粗制产物被至少 1 种结构异构体污染。在 80-90℃将粗制产物溶解甲苯(93.4 克)中,并使溶液冷却至室温。在大约 35-40℃发生结晶。将悬浮液在室温下再搅拌 2 小时,过滤分离产物。将滤饼用冰冷的甲苯(25 毫升)洗涤,在真空中在 50℃下干燥以获得纯净 5-(4- 甲基 - 咪唑 -1- 基) -3- 三氟甲基 - 苯基胺(I)。GC-MS:m/z 241, 222, 213, 200, 186, 172, 160。

[0102] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 2.15(3H), 5.85(2H), 6.79(1H), 6.91(1H), 6.95(1H), 7.34(1H), 8.04(1H)。

[0103] 特别地,如上所述,可以通过还原选择性去除溴取代基以获得 3- 氟 -5- 硝基 - 三氟甲苯(XIII)。在上述方案 6 中描述了由化合物(XIII)合成化合物(I)。

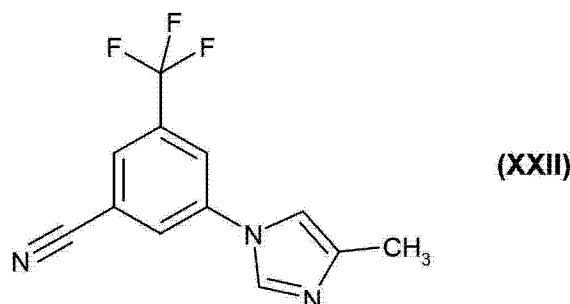
[0104] 方案 15

[0105]



[0106] 实施例 6 5-(4-甲基-咪唑-1-基)-3-三氟甲基苄腈 (XXII)

[0107]

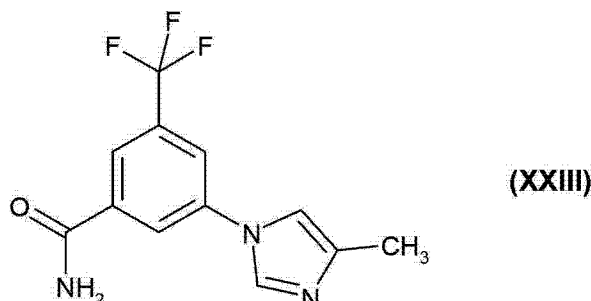


[0108] 在 20-25℃, 在氮气氛围下, 将 4-甲基-1H-咪唑 (1.98 克, 24.11 毫摩尔) 在 N-甲基吡咯烷酮 (NMP) (18 毫升) 中的溶液添加到氢化钠 (0.82 克, 60%, 20.5 毫摩尔) 在 NMP (18 毫升) 中的溶液中。将混合物搅拌 1 小时, 然后添加 3-氟-5-三氟甲基苄腈 (XXI) (3.2 克, 16.4 毫摩尔) 在 NMP (8 毫升) 中的溶液。将该反应混合物在 20-25℃ 下搅拌 2 小时, 然后在 20 分钟内添加水 (120 毫升), 并将所得悬浮液搅拌 16 小时。

[0109] 过滤沉淀物, 用水 (20 毫升) 洗涤, 溶解在乙酸乙酯 (70 毫升) 中, 并用水 (50 毫升) 洗涤有机层。将水相用乙酸乙酯 (2×40 毫升) 萃取, 并将合并的有机层在真空中减少至 50 毫升体积。在添加庚烷 (68 毫升) 之后, 发生产物的结晶。将悬浮液冷却至 0℃ 并搅拌 2 小时, 然后过滤。将滤饼用冷庚烷 (2×15 毫升) 洗涤, 在真空中干燥产生 3.1 克作为白色晶体的标题化合物 (75.3%) (通过 HPLC, 73.7 面积%)。

[0110] 实施例 7 3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯甲酰胺 (XXIII)

[0111]



[0112] 将 5-(4-甲基-咪唑-1-基)-3-三氟甲基苄腈 (3.5 克, 13.93 毫摩尔) 在 NMP (28 毫升) 中的溶液用氨水 (9.8 毫升, 25%) 和过氧化氢水溶液 (3.5 毫升, 30%) 处理。将所得混合物在 20-25℃ 下搅拌 1 小时, 然后倒入冷水 (420 毫升) 中。将所得悬浮液过滤并将滤饼用水 (50 毫升) 洗涤, 在真空中在 50℃ 干燥, 产生 3.2 克白色晶体状的标题化合物 (XXIII)

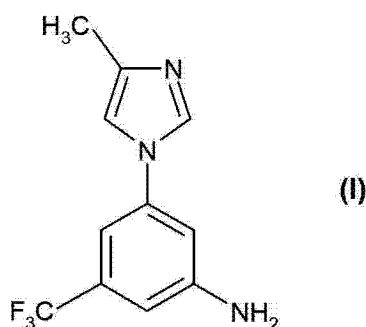
(85.4%) (通过 HPLC, 98 面积 %)。

[0113] 实施例 8 5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-三氟甲基-苯基胺(I)

[0114] 将 3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯甲酰胺(XXIII) (1 克, 3.71 毫摩尔) 在叔丁醇(10 毫升) 和水(3.8 毫升) 中的溶液用次氯酸钠(3.7 毫升, 9%) 和氢氧化钠(1.5 毫升, 30%) 的水溶液处理。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 16 小时, 然后添加亚硫酸氢钠溶液(2 毫升, 10%)。分离有机相, 并用甲苯(5 毫升) 和水(2.5 毫升) 处理, 然后添加 HCl 水溶液(2M, 5 毫升)。将所得悬浮液搅拌 1.5 小时, 冷却至 0℃ 并过滤。将滤饼用甲苯(3 毫升) 洗涤, 在真空中干燥以产生 0.39 克橙色晶体状的标题化合物的盐酸盐(43.2%) (通过 HPLC, 99.7 面积)。为了释放苯胺, 将产物在 45℃ 下用在乙醇(1 毫升) 中的碳酸氢钾水溶液(2.2 毫升, 5%) 处理 0.5 小时。然后将反应混合物在 1 小时内冷却至 0℃, 并搅拌 2 小时。过滤分离产物, 用乙醇(2×0.75 毫升) 洗涤, 并在真空中在 50℃ 下干燥以产生 0.27 克灰白色晶体状的标题化合物(I) (32.8%) (通过 HPLC>99.9 面积 %)。

[0115] 实施例 9 5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-三氟甲基-苯基胺(I)

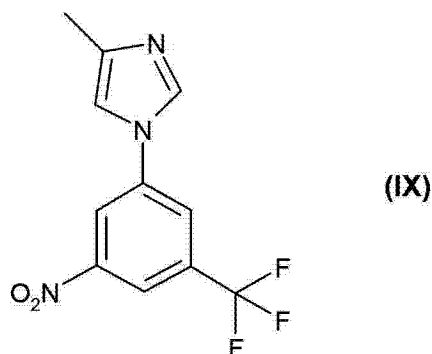
[0116]



[0117] 在配有冷凝器的单颈烧瓶中加入 CuI (89.5 毫克, 0.47 毫摩尔)、环己烷二胺(107.3 毫克, 0.94 毫摩尔) 和二甘醇二甲醚(10 毫升)。将混合物在环境温度下搅拌 10 分钟。在紫色多相混合物中, 加入 3-溴-5-三氟甲基-苯基胺(XVI) (1.13 克, 4.7 毫摩尔)、4-甲基-1H-咪唑(0.77 克, 9.4 毫摩尔) 和 Cs₂CO₃ (1.53 克, 4.7 毫摩尔)。将混合物在 150℃ 下加热并再搅拌 24 小时。将混合物冷却至 25℃, 并通过柱色谱法提纯(硅胶; EtOAc/MeOH 95 : 5) 以提供作为主产物的(I) (840 毫克)。

[0118] 实施例 10 4-甲基-1-(3-硝基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑(IX) (通过催化偶联)

[0119]

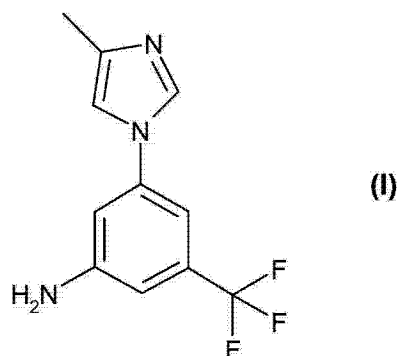


[0120] 在被搅拌的 1-溴-3-硝基-5-三氟甲基苯(4.05 克, 15 毫摩尔)、4-甲基-1H-咪唑(2.01 克, 24 毫摩尔, 98%) 和碳酸钾(3.73 克, 27 毫摩尔) 在 N,N-二甲基甲酰胺(10 毫

升)中的悬浮液中添加乙二胺(0.141 毫升,2.1 毫摩尔)和碘化亚铜(I)(0.204 克,1.05 毫摩尔)。将剧烈搅拌的混合物加热至 110℃达 23 小时。此后,大部分 1- 溴 -3- 硝基 -5- 三氟甲基苯转化。使悬浮液冷却至室温。将混合物用叔丁基甲基醚(30 毫升)稀释,并添加 5%NaCl 水溶液(30 毫升)和乙酸异丙酯(15 毫升)。分离水层,并用叔丁基甲基醚(10 毫升)和乙酸异丙酯(5 毫升)的混合物萃取。合并有机层并过滤。将滤液用水(10 毫升)洗涤,用乙二胺(0.303 毫升)处理 5 分钟,用水(10 毫升)、5%焦亚硫酸钠水溶液(10 毫升)和水(10 毫升)洗涤,然后在室温下用活性炭(1.2 克)处理 1 小时。使用助滤剂过滤悬浮液,并将滤液减压蒸发至干,以产生清澈的红棕色油,当在室温下静置时该油凝固。将所得固体通过柱色谱法在硅胶上提纯,用乙酸乙酯和己烷的 4 : 5 混合物洗脱(在 0.5 体积 % 三乙胺存在下),从而主要产生浅黄色固体状 4- 甲基 -1-(3- 硝基 -5- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑。收率 :21.1% (HPLC 纯度 :96.7 面积 %)。熔点 :118-119℃。

[0121] 实施例 11 3-(4- 甲基 - 咪唑 -1- 基) -5- 三氟甲基 - 苯基胺(I)

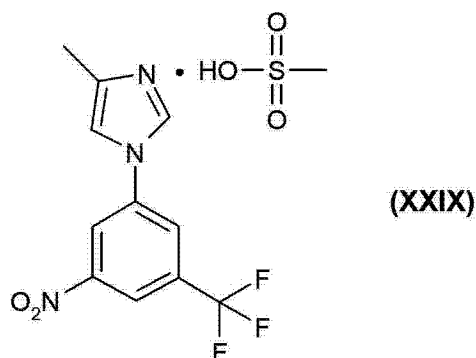
[0122]



[0123] 在高压釜中,将 5% 的活性炭负载的钯(0.6 克)在 94% 乙醇水溶液(200 毫升)中的悬浮液预氢化。此后,加入 4- 甲基 -1-(3- 硝基 -5- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑(6.0 克,22.1 毫摩尔),并将混合物在 70℃和 4 巴压力下氢化 3 小时。此后,大部分原材料转化。将悬浮液经助滤剂过滤。将所得滤液缓慢添加到 0-5℃的水(250 毫升)中。将所得混合物浓缩至 270 克重量,搅拌,冷却至 0℃,并进一步搅拌大约 3 小时。将形成的固体过滤,用水(20 毫升)洗涤,并在 50℃下减压干燥,以产生灰白色固体状的 3-(4- 甲基 - 咪唑 -1- 基) -5- 三氟甲基 - 苯基胺。收率 :85.8% (HPLC 纯度 :94 面积 %),熔程 :123-124℃。

[0124] 实施例 12 4- 甲基 -1-(3- 硝基 -5- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑甲磺酸盐(XXIX)

[0125]

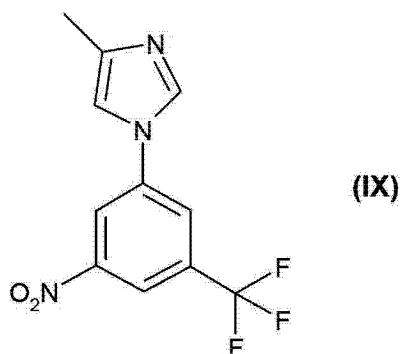


[0126] 在大约 50℃,将粗制 4- 甲基 -1-(3- 硝基 -5- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑(IX)(1.85 克,6 毫摩尔,在 HPLC 中 88 面积 % 纯度)溶解在乙酸乙酯(6 毫升)中。在大约 50℃

下,在被搅拌的所得黑色溶液中缓慢添加甲磺酸(0.397 毫升,6 毫摩尔)。在添加的末尾,鲜亮固体开始沉淀。使该混合物缓慢冷却至室温,并在大约 5℃ 下进一步搅拌 75 分钟。将形成的固体过滤,用乙酸乙酯(4 毫升)洗涤,并在室温和减压下干燥。将所得材料在 2- 丙醇(5 毫升)中的悬浮液在 50℃ 下搅拌 90 分钟,冷却至室温,搅拌 1 小时,并在 0-5℃ 下再搅拌 1 小时。将形成的固体过滤,用冷 2- 丙醇(5 毫升)洗涤,在室温和减压下干燥,产生米色固体状 4- 甲基 -1-(3- 硝基 -5- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑甲磺酸盐。收率 :54.1%(HPLC 纯度 :99.5 面积 %),熔点 :208-213℃。

[0127] 实施例 13 4- 甲基 -1-(3- 硝基 -5- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑(IX) (通过芳族取代)

[0128]

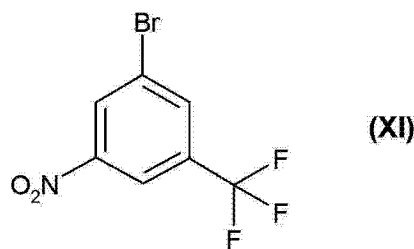


[0129] 将 4- 甲基咪唑(10.5 克,125.5 毫摩尔)和碳酸钾(12.0 克,119.6 毫摩尔)悬浮在 N, N- 二甲基甲酰胺(80 毫升)中,并在 100℃ 下搅拌 1 小时。经过 10 分钟添加 1- 氟 -3- 硝基 -5- 三氟甲基苯(12.5 克,59.8 毫摩尔)在 N, N- 二甲基甲酰胺(20 毫升)中的溶液。将混合物在 108℃ 内部温度下搅拌 3 小时。HPLC 分析表明氟化物原材料完全消耗。将混合物冷却至大约 20℃ 并经 1 小时添加水(200 毫升)。将所得悬浮液过滤,产生 17.5 克湿固体(HPLC :88.8 面积 % 所需异构体,8.9 面积 % 不需要的异构体 / 副产物)。将这种材料在水(100 毫升)中的悬浮液在室温下搅拌 1 小时。过滤固体,用水(100 毫升)洗涤,并在 50℃ 下减压干燥以产生粗制产物。HPLC 分析表明超过 90 面积 % 的所需产物。

[0130] 重结晶 :将上述粗制产物(9.5 克)在乙酸乙酯(50 毫升)中的溶液在 70℃ 下用活性炭(1 克)和助滤剂(1 克)处理 2 小时,此后过滤,并将滤液蒸发至干以产生 11.1 克残留物。将该材料在回流下溶于乙酸乙酯(3.25 克)和庚烷(50 毫升)。将该溶液在 65℃ 下用 4- 甲基 -1-(3- 硝基 -5- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑种晶,并冷却至室温过夜,此后在 0℃ 搅拌 3 小时。将形成的固体过滤,用庚烷(20 毫升)洗涤,并在 50℃ 下减压干燥,产生固体 4- 甲基 -1-(3- 硝基 -5- 三氟甲基 - 苯基) -1H- 咪唑。总收率 :53.3%(HPLC 纯度 :98.2 面积 %),熔点 :117-118℃。

[0131] 实施例 14 1- 溴 -3- 硝基 -5- 三氟甲基 - 苯(XI)

[0132]



[0133] 向 1-硝基-3-三氟甲基苯(41.1 毫升, 300 毫摩尔, 97%, 购自 Aldrich) 在二氯甲烷(240 毫升)中的溶液中经过 10 分钟添加 98% 硫酸(45.7 毫升, 840 毫摩尔)。将剧烈搅拌的所得二元混合物升温至 35℃, 并经过 5 小时分六等份添加 1,3-二溴-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮(总共 53.1 克, 180 毫升)。将混合物在 35℃ 下再搅拌 19 小时。此后, 根据 HPLC 分析, 超过 97% 的原材料转化。使反应混合物冷却至室温, 并在用冰水浴冷却的同时经过 20 分钟添加到 0-5℃ 的被搅拌的 2M NaOH 水溶液(210 毫升)中。内部温度暂时升至大约 35℃。分离两层。将水层用己烷(3×200 毫升)萃取。将合并的有机层用水(200 毫升)、5% 焦亚硫酸钠水溶液(2×200 毫升)、8%NaHCO₃ 水溶液(200 毫升)和 10%NaCl 水溶液(200 毫升)洗涤, 此后在减压和 45℃ 下蒸发溶剂。将所得液体在 0.71 毫巴和 70-80℃ 浴温下蒸馏, 产生浅黄色液体状的 1-溴-3-硝基-5-三氟甲基苯。收率: 89.6% (¹H-NMR 纯度: 大约 95%)。 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.11ppm(m, 1H), 8.45ppm(m, 1H), 8.58-8.59ppm(m, 1H)。 沸点: 在 0.71 毫巴下大约 68℃。