



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0029061

(51)⁸ C07D 403/12; C07D 207/32; C07D
207/34

(13) B

(21) 1-2017-04207

(22) 08/04/2016

(86) PCT/FI2016/050220 08/04/2016

(87) WO2016/162604 13/10/2016

(30) 20150111 09/04/2015 FI

(45) 25/08/2021 401

(43) 26/02/2018 359A

(73) ORION CORPORATION (FI)

Orionintie 1, 02101 Espoo, Finland

(72) LAITINEN, Ilpo (FI); KARJALAINEN, Oskari (FI).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CHẤT ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ ANDROGEN VÀ CHẤT TRUNG GIAN CỦA NÓ

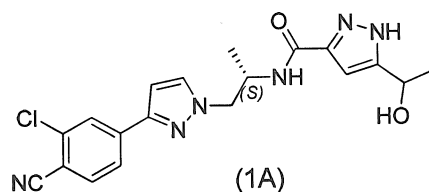
(57) Sáng chế đề cập đến quy trình cải tiến điều chế chất đối kháng thụ thể androgen được cấu tạo từ carboxamit như N-((S)-1-(3-(3-clo-4-xyanophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-5-(1-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (1A) và chất trung gian của nó như 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (V). Chất đối kháng AR là hữu hiệu trong việc điều trị bệnh ung thư, đặc biệt là bệnh ung thư tuyến tiền liệt và các bệnh khác trong đó chất đối kháng AR là được mong muốn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

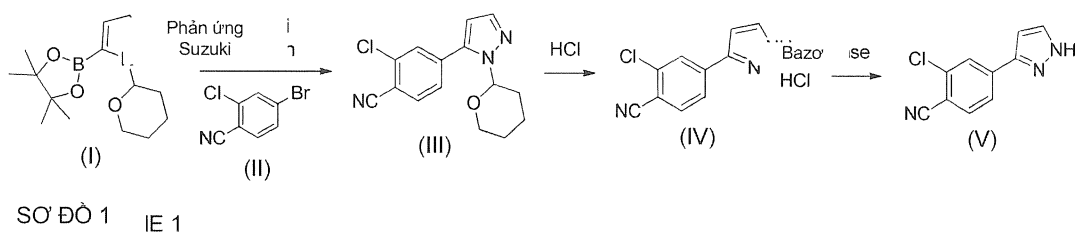
Sáng chế đề cập đến quy trình cải tiến để điều chế chất đối kháng thụ thể androgen được cấu tạo từ carboxamit như N-((*S*)-1-(3-(3-clo-4-xyanophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-5-(1-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (1A) và chất trung gian của nó như 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (V).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất N-((*S*)-1-(3-(3-clo-4-xyanophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-5-(1-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit có công thức (1A) và dẫn xuất của nó được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2011/051540, Hợp chất có công thức (1A) và dẫn xuất của nó là chất đối kháng thụ thể androgen (*androgen receptor*: AR) tiềm năng, chất này là hữu hiệu trong việc điều trị bệnh ung thư, đặc biệt là bệnh ung thư tuyến tiền liệt và các bệnh khác trong đó cơ chế đối kháng AR là được mong muốn.



Công bố đơn quốc tế số WO 2011/051540 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức (1A) bằng chất trung gian 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril có công thức (V). Chất trung gian có công thức (V) được điều chế như được thể hiện trong Sơ đồ I:



Quy trình này bao gồm bước cho pinacol este của axit 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronic (I) phản ứng với 4-bromo-2-clobenzonitril (II) trong phản ứng Suzuki để thu được 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril có công thức (III). Phản ứng Suzuki được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác bis(triphenylphosphin)Paladi (II) clorua và natri cacbonat bazơ trong dung môi THF-nước. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung môi được cất đến gần như khô và nước được thêm vào để làm kết tủa hợp chất có công thức (III). Hợp chất có công thức (III) đã được tách ra được xử lý tiếp bằng dung dịch HCl 10% trong etanol để thu được muối 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril hydroclorua có công thức (IV), muối này được tách ra. Cuối cùng, 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril có công thức (V) thu được bằng cách xử lý hợp chất có công thức (IV) bằng natri hydroxit trong dung môi nước-metanol.

Quy trình tương tự để điều chế hợp chất có công thức (V) được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2012/143599. Phản ứng Suzuki được thực hiện trong dung môi THF-toluen-nước và chất xúc tác chuyển pha (*phase transfer catalyst*: TBAB) cũng được sử dụng. Việc tách hợp chất có công thức (III) được thực hiện bằng cách thêm nước và cất pha hữu cơ đã được tách ra đến gần khô, tiếp theo thêm etanol và lọc sản phẩm kết tinh. Hợp chất đã được tách ra có công thức (III) được xử lý bằng dung dịch HCl 10% trong etanol để thu được hợp chất có công thức (IV). Hợp chất này được hòa tan trong metanol để xử lý bằng cacbon hoạt tính và xelit. Một phần metanol được cất hết và nước và dung dịch NaOH 50% được thêm vào. Sau khi phản ứng hoàn thành, metanol được cất hết và nước được thêm vào để kết tủa hợp chất có công thức (V). Tổng hiệu suất của tất cả 3 giai đoạn là 84,5%.

Các quy trình nêu trên có rất nhiều trở ngại. Lượng chất xúc tác bis(triphenylphosphin)Paladi (II) clorua đắt đỏ cần để thực hiện phản ứng Suzuki một

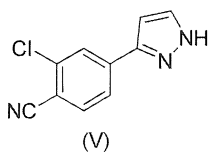
cách hữu hiệu là cao, khoảng 5mol-%. Việc sử dụng HCl etanolic là không thực tế và việc thực hiện quy trình là vô cùng phức tạp do nhiều lần cất đến khô, bước này là khó vận hành ở quy mô lớn. Hơn nữa, nhiều bước tách sẽ làm cho quy trình công kênh và làm giảm hiệu suất.

Do đó, vẫn cần một quy trình thực tế và kinh tế hơn, thích hợp để tạo ra chất trung gian như hợp chất có công thức (V) ở quy mô lớn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

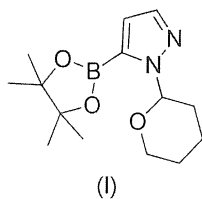
Đã phát hiện ra rằng, hợp chất có công thức (V) có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình thực tế và kinh tế hơn và thích hợp để sử dụng ở quy mô lớn. Cụ thể, lượng chất xúc tác paladi đắt đỏ gần như có thể được giảm và các bước cất công kênh cũng như việc sử dụng HCl etanolic là tránh được. Ngoài ra, số bước tách được giảm xuống dẫn đến hiệu suất cao hơn. Mức chất cặn paladi được tìm thấy trong sản phẩm cuối cùng cũng gần như được giảm.

Do đó, sáng chế đề xuất quy trình điều chế 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril có công thức (V)

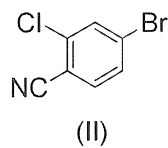


quy trình này bao gồm các bước:

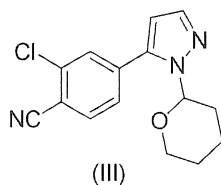
a) cho 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol có công thức (I):



phản ứng với 4-bromo-2-clobenzonitril có công thức (II):



ở nhiệt độ gia tăng với sự có mặt của $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, triphenylphosphin và bazơ trong dung môi axetonitril-nước để tạo ra 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-benzonitril có công thức (III):

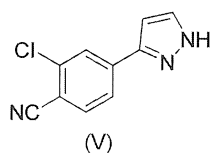


b) xử lý hợp chất có công thức (III) bằng lượng xúc tác của HCl trong dung môi metanol;

c) thêm bazơ vào để trung hòa hỗn hợp thu được; và

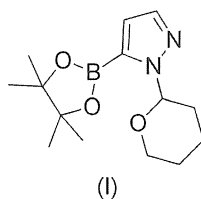
d) tách hợp chất có công thức (V).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril có công thức (V):

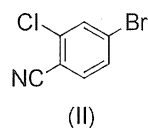


quy trình này bao gồm các bước:

a) cho 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol có công thức (I):



phản ứng với 4-bromo-2-clobenzonitril có công thức (II):

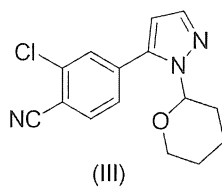


ở nhiệt độ gia tăng với sự có mặt của $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, triphenylphosphin và bazơ trong dung môi axetonitril-nước;

b) tách pha axetonitril;

c) thêm nước vào pha axetonitril đã được làm lạnh;

d) tách 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril đã được kết tủa có công thức (III):



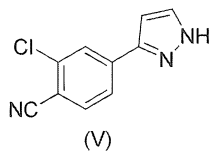
e) xử lý hợp chất có công thức (III) bằng lượng xúc tác của HCl trong dung môi metanol;

f) thêm bazơ vào để trung hòa hỗn hợp thu được;

g) thêm nước vào hỗn hợp thu được; và

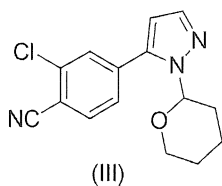
h) tách hợp chất có công thức (V) đã được kết tủa.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril có công thức (V):



quy trình này bao gồm các bước:

a) xử lý 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril có công thức (III):

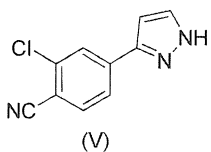


bằng lượng xúc tác của HCl trong dung môi metanol;

b) thêm bazơ vào để trung hòa hỗn hợp thu được;

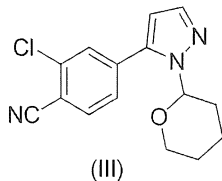
c) tách hợp chất có công thức (V) đã được kết tủa.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril có công thức (V):



quy trình này bao gồm các bước:

a) xử lý 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril có công thức (III):



bằng lượng xúc tác của HCl trong dung môi metanol;

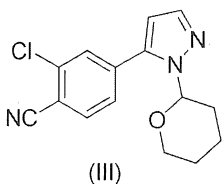
b) thêm bazơ vào để trung hòa hỗn hợp thu được;

c) thêm nước vào hỗn hợp thu được; và

d) tách hợp chất có công thức (V) đã được kết tủa.

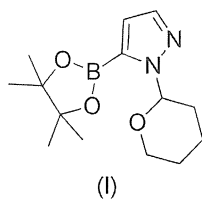
Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (V) trong việc điều chế hợp chất có công thức (1A), trong đó hợp chất có công thức (V) được điều chế theo phương pháp bất kỳ được mô tả ở trên.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril có công thức (III):

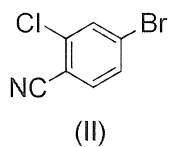


quy trình này bao gồm các bước:

a) cho 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol có công thức (I):

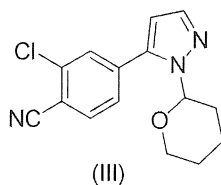


phản ứng với 4-bromo-2-clobenzonitril có công thức (II):



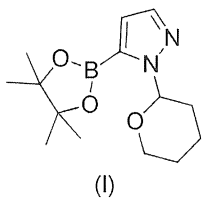
ở nhiệt độ gia tăng với sự có mặt của $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, triphenylphosphin và bazơ trong dung môi axetonitril-nước.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình điều chế 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril có công thức (III):

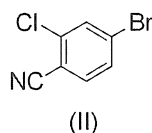


quy trình này bao gồm các bước:

a) cho 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol có công thức (I):



phản ứng với 4-bromo-2-clobenzonitril có công thức (II):



ở nhiệt độ gia tăng với sự có mặt của $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, triphenylphosphin và bazơ trong dung môi axetonitril-nước;

- b) tách pha axetonitril;
- c) thêm nước vào pha axetonitril đã được làm lạnh;
- d) tách đã được kết tủa hợp chất có công thức (III).

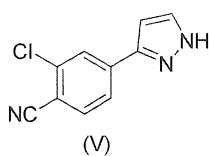
Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (III) trong việc điều chế hợp chất có công thức (1A), trong đó hợp chất có công thức (III) được điều chế theo phương pháp bất kỳ được mô tả ở trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong sáng chế này, thuật ngữ “mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ”, dùng để chỉ phần trăm lượng chất xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (tính theo mol) được sử dụng trong bước phản ứng liên quan đến lượng hợp chất ban đầu (tính theo mol). Ví dụ, nếu 0,005mol $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ được sử dụng trên mỗi mol bromo-2-clobenzonitril trong bước phản ứng a), mol-% of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ được sử dụng trong bước a) là $(0,005/1) * 100 \text{ mol-\%} = 0,5 \text{ mol-\%}$.

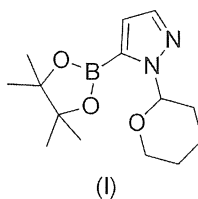
Hiện tượng hồ biến: Vì nguyên tử hydro của vòng pyrazol có thể tồn tại ở dạng cân bằng hồ biến giữa 1 và 2 vị trí, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rõ rằng, các công thức và tên hóa học được mô tả ở đây bao gồm nguyên tử hydro trong vòng pyrazol là bao gồm cả chất đồng phân tautome của hợp chất đang được quan tâm. Ví dụ, tên hóa học là “2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril” và công thức tương ứng (V) là bao gồm cả chất đồng phân hồ biến của hợp chất này, chính là “2-clo-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzonitril”.

Theo sáng chế, 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril có công thức (V):

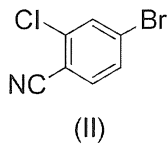


được điều chế bằng cách

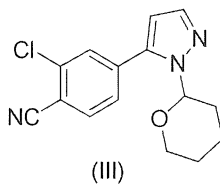
a) cho 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol có công thức (I):



phản ứng với 4-bromo-2-clobenzonitril có công thức (II):



ở nhiệt độ gia tăng với sự có mặt của $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, triphenylphosphin và bazơ trong dung môi axetonitril-nước để tạo ra 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-benzonitril có công thức (III):

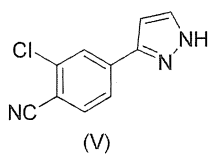


b) xử lý hợp chất có công thức (III) bằng lượng xúc tác của HCl trong dung môi metanol;

c) thêm bazơ vào để trung hòa hỗn hợp thu được; và

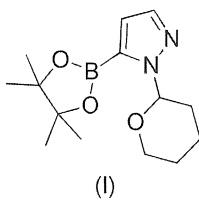
d) tách hợp chất có công thức (V).

Theo sáng chế, cụ thể là, 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril có công thức (V):

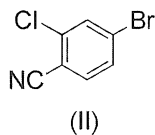


được điều chế bằng cách

a) cho 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol có công thức (I):



phản ứng với 4-bromo-2-clobenzonitril có công thức (II):

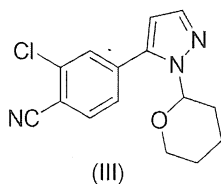


ở nhiệt độ gia tăng với sự có mặt của $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, triphenylphosphin và bazơ trong dung môi axetonitril-nước;

b) tách pha axetonitril;

c) thêm nước vào pha axetonitril đã được làm lạnh;

d) tách 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril đã được kết tủa có công thức (III):



e) xử lý hợp chất có công thức (III) bằng lượng xúc tác của HCl trong dung môi metanol;

f) thêm bazơ vào để trung hòa hỗn hợp thu được;

g) thêm nước vào hỗn hợp thu được; và

h) tách hợp chất có công thức (V) đã được kết tủa.

Người ta phát hiện ra rằng, việc thay đổi dung môi trong bước a) thành hỗn hợp axetonitril-nước và chất xúc tác thành $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ và triphenylphosphin, lượng chất xúc tác Pd đắt đỏ có thể được giảm đi. Cụ thể là, lượng $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ trên mỗi lượng 4-bromo-2-clobenzonitril có công thức (II) cần để thực hiện phản ứng Suzuki một cách hữu hiệu là thấp ở khoảng từ 0,5 đến 2 mol-%, tốt hơn là trong khoảng từ 0,6 đến 0,8 mol-%. Hơn nữa, sau khi hoàn thành phản ứng Suzuki, dung môi axetonitril-nước sẽ tạo ra hai pha lỏng tách biệt và việc tách hợp chất có công thức (III) ra khỏi pha axetonitril là dễ dàng mà không cần bước cất bất kỳ.

Hợp chất có công thức (I) và (II) là có bán sẵn trên thị trường hoặc chúng có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Để thực hiện phản ứng Suzuki, hỗn hợp gồm axetonitril, nước, bazơ và 4-bromo-2-clobenzonitril có công thức (II) trước hết có thể được hồi lưu trong môi trường nitơ trong thời gian khoảng từ 15 đến 60 phút, ví dụ khoảng 30 phút. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện trong dòng nitơ. Do đó, không khí sẽ được loại bỏ, ví dụ, bằng cách hồi lưu và được thay thế bằng nitơ. Trong dung môi axetonitril-nước, tỷ lệ của axetonitril với nước thường nằm trong khoảng từ 25:75 đến 75:25, tốt hơn là trong khoảng từ 35:65 đến 65:35, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 40:60 đến 60:40, ví dụ 50:50, tính theo thể tích. Bazơ thích hợp là bazơ vô cơ, tốt hơn là kali cacbonat.

Tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm nguội 1 cách thích hợp đến 60-70°C và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ và triphenylphosphin được thêm vào. Tỷ lệ mol của $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ với triphenylphosphin được sử dụng trong quy trình này thích hợp là khoảng 1:3, Lượng

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ trên lượng 4-bromo-2-clobenzonitril có công thức (II) thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2 mol-%, tốt hơn là trong khoảng từ 0,6 đến 0,8 mol-%. Hợp chất có công thức (I) có thể được hòa tan trong axetonitril và được thêm vào từ từ, ví dụ trong khoảng thời gian 0,5 giờ, vào hỗn hợp thu được. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 75°C, tốt hơn là ở nhiệt độ $70 \pm 3^\circ\text{C}$, trong khoảng thời gian đủ để hoàn thành phản ứng, thường là khoảng 1 đến 5 giờ, ví dụ 2 giờ. Các pha nước và axetonitril riêng biệt được hình thành và pha nước có thể được gạn ra khỏi hỗn hợp thu được một cách thích hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65 đến 70°C. Bazo, như nước amoniac (25%), có thể được thêm vào pha axetonitril đã được tách riêng ở giai đoạn này để ngăn chặn khả năng phân tách có thể xảy ra của vòng tetrahydropyranyl ra khỏi hợp chất có công thức (III). Tiếp theo, hợp chất có công thức (III) có thể được kết tủa bằng cách làm nguội hỗn hợp thu được, ví dụ đến $20 \pm 5^\circ\text{C}$, và bằng cách thêm từ từ nước vào hỗn hợp đã được làm nguội. Lượng nước được thêm vào thích hợp là khoảng 80 – 120%, ví dụ khoảng 100%, tính theo thể tích của dung môi axetonitril. Hỗn hợp thu được có thể được khuấy ở nhiệt độ $20 \pm 5^\circ\text{C}$ trong một khoảng thời gian để hoàn thành bước kết tủa hợp chất có công thức (III), ví dụ trong thời gian khoảng từ 6 đến 24 giờ. Sản phẩm đã được kết tủa có thể được tách ra, ví dụ bằng cách lọc, và rửa bằng axetonitril-nước và được làm khô ví dụ ở áp suất giảm ở nhiệt độ khoảng 50-60°C.

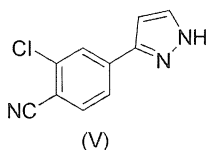
Hơn nữa, người ta còn phát hiện ra rằng, việc chuyển hóa hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (V) có thể được thực hiện theo quy trình một mẻ mà không cần tách hợp chất có công thức (IV). Bước cất là không cần thiết và quy trình này có thể được thực hiện bằng cách chỉ sử dụng lượng xúc tác dung dịch HCl 30% trong nước, lượng này là thực tế hơn việc sử dụng HCl etanolic. Việc tách hợp chất có công thức (V) là dễ dàng và quy trình như thế sẽ tạo ra hiệu suất được cải thiện.

Việc chuyển hóa hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức (V) có thể được thực hiện bằng cách trộn hợp chất có công thức (III), metanol và một lượng nhỏ dung dịch HCl 30% (trong nước) một cách thích hợp ở nhiệt độ thấp, như 0 – 15°C, ví dụ $10 \pm 3^\circ\text{C}$. Lượng HCl có thể nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,1, ví dụ 0,08, đương lượng mol trên mỗi mol hợp chất có công thức (III). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ

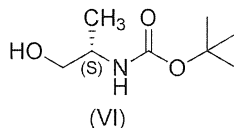
trên đây trong khoảng thời gian cần thiết để việc tách vòng tetrahydropyranyl xảy ra, như từ 0,5 đến 5 giờ, ví dụ 2 giờ. Bazo, ví dụ dung dịch nước amoniac (25%), tiếp theo được thêm vào hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trên đây. Sau đó, nước được thêm vào từ từ, ví dụ ở 10-20°C, và hỗn hợp thu được được khuấy, ví dụ trong một khoảng thời gian từ 6 đến 24 giờ. Lượng nước được thêm vào một cách thích hợp là khoảng 30 – 50%, ví dụ 35 – 40%, tính theo thể tích của dung môi metanol. Hợp chất có công thức (V) có thể được kết tủa bằng cách làm lạnh hỗn hợp thu được, ví dụ đến 0 – 5°C, và khuấy ở nhiệt độ này trong một khoảng thời gian thích hợp để hoàn thành bước kết tủa, thích hợp là từ khoảng 1 đến 8 giờ, ví dụ từ khoảng 3 đến 5 giờ. Sản phẩm đã được kết tủa có thể được tách ra, ví dụ bằng cách lọc, và rửa bằng hỗn hợp nước:metanol lạnh với tỷ lệ 3:1 và được làm khô ví dụ ở áp suất giảm ở khoảng 50-60°C.

Hợp chất có công thức (1A) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (V), ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Công bố đơn quốc tế WO 2011/051540 và WO 2012/143599. Ví dụ, theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất có công thức (1A) bao gồm các bước sau:

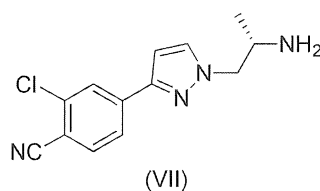
i) cho hợp chất có công thức (V):



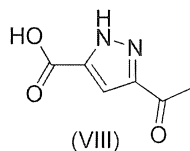
phản ứng với hợp chất có công thức (VI):



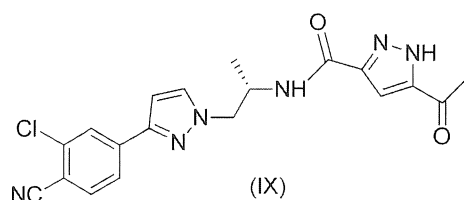
để thu được hợp chất có công thức (VII):



j) cho hợp chất có công thức (VII) phản ứng với hợp chất có công thức (VIII):



để thu được hợp chất có công thức (IX); và



k) khử hợp chất có công thức (IX) để thu được hợp chất có công thức (1A).

Phản ứng của bước i) có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách sử dụng các điều kiện của phản ứng Mitsunobu, ví dụ ở nhiệt độ trong phòng với sự có mặt của triphenylphosphin và DIAD (diisopropylazodicarboxylat) trong dung môi thích hợp, ví dụ THF hoặc EtOAc, tiếp theo là Boc-deprotection bằng cách xử lý bằng HCl và cuối cùng bằng bazơ như NaOH.

Bước phản ứng j) có thể được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng với sự có mặt của hệ tác nhân hoạt hóa và tác nhân kết hợp thích hợp như hỗn hợp của DIPEA (*N,N*-diisopropyletylamin), EDCI (1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide) và HOBt khan (1-hydroxy-benzotriazol) trong dung môi thích hợp, ví dụ DCM. Theo cách khác, HOBt, HBTU (O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphate) có thể được sử dụng. Theo cách khác nữa, hỗn hợp của DIPEA và T3P (anhydrit vòng của axit 1-propanphosphonic) có thể được sử dụng làm hệ tác nhân hoạt hóa và kết hợp.

Bước phản ứng k) có thể được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng bằng cách xử lý hợp chất có công thức (IX) với tác nhân khử, ví dụ natri bohydrua, trong dung môi thích hợp, ví dụ etanol, tiếp theo xử lý hỗn hợp thu được bằng dung dịch HCl trong nước.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được minh họa thêm bằng các ví dụ không làm giới hạn sau đây.

Ví dụ 1

Điều chế 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol có công thức (I)

1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol (5kg), THF (7,0 lít) và toluen (28 lít) được trộn với nhau ở nhiệt độ trong phòng (RT) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 0°C, n-BuLi (17,9kg, 1,42M trong hexan) được thêm vào từng giọt ở 0-5°C trong thời gian 2-3 giờ và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0-5°C trong 1 giờ. Triisopropyl borat (6,8kg) được thêm vào từng giọt ở 0-5°C trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp thu được được đưa đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1-2 giờ. Pinacol (3,88kg) được thêm từng phần vào vào hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20-30 phút rồi khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 0°C và axit axetic (3,9kg) được thêm vào từng giọt trong thời gian 30 phút ở 0-5°C. Hỗn hợp thu được được đưa đến nhiệt độ trong phòng và được duy trì trong 12-14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 0°C và nước (20 lít) được thêm vào từng giọt ở 0-5°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp thu được được đưa đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút. Lớp nước được tách ra và được chiết bằng toluen (20 lít). Lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ 10% (22 lít) rồi bằng nước (20 lít). Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm ở nd thấp hơn 60°C. Tiếp đó, hợp chất thô thu được được đồng cất với heptan (7 lít). Heptan thu được (5 lít) được thêm vào phần cặn và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0-5°C trong 1-2 giờ. Tiếp theo, chất rắn được lọc, rửa bằng heptan lạnh (5 lít) và được làm khô ở 25-30°C trong 2-3 giờ. Hiệu suất 6,2kg (67,8%), Độ tinh khiết theo HPLC 99,8.

Ví dụ 2

Điều chế 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril có công thức (III)

Axetonitril (50ml), nước (50ml), kali cacbonat * H₂O (21,7g, 2,07 đương lượng) và 4-bromo-2-clobenzonitril (II) (14,0g, 1,00 đương lượng) được nạp vào. Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong môi trường nitơ trong thời gian khoảng 0,5 giờ. Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 60-70°C trong điều kiện bảo vệ nitơ. Paladi (II) axetat Pd(OAc)₂ (0,10g, 0,007 đương lượng) và triphenylphosphin (0,40g, 0,024 đương lượng) được thêm vào trong điều kiện bảo vệ nitơ. 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol (I) (21,0g, 1,17 đương lượng) được hòa tan trong axetonitril (30ml). Không khí được loại bỏ bằng chân không và được thay thế bằng nitơ. Dung dịch này được thêm vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng 0,5 giờ ở 70 ± 3°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 70 ± 3°C. Pha nước được tách ra và được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng ở 65-70°C. 2ml nước amoniac (25%) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo, được làm lạnh đến 20 ± 5°C. Nước (80ml) được thêm vào từ từ ở 20 ± 5°C. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở 20 ± 5°C. Sản phẩm kết tinh được lọc và được rửa hai lần bằng axetonitril:nước với tỷ lệ 1:1 (20ml). Sản phẩm được làm khô dưới áp suất giảm ở 50-60°C. Hiệu suất 17,18g (92,3%). Độ tinh khiết theo HPLC 99,8%.

Ví dụ 3

Điều chế 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (V)

2-Clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (III) (10,0g, 1,00 đương lượng) và metanol (40ml) được nạp vào. Dung dịch HCl 30% (0,3ml, 0,08 đương lượng) được thêm vào ở 10 ± 3°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ ở 10 ± 3°C. Nước amoniac (25%) được thêm vào (3,0ml, 1,1 đương lượng) ở 10 ± 5°C. Nước (15ml) được thêm vào từ từ ở 10-20°C. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở 20 ± 5°C. Tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 0-5°C và được khuấy trong 4 giờ ở 0-5°C. Sản phẩm kết tinh được lọc và rửa bằng hỗn hợp nước:metanol lạnh với tỷ lệ 3:1

(30ml) và được làm khô ở 50-60°C. Hiệu suất 6,78g (95,8%). Độ tinh khiết theo HPLC 99,7%.

Ví dụ 4

Điều chế (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-clobenzonitril (VII)

15g (73,7mmol) 2-Clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (V), 26,5g (151mmol) (S)-*tert*-butyl-1-hydroxypropan-2-ylcarbamate (VI), triphenylphosphin (39,6g, 151mmol) và 84ml EtOAc được đưa vào bình phản ứng trong môi trường nitơ. Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến $10 \pm 5^\circ\text{C}$. DIAD (29,7ml, 151mmol) được thêm vào từ từ trong khoảng thời gian 4 giờ kết hợp khuấy trong khi vẫn giữ nhiệt độ ở $10 \pm 10^\circ\text{C}$. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến $20 \pm 5^\circ\text{C}$ và được khuấy qua đêm. Dung dịch HCl đặc (31,1ml, 295mmol) được thêm vào từng giọt trong khoảng thời gian 10 - 30 phút kết hợp khuấy trong khi vẫn giữ nhiệt độ ở $30 \pm 5^\circ\text{C}$. Hỗn hợp thu được được khuấy ở $45 \pm 5^\circ\text{C}$ cho đến khi phản ứng được hoàn thành. Nước (82,5ml) được thêm vào và nhiệt độ được điều chỉnh đến $35 \pm 5^\circ\text{C}$. Tiếp theo, DCM (105ml) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy mạnh trong ít nhất 1 phút và các lớp được để tách riêng trong 10 phút. Lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng 60ml nước ấm. Các pha nước được kết hợp lại và rửa bằng 75ml DCM. Sau đó, 75ml DCM và 19,3ml (125mmol) dung dịch amoni 25% (NH_4OH) được thêm vào pha nước. Độ pH được đưa lên hơn 9 bằng cách thêm dung dịch NaOH 50% và hỗn hợp thu được được khuấy ở $40 \pm 5^\circ\text{C}$ cho đến khi phản ứng được hoàn thành. Độ pH được đưa lên hơn 9 bằng cách thêm dung dịch NaOH 50%. Dung dịch phản ứng được lọc bằng xelit ở 35°C , các lớp được tách riêng và pha hữu cơ được tách riêng. DCM được cất hết ở áp suất bình thường cho đến khi 25ml dung dịch phản ứng còn lại. 2-Propanol (4,65ml) được thêm vào và nhiệt độ được điều chỉnh đến 50°C . Sau đó, 90ml N-heptan được thêm vào trong khoảng thời gian 1 giờ. Dung dịch phản ứng được gieo mầm kết tinh khi khoảng 22ml N-heptan được thêm vào. Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến $0 \pm 5^\circ\text{C}$ trong khoảng thời gian 6 giờ và sau đó được khuấy qua đêm. Sản phẩm đã được kết tủa được tách ra bằng cách lọc, rửa bằng N-heptan (30ml) và được làm khô trong chân không ở 50°C . Hiệu suất 81,8%.

Ví dụ 5

Điều chế axit 3-axetyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (VIII)

3-Axetyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (5g, 29,7mmol), nước (30ml) và natri hydroxit 48% (2,83ml, 52,0mmol) được thêm cẩn thận vào bình phản ứng. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến 60-65°C và được khuấy cho đến khi phản ứng được hoàn thành. Tiếp theo, hỗn hợp thu được được làm nguội đến 50°C. Dung dịch HCl 30% (2,83ml, 26,8mmol) được thêm vào ở 50°C trong khoảng thời gian 1 giờ và hỗn hợp thu được được gieo mầm kết tinh tại thời điểm cuối khi thêm dung dịch HCl. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch HCl 30% bổ sung (2,451ml, 23,19mmol) được thêm vào ở 50°C trong khoảng thời gian 3 giờ rồi khuấy ở 50°C trong 30 phút. Sản phẩm đã được kết tủa được tách ra bằng cách lọc, rửa bằng nước (5ml) và tiếp theo là bằng metanol (2,5ml) và được làm khô trong chân không ở 60°C. Hiệu suất 92,8%.

Ví dụ 6

Điều chế (S)-5-axetyl-N-(1-(3-(3-clo-4-xyanophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (IX)

6,80g (44,1mmol) axit 3-axetyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (VIII), DCM (76ml), 10,33g (38,3mmol) (S)-4-(1-(2-aminopropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-clobenzonitril (VII) và DIPEA (18,04ml, 104mmol) được đưa vào bình phản ứng trong môi trường nitơ ở khoảng 20°C. Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 5°C. Sau đó, 28,2ml (49,9mmol) T3P (anhydrit vòng của axit 1-propanephosphonic) trong EtOAc (50%) được thêm vào trong khoảng thời gian 2 giờ trong điều kiện khuấy mạnh ở khoảng 10°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở $10 \pm 3^\circ\text{C}$ qua đêm. Sau đó, etanol (30ml) được thêm vào vào hỗn hợp thu được. Tiếp đó, khoảng 70ml DCM được cất ở khoảng 60°C và hỗn hợp thu được được gieo mầm kết tinh ở khoảng 60°C rồi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ này. Tiếp theo, hỗn hợp của nước (40ml), 0,75ml dung dịch HCl 30% trong nước và etanol (10ml) được thêm vào trong khoảng thời gian khoảng 2 giờ rồi khuấy ở $60 \pm 5^\circ\text{C}$ trong thời gian khoảng 2 giờ. Hỗn hợp thu được được làm lạnh đến nhiệt độ 5 -10°C trong khoảng thời gian 4 giờ

rồi khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Sản phẩm đã được kết tủa được tách ra bằng cách lọc, rửa bằng 2 x 30ml nước và 1 x 20ml etanol, và được làm khô trong chân không ở 60°C qua đêm. Hiệu suất 87,5%.

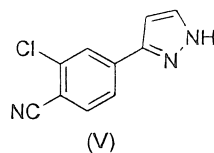
Ví dụ 7

Điều chế N-((*S*)-1-(3-(3-clo-4-xyanophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-propan-2-yl)-5-(1-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (IA)

100mg (0,25mmol) (*S*)-5-axetyl-N-(1-(3-(3-clo-4-xyanophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit (IX) và 5ml EtOH được đưa vào bình phản ứng và 19mg (0,5mmol) natri bohydrua được thêm vào từ từ như là huyền phù EtOH. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm cho đến hoàn thành. 0,5ml nước và 1ml 0,5M HCl được thêm vào từng giọt. Dung dịch phản ứng được làm bay hơi đến khô và 20ml DCM được thêm vào. Hỗn hợp thu được được rửa bằng 10ml dung dịch NaHCO₃ 1M và 10ml nước, tiếp theo làm khô trên Na₂SO₄. Sau khi lọc và làm bay hơi, thu được 76mg sản phẩm. Hiệu suất 76%.

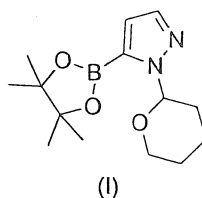
Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình điều chế hợp chất 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril có công thức (V):

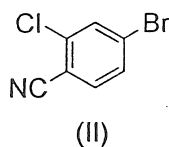


quy trình này bao gồm các bước:

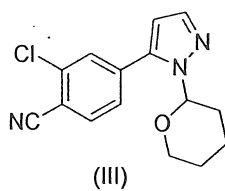
a) cho 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol có công thức (I):



phản ứng với 4-bromo-2-clobenzonitril có công thức (II):



ở nhiệt độ gia tăng với sự có mặt của $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, triphenylphosphin và bazơ trong dung môi axetonitril-nước để tạo ra 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-benzonitril có công thức (III):



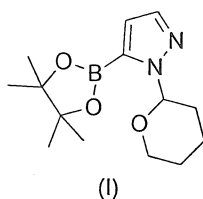
b) xử lý hợp chất có công thức (III) trong dung môi metanol bằng lượng xúc tác của HCl;

c) thêm bazơ vào để trung hòa hỗn hợp thu được; và

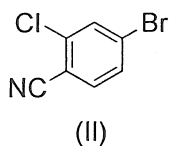
d) tách hợp chất có công thức (V).

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

a) cho 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol có công thức (I):



phản ứng với 4-bromo-2-clobenzonitril có công thức (II):

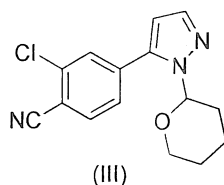


ở nhiệt độ gia tăng với sự có mặt của $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, triphenylphosphin và bazơ trong dung môi axetonitril-nước;

b) tách pha axetonitril;

c) thêm nước vào pha axetonitril đã được làm lạnh;

d) tách 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril đã được kết tủa có công thức (III):



e) xử lý hợp chất có công thức (III) trong dung môi metanol bằng lượng xúc tác của HCl;

f) thêm bazơ vào để trung hòa hỗn hợp thu được;

g) thêm nước vào hỗn hợp thu được; và

h) tách hợp chất có công thức (V) đã được kết tủa.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó lượng $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ được sử dụng cho lượng hợp chất có công thức (II) trong bước a) là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2, tốt hơn là trong khoảng từ 0,6 đến 0,8, mol-%.

4. Quy trình theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó tỷ lệ mol của $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ với triphenylphosphin là 1:3.

5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bazơ là kali cacbonat.

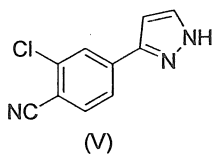
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nhiệt độ phản ứng ở bước a) là từ khoảng 60 đến 75°C, tốt hơn là $70 \pm 3^\circ\text{C}$.

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bước a) được thực hiện trong dòng nitơ.

8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 7, trong đó bazơ được thêm vào pha axetonitril đã được tách ra trước bước c).

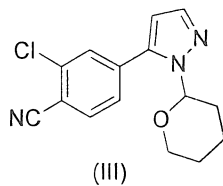
9. Quy trình theo điểm 8, trong đó bazơ là dung dịch nước amoniac.

10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 9, trong đó nhiệt độ của hỗn hợp thu được sau bước c) là nằm trong khoảng từ 10 đến 40°C, tốt hơn là $20 \pm 5^\circ\text{C}$.
11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thời gian phản ứng ở bước a) là từ 1 đến 8 giờ, tốt hơn là từ 2 đến 4 giờ.
12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 11, trong đó lượng HCl được sử dụng cho lượng hợp chất có công thức (III) trong bước e) là từ khoảng 0,05 đến 0,2, tốt hơn là trong khoảng từ 0,07 đến 0,10, đương lượng mol.
13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 12, trong đó nhiệt độ phản ứng ở bước e) là 0 - 20°C, tốt hơn là $10 \pm 5^\circ\text{C}$.
14. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 13, trong đó thời gian phản ứng ở bước e) là 1 – 8 giờ, tốt hơn là 2 – 4 giờ.
15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 14, trong đó bazơ được ở bước f) là dung dịch nước amoniac.
16. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 15, trong đó nhiệt độ của hỗn hợp thu được sau bước g) là nằm trong khoảng từ 10 đến 20°C.
17. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 16, trong đó việc tách ở bước h) được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C.
18. Quy trình điều chế hợp chất 2-clo-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril có công thức (V):



trong đó, quy trình này bao gồm các bước:

a) xử lý 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril có công thức (III):



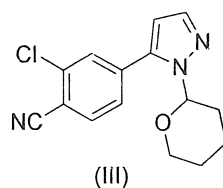
trong dung môi metanol bằng lượng xúc tác của HCl;

b) thêm bazơ vào để trung hòa hỗn hợp thu được;

c) tách hợp chất có công thức (V) đã được kết tủa.

19. Quy trình theo điểm 18, quy trình này bao gồm các bước:

a) xử lý 2-clo-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril có công thức (III):



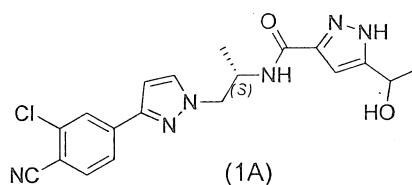
trong dung môi metanol bằng lượng xúc tác của HCl;

b) thêm bazơ vào để trung hòa hỗn hợp thu được;

c) thêm nước vào hỗn hợp thu được; và

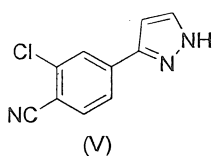
d) tách hợp chất có công thức (V) đã được kết tủa.

20. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (1A):

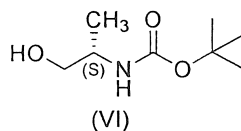


quy trình này bao gồm điều chế hợp chất có công thức (V) theo quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19; và

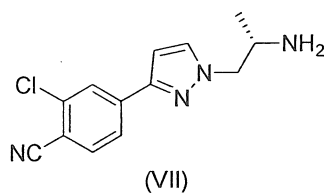
i) cho hợp chất có công thức (V):



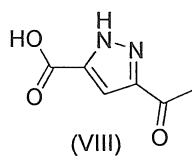
phản ứng với hợp chất có công thức (VI)



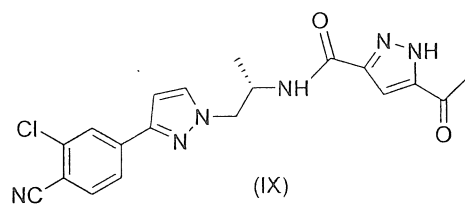
để thu được hợp chất có công thức (VII):



j) cho hợp chất có công thức (VII) phản ứng với hợp chất có công thức (VIII)



để thu được hợp chất có công thức (IX); và



k) khử hợp chất có công thức (IX) để thu được hợp chất có công thức (1A).