



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

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

(11)



1-0035975

(51)^{2019.01} C07D 413/14; A61K 31/506; A61K
31/5377

(13) B

(21) 1-2020-01084

(22) 25/07/2018

(86) PCT/KR2018/008379 25/07/2018

(87) WO/2019/022485 31/01/2019

(30) 10-2017- 0096212 28/07/2017 KR

(45) 26/06/2023 423

(43) 25/06/2020 387ASC

(73) YUHAN CORPORATION (KR)

74, Noryangjin-ro, Dongjak-gu, Seoul 06927, KR

(72) OH, Sang-Ho (KR); KHOO, Ja-Heouk (KR); LIM, Jong-Chul (KR); LEE, Seong-Ran (KR); JU, Hyun (KR); SHIN, Woo-Seob (KR); PARK, Dae-Gyu (KR); PARK, Su-Min (KR); HWANG, Yoon-Ah (KR).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ DẪN XUẤT AMINOPYRIMIDIN

(57) Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dẫn xuất aminopyrimidin hoặc muối dược dụng của nó có hoạt tính ức chế chọn lọc kháng các kinaza protein, đặc biệt kháng các kinaza protein đối với thụ thể yếu tố tăng trưởng qua da đột biến. Ngoài ra sáng chế còn đề xuất chất trung gian cho quy trình này và các quy trình điều chế chất trung gian này.

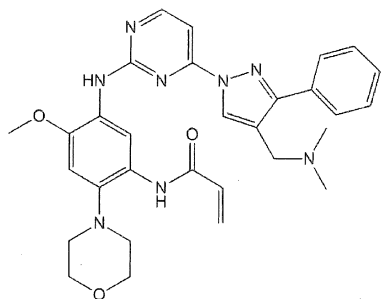
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế dẫn xuất aminopyrimidin hoặc muối được dụng của nó. Ngoài ra sáng chế còn đề cập đến các chất trung gian hữu dụng cho quy trình đề cập ở trên và các quy trình điều chế chất trung gian này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

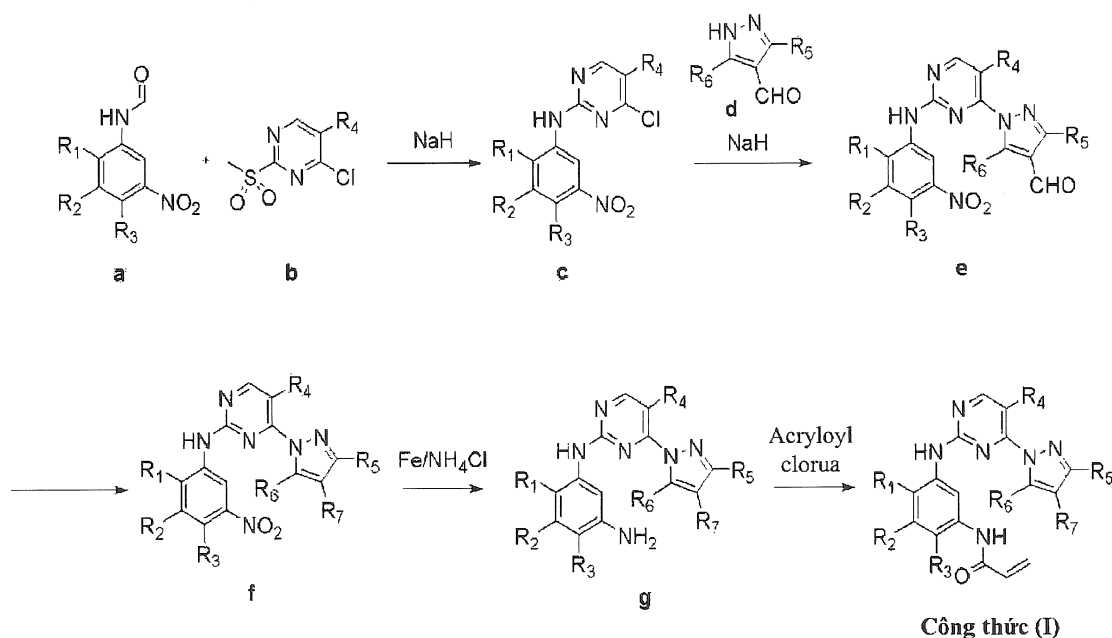
WO 2016/060443 bộc lộ chất trung gian aminopyrimidin hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính ức chế chọn lọc kháng các kinaza protein, đặc biệt kháng các kinaza protein đối với thụ thể yếu tố tăng trưởng qua da đột biến. Muối trung gian aminopyrimidin này hoặc muối được dụng của nó có thể cung cấp liệu pháp an toàn và hiệu quả kháng bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ. WO 2016/060443 bộc lộ chất trung gian aminopyrimidin ví dụ N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit có công thức 1 và quy trình điều chế chất trung gian.

Công thức 1



WO 2016/060443 cũng bộc lộ quy trình điều chế chất trung gian aminopyrimidin có công thức (I), ví dụ quy trình theo sơ đồ phản ứng sau đây. Theo sơ đồ phản ứng sau đây, R₁ có thể là methoxy, R₂ hydro, R₃ có thể là morpholinyl, R₄ có thể là hydro, R₅ có thể là phenyl, R₆ có thể là hydro, và R₇ có thể là dimethylamino.

Sơ đồ phản ứng



Cụ thể, quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sơ đồ phản ứng nêu trên bao gồm bước cho hợp chất có công thức (a) phản ứng với hợp chất có công thức (b) bằng cách sử dụng natri hydrua để thu được hợp chất có công thức (c); cho hợp chất có công thức (c) phản ứng với hợp chất có công thức (d) bằng cách sử dụng natri hydrua để thu được hợp chất có công thức (e); thực hiện sự amin hóa khử hợp chất có công thức (e) để thu được hợp chất có công thức (f); khử hợp chất có công thức (f) bằng cách sử dụng sắt và amoni clorua để thu được hợp chất có công thức (g); và cho hợp chất có công thức (g) phản ứng với acryloyl clorua để thu được hợp chất có công thức (I).

Quy trình này bao gồm các phản ứng sử dụng natri hydrua để điều chế hợp chất có công thức (c) và hợp chất có công thức (e). Tuy nhiên, vì natri hydrua có khả năng cháy nổ cao, nên vấn đề là rất khó sử dụng trong sản xuất công nghiệp đại trà.

Ngoài ra, quy trình này cũng bao gồm việc sử dụng sắt trong bước để khử nhóm nitro của hợp chất có công thức (f) thành nhóm amino của nó. Tuy nhiên, việc sử dụng sắt có thể gây ra sự ăn mòn và ô nhiễm trong lò phản ứng, điều này gây khó khăn khi áp dụng vào sản xuất đại trà. Hơn nữa, trong quá trình khử sử dụng sắt và amoni clorua để thu được hợp chất của công thức (g), các sản phẩm nhựa đường và thứ phẩm chưa xác định được sản xuất; và sản phẩm (nghĩa là hợp chất có công thức (g)) thu được có màu đen. Do đó, để thu được sản phẩm cuối cùng, hợp chất có công thức (I), có độ tinh khiết phù hợp, cần phải thực hiện quy trình tinh chế bằng sắc ký cột khó áp dụng cho sản xuất

đại trà. Ngoài ra, sản lượng của bước điều chế hợp chất có công thức (g) chỉ khoảng 60%.

Ngoài ra, vì acryloyl clorua được sử dụng ở bước cuối cùng để điều chế hợp chất có công thức (I) có độ ổn định thấp, nên rất khó xử lý tại địa điểm sản xuất.

Và hơn nữa, do các sản phẩm phân hủy khác nhau được tạo ra trong bước cho hợp chất có công thức (g) phản ứng với acryloyl clorua, rất khó để điều chế hợp chất có công thức (I) có độ tinh khiết phù hợp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

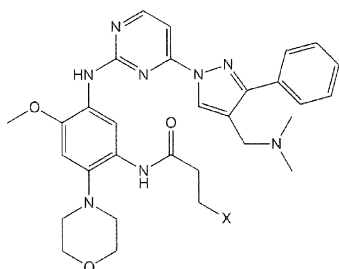
Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình cải tiến phù hợp cho sản xuất công nghiệp đại trà và có thể sản xuất N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 1) hoặc dạng muối được dung của nó với độ tinh khiết và sản lượng cao. Ngoài ra sáng chế còn đề xuất chất trung gian mới hữu dụng cho quy trình này và các quy trình điều chế chất trung gian.

Cách thức giải quyết vấn đề

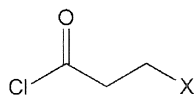
Phương án của sáng chế cung cấp quy trình điều chế

N-(5-((4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 1) hoặc muối được dung của nó, quy trình bao gồm (a) bước cho N1-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-methoxy-4-morpholinobenzen-1,3-điamin (hợp chất có công thức 3) phản ứng với hợp chất có công thức 4 để thu được hợp chất có công thức 2; và (b) cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với bazơ để thu được N-(5-((4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit:

Công thức 2



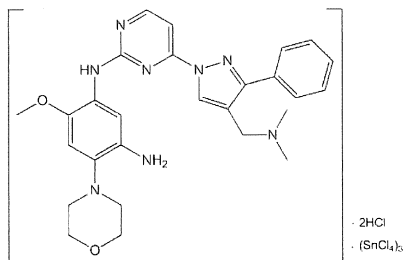
Công thức 4



trong đó X là halogen.

Theo phương án, N1-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-điamin (hợp chất có công thức 3) được sử dụng trong bước (a) có thể thu được quy trình bao gồm (i) bước cho 4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (hợp chất có công thức 6) phản ứng với thiếc clorua có mặt của axit clohydrit thu được phức chất có công thức 5 và (ii) cho phức chất có công thức 5 phản ứng với bazơ để thu được N1-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-điamin:

Công thức 5



Theo phương án khác, có thể thu được 4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (hợp chất có công thức 6) được sử dụng trong bước (i) bằng cách cho 1-(2-((2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 7) phản ứng với đimetylamin hoặc hợp chất của nó.

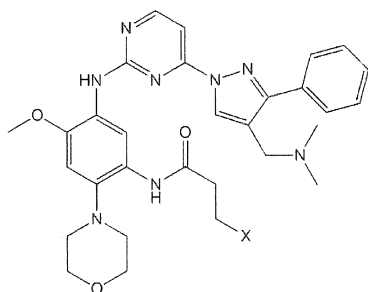
Vẫn theo phương án khác, có thể thu được 1-(2-((2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 7) bằng cách cho 4-clo-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (hợp chất có công thức 9) phản ứng với 3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 10). 4-clo-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (hợp chất có công thức 9) có thể thu được bằng cách cho N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (hợp chất có công thức 11) phản

ứng với 4-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimidin (hợp chất có công thức 12). Và cũng có thể thu được N-(2-metoxý-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (hợp chất có công thức 11) bằng cách thực hiện formyl hóa 2-metoxý-4-morpholino-5-nitroanilin (hợp chất có công thức 13). Có thể thu được 4-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimidin (hợp chất có công thức 12) bằng cách thực hiện oxy hóa 4-clo-2-(metylthio)pyrimidin (hợp chất có công thức 18). Có thể thu được 2-metoxý-4-morpholino-5-nitroanilin (hợp chất có công thức 13) bằng cách cho 4-flo-2-metoxý-5-nitroanilin (hợp chất có công thức 14) phản ứng với morpholin (hợp chất có công thức 15).

Vẫn theo phương án khác, có thể thu được 1-(2-((2-metoxý-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 7) bằng cách cho N-(2-metoxý-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (hợp chất có công thức 11) phản ứng với 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 16). Có thể thu được 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 16) bằng cách cho 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 17) phản ứng với chất oxy hóa. Có thể thu được 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 17) bằng cách cho 4-clo-2-(metylthio)pyrimidin (hợp chất có công thức 18) phản ứng với 3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 10).

Phương án khác của sáng chế cung cấp hợp chất có công thức 2 hoặc muối của nó:

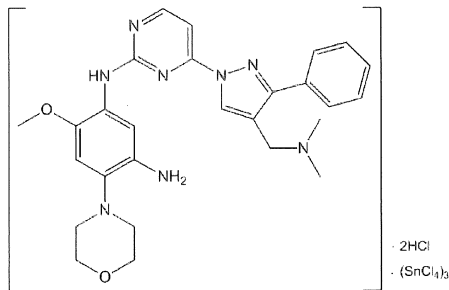
Công thức 2



trong đó X là halogen.

Phương án khác của sáng chế cũng cung cấp hợp chất có công thức 5:

Công thức 5



Phương án khác của sáng chế cũng cung cấp 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbalđhyt (hợp chất có công thức 16).

Phương án khác của sáng chế cũng cung cấp 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbalđhyt (hợp chất có công thức 17).

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Quy trình của sáng chế tránh sử dụng acryloyl clorua trong bước chuyển đổi N1-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-điamin (hợp chất có công thức 3 nghĩa là theo hợp chất có công thức (g) trong WO 2016/060443) thành N-(5-((4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acryl amit (hợp chất có công thức 1 nghĩa là theo hợp chất có công thức (I) trong WO 2016/060443). Nghĩa là quy trình của sáng chế bao gồm bước cho hợp chất có công thức 3 phản ứng với 3-halogenopropionyl clorua để thu được hợp chất có công thức 2 (là chất trung gian mới) và cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với bazơ để thu được hợp chất có công thức 1, quy trình hạn chế sản xuất các thứ phẩm, do đó có thể điều chế hợp chất có công thức 1 có độ tinh khiết và năng suất cao.

Và quy trình của sáng chế cũng tránh sử dụng sắt và amoni clorua trong bước chuyển đổi 4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (hợp chất có công thức 6, nghĩa là tương ứng với hợp chất (f) trong WO 2016/060443) thành N1-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-điamin (hợp chất có công thức 3, nghĩa là tương ứng với hợp chất (g) trong WO 2016/060443). Nghĩa là quy trình của sáng chế bao gồm bước cho hợp chất có công thức 6 phản ứng với thiếc clorua với sự có mặt của axit để thu được phức chất của hợp chất có công thức 6 và thiếc clorua; và cho phức chất phản ứng với bazơ để thu được hợp chất có công thức 3, quy trình này có thể điều chế hợp chất có công thức 3 có năng suất cao (ví dụ: 75 % trở

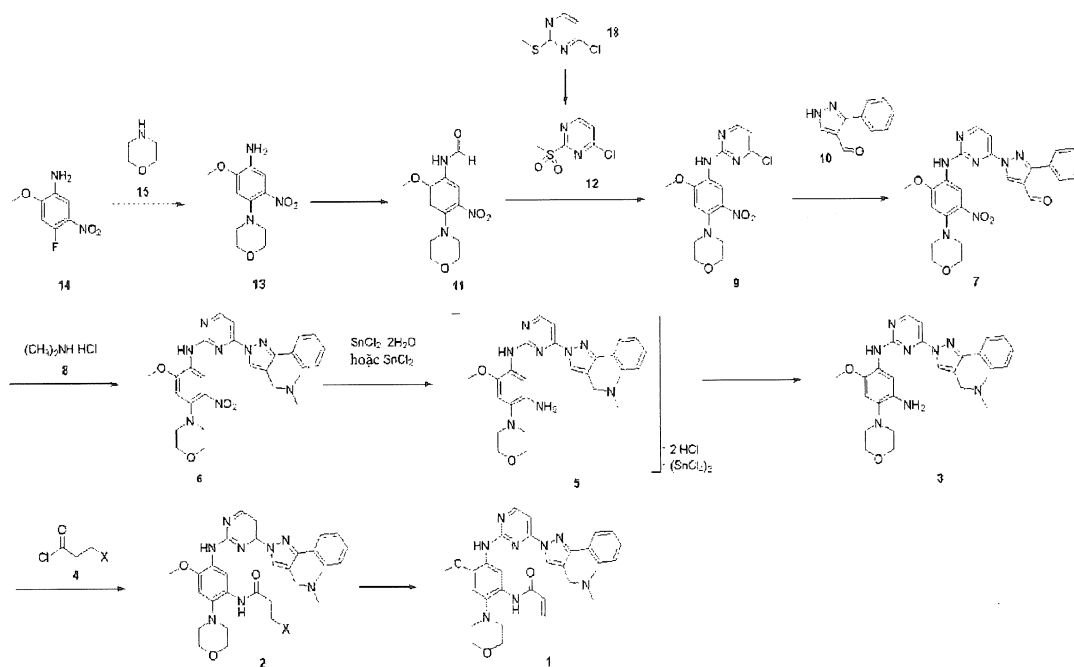
lên) và có độ tinh khiết cao. Và quy trình này cũng có thể giải quyết các vấn đề ăn mòn và ô nhiễm trong lò phản ứng do việc sử dụng sắt gây ra. Ngoài ra, quy trình này có thể tránh sản xuất các thứ phẩm và nhựa đường chưa xác định; và vì vậy tránh thực hiện quy trình tinh chế bằng sắc ký cột không phù hợp cho sản xuất công nghiệp đại trà.

Ngoài ra, quy trình cải tiến của sáng chế có thể loại trừ việc sử dụng natri hydrua có khả năng cháy nổ cao trong bước điều chế các chất trung gian chính, nghĩa là 4-clo-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (hợp chất có công thức 9 nghĩa là tương ứng với hợp chất có công thức (c) trong WO 2016/060443) và 1-(2-((2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 7 nghĩa là tương ứng với hợp chất có công thức (e) trong WO 2016/060443). Vì vậy quy trình của sáng chế phù hợp cho việc sản xuất công nghiệp đại trà.

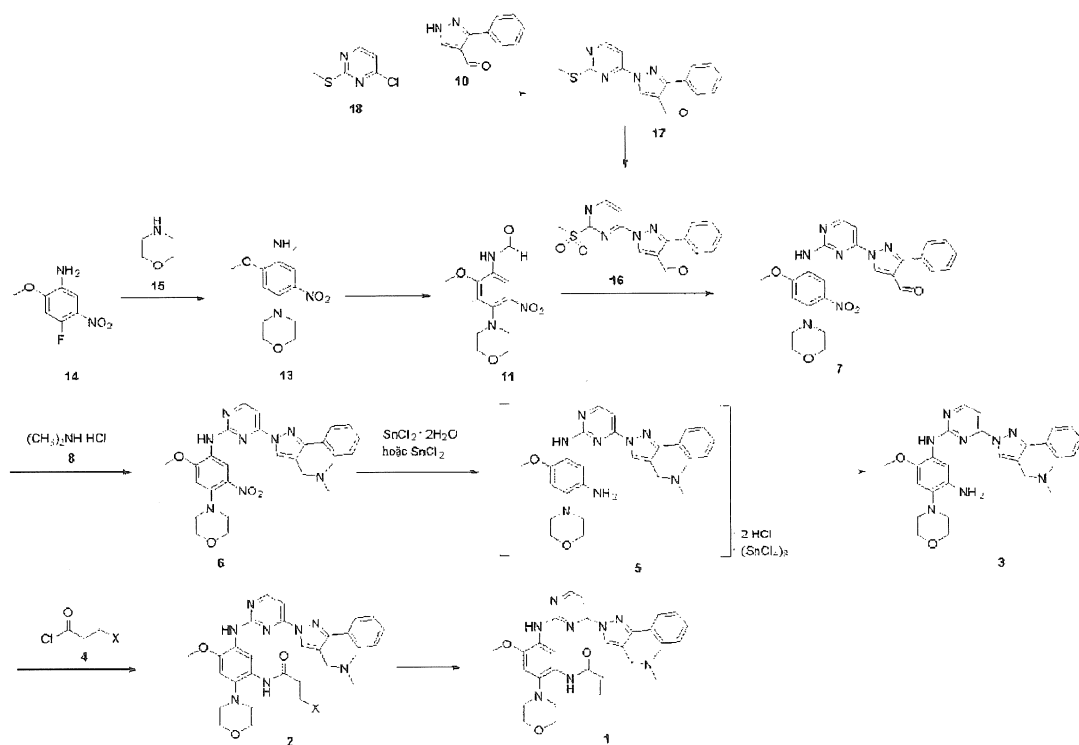
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế cung cấp quy trình điều chế N-(5-((4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit hoặc muối được dụng của nó. Các sơ đồ phản ứng tổng thể của quy trình của sáng chế được trình bày dưới dạng sơ đồ phản ứng 1 hoặc 2 sau đây.

Sơ đồ phản ứng 1



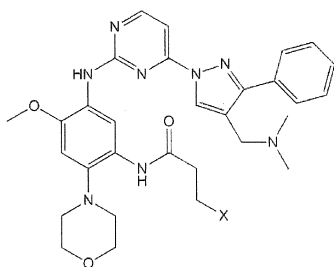
Sơ đồ phản ứng 2



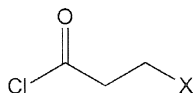
Sau đây, quy trình của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết cùng với các bước tương ứng của sơ đồ phản ứng 1 và 2.

Sáng chế cung cấp quy trình điều chế N-(5-((4-(4-((đimetyl-amino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metox-2-morpholinophenyl)acryl amit (hợp chất có công thức 1) hoặc muối được dụng của nó, quy trình bao gồm (a) bước cho N1-(4-(4-((đimetyl-amino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metox-4-morpholinobenzen-1,3-điamin (hợp chất có công thức 3) phản ứng với hợp chất có công thức 4 để thu được hợp chất có công thức 2; và (b) cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với bazơ để thu được N-(5-((4-(4-((đimetyl-amino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metox-2-morpholinophenyl)acryl amit:

Công thức 2



Công thức 4



trong đó X là halogen.

Theo quy trình của sáng chế, X tốt hơn là clo hoặc brom.

Theo quy trình của sáng chế, có thể thực hiện phản ứng của bước (a) với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, natri hydrua, natri cacbonat, natri bicacbonat, kali cacbonat, kali phosphat (bao gồm kali phosphat một bazơ, kali phosphat hai bazơ và kali phosphat ba bazơ), natri phosphat (bao gồm natri phosphat một bazơ, natri phosphat hai bazơ và natri phosphat ba bazơ), 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-điazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin, trietylamin, diisopropylamin và diisopropyletylamin. Tốt hơn là, bazơ có thể là natri bicacbonat. Bazơ có thể được sử dụng với khối lượng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng, tốt hơn là từ 1,0 đến 3,0 đương lượng, mỗi 1 đương lượng của hợp chất của công thức 3. Phản ứng của bước (a) có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, metyl etyl keton, axeton, metyl isobutyl keton, điclometan, đicloetan, dimetylformamit, dimetylxetamit, dimetylxetamit, dimetylxetamid, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, rượu C₁~C₅, toluen, etyl axetat, isopropyl axetat, dietyl ete, nước và phức chất của chúng. Tốt hơn là, dung môi có thể được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, tetrahydrofuran, metyl etyl keton, axeton, điclometan, nước và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là, dung môi có thể là dung môi hỗn hợp của axetonitril và nước, dung môi hỗn hợp gồm metyl etyl keton và nước hoặc dung môi hỗn hợp của tetrahydrofuran và nước. Phản ứng hợp chất có công thức 3 với hợp chất có công thức 4 có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 50 °C, tốt hơn là 0 đến 30 °C. Hợp chất có công thức 2 có thể được phân lập theo phương pháp thông thường, chẳng hạn như nồng độ (ví dụ: nồng độ trong điều kiện áp suất giảm, v.v.), lọc, sấy khô, v.v..

Bazơ được sử dụng trong bước (b) có thể là một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, natri hydrua, natri cacbonat, natri bicacbonat, kali cacbonat, kali phosphat (bao gồm kali phosphat một bazơ, kali phosphat hai bazơ và kali phosphat ba bazơ), natri phosphat (bao gồm natri phosphat một bazơ, natri phosphat hai bazơ và natri phosphat ba bazơ), 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO),

1,5-điazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin, trietylamin, diisopropylamin và diisopropyletylamin. Tốt hơn là bazơ có thể là một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, trietylamin và diisopropylamin. Tốt hơn nữa là bazơ có thể là trietylamin. Bazơ có thể được sử dụng với khối lượng từ 1,0 đến 20,0 đương lượng, tốt hơn là từ 5,0 đến 10,0 đương lượng tương ứng với mỗi 1 đương lượng của hợp chất có công thức 2. Phản ứng của bước (b) có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, methyl ethyl keton, axeton, methyl isobutyl keton, diclometan, đicloetan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetylaxetamid, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran.

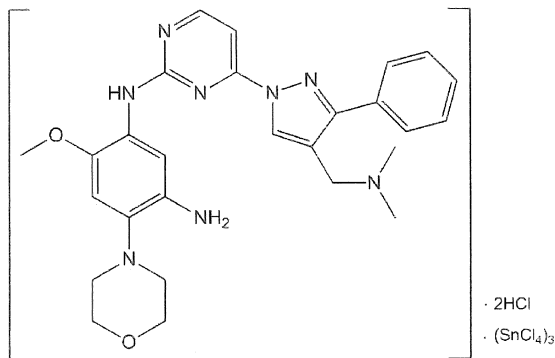
Rượu $C_1 \sim C_5$, toluen, ethyl axetat, isopropyl axetat, diethyl ete, nước và phức chất của chúng. Tốt hơn là, dung môi có thể được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, tetrahydrofuran, methyl ethyl keton, axeton, diclometan, nước và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là, dung môi có thể là dung môi hỗn hợp của axetonitril và nước, dung môi hỗn hợp gồm methyl ethyl keton và nước hoặc dung môi hỗn hợp của tetrahydrofuran và nước. Phản ứng hợp chất của công thức 2 với bazơ có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 40 đến 150 °C, tốt hơn là ở nhiệt độ từ 60 đến 100 °C, tốt hơn nữa là ở nhiệt độ hồi lưu của dung môi được sử dụng. Hợp chất của công thức 1 được điều chế từ phản ứng này có thể được phân lập ở dạng bazơ tự do hoặc ở dạng muối hữu cơ hoặc vô cơ (ví dụ, ở dạng muối mesylat) theo các phương pháp thông thường.

Trong phương án của quy trình của sáng chế, bước (a) và bước (b) có thể được thực hiện trong phản ứng một bình, mà không cần phân lập hợp chất có công thức 2. Vì vậy quy trình của sáng chế phù hợp cho việc sản xuất công nghiệp đại trà.

Theo quy trình của sáng chế, có thể thu được N1-(4-(4-((dimetylaminomethyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-điamin (hợp chất có công thức 3) được sử dụng trong bước (a) bằng quy trình bao gồm (i) bước cho

4-(4-((dimetylaminomethyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (hợp chất có công thức 6) phản ứng với thiếc clorua với sự có mặt của axit clohydrit thu được phức chất có công thức 5 và (ii) cho phức chất có công thức 5 phản ứng với bazơ để thu được N1-(4-(4-((dimetylaminomethyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-điamin:

Công thức 5



Theo bước (i), thiếc clorua này có thể được sử dụng dưới dạng anhydrat hoặc hydrat (nghĩa là dihydrat). Thiếc clorua có thể được sử dụng với khối lượng từ 2,0 đến 10,0 đương lượng, tốt hơn là từ 3,0 đến 5,0 đương lượng tương ứng với mỗi 1 đương lượng của hợp chất có công thức 6. Axit có thể được sử dụng với khối lượng từ 2,0 đến 10,0 đương lượng tương ứng với mỗi 1 đương lượng của hợp chất có công thức 6. Và phản ứng của bước (i) cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 100 °C, tốt hơn là 40 đến 85 °C. Do đó, phản ứng có thể được thực hiện trong điều kiện trung bình; và vì vậy phù hợp cho sản xuất công nghiệp đại trà. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, rượu C₁~C₁₀ (ví dụ, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, và v.v.), điclorometan, tetrahydrofuran, axetonitril và etyl axetat. Trong phương án, dung môi có thể là etanol hoặc dung môi hỗn hợp gồm etanol và điclorometan. Phức chất của công thức 5 được tạo ra từ bước (i) có thể phải tùy thuộc bước tiếp theo [nghĩa là, bước (ii)], mà không có sự phân lập của nó. Và, phức chất có công thức 5 được tạo ra từ bước (i) có thể được phân lập từ phức chất phản ứng *tự nó* hoặc được phân lập bởi sự kết tinh bằng đối dung môi. Đối dung môi có thể là một hoặc nhiều đối dung môi có thể được lựa chọn từ nhóm bao gồm điclorometan, etyl axetat, rượu C₁~C₅ (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol, butanol, và v.v.), axeton, axetonitril, metyl etyl keton, tetrahydrofuran, hexametylphosphoromit, dimetyl ete, dietyl ete, diisopropyl ete, etyl axetat, dimetoxietan và toluen. Tốt hơn là, đối dung môi có thể là điclorometan. Mặc dù lượng đối dung môi được sử dụng không được hạn chế cụ thể, nhưng đối dung môi có thể được sử dụng theo tỷ lệ khối lượng từ 2 đến 20 lần, tốt hơn là từ 3 đến 10 lần, dựa trên phức chất có công thức 5. Sự kết tinh cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 40 °C tốt hơn là 0 đến 25 °C.

Bước (ii) cung cấp N1-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-diamin (phức

chất có công thức 3) thông qua bước cho phức chất có công thức 5 phản ứng với bazơ. Bazơ có thể là một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, natri bicacbonat, kali cacbonat, kali phosphat (bao gồm kali phosphat một bazơ, kali phosphat hai bazơ và kali phosphat ba bazơ) và natri phosphat (bao gồm natri phosphat một bazơ, natri phosphat hai bazơ và natri phosphat ba bazơ). Tốt hơn là, bazơ có thể là natri hydroxit.

Theo quy trình của sáng chế, có thể thu được 4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (hợp chất có công thức 6) được sử dụng trong bước (i) bằng cách cho 1-(2-((2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 7) phản ứng với dimethylamin hoặc hợp chất của nó. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều chất khử được chọn từ nhóm bao gồm natri triaxetoxyborohydrua, natri xyanoborohydrua và natri borohydrua, tốt hơn là sự hiện diện của natri triaxetoxyborohydrua. Chất khử có thể được sử dụng với khối lượng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng, tốt hơn là từ 1,0 đến 2,0 đương lượng tương ứng với mỗi 1 đương lượng của hợp chất có công thức 7 mặc dù khối lượng của nó có thể thay đổi theo khối lượng chất khử. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm diisopropyletylamin và trietylamin. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm rượu $C_1 \sim C_{10}$ (ví dụ, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, và v.v.), dimethylaxetamid, dimetylformamid, diclometan, tetrahydrofuran, axetonitril và etyl axetat. Phản ứng cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 50 °C tốt hơn là 20 đến 30 °C. Do đó, phản ứng có thể được thực hiện trong điều kiện trung bình; và vì vậy phù hợp cho sản xuất công nghiệp đại trà. Phức chất có công thức 6 được tạo ra từ phản ứng này có thể được phân lập từ phức chất phản ứng *tự nó* hoặc được phân lập bởi sự kết tinh bằng đối dung môi. Đối dung môi có thể là rượu $C_1 \sim C_5$ (ví dụ metanol, etanol, isopropanol, butanol, và v.v.), nước, hoặc phức chất của chúng, tốt hơn là nước. Mặc dù lượng đối dung môi được sử dụng không được hạn chế cụ thể, nhưng đối dung môi có thể được sử dụng theo tỷ lệ khối lượng từ 2 đến 20 lần, tốt hơn là từ 3 đến 10 lần, dựa trên phức chất của công thức 7. Sự kết tinh cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 40 °C tốt hơn là 20 đến 30 °C.

Theo phương án, có thể thu được 1-(2-((2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 7) bằng cách cho 4-clo-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (hợp chất có công thức 9) phản ứng với 3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 10 (xem sơ đồ phản ứng 1). Phản ứng hợp chất có công thức 9 với hợp chất có công thức 10 có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrua, natri cacbonat, kali cacbonat, kali phosphat (bao gồm kali phosphat một bazơ, kali phosphat hai bazơ và kali phosphat ba bazơ), natri phosphat (bao gồm natri phosphat một bazơ, natri phosphat hai bazơ và natri phosphat ba bazơ), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin, trietylamin, diisopropylamin và diisopropyletylamin. Tốt hơn là bazơ có thể là một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat và kali phosphat. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm điclorometan, đicloetan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, rượu $C_1 \sim C_5$, etyl axetat, axeton, metyl etyl keton, axetonitril và toluen. Tốt hơn là dung môi có thể được lựa chọn từ nhóm bao gồm điclorometan, dimetylformamit và dimetylaxetamit. Tốt hơn nữa là dung môi có thể là dimetylformamit. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 100 °C tốt hơn là 40 đến 60 °C.

Theo quy trình của sáng chế, có thể thu được 4-clo-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (hợp chất có công thức 9) bằng cách cho N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (hợp chất có công thức 11) phản ứng với 4-clo-2-(methylsulfonyl)pyrimidin (hợp chất có công thức 12) (xem sơ đồ phản ứng 1). Phản ứng hợp chất của công thức 11 với hợp chất của công thức 12 có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri, $C_1 \sim C_6$ alcoxit, kali $C_1 \sim C_6$ alcoxit, natri cacbonat, kali cacbonat, lithi cacbonat, xesi cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat, kali phosphat, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin, dimetylaminopyridin và trietylamin. Tốt hơn là, bazơ có thể là natri $C_1 \sim C_6$ alcoxit hoặc kali $C_1 \sim C_6$ alcoxit. Và phản ứng

cũng có thể được thực hiện khi có mặt dung môi trợ, ví dụ với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dimethylformamit, dimethylaxetamit, điclotetan, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, hexametylphosphoramit, rượu $C_1 \sim C_5$, dietyl ete, etyl axetat, axetonitril và axeton. Tốt hơn là, dung môi có thể là dimethylformamit, dimethylaxetamit, tetrahydrofuran hoặc hợp chất của chúng. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 50 °C tốt hơn là 0 đến 10 °C.

Theo quy trình của sáng chế, có thể thu được N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (hợp chất có công thức 11) bằng cách thực hiện formyl hóa 2-metoxi-4-morpholino-5-nitroanilin (hợp chất có công thức 13) (xem sơ đồ phản ứng 1). Có thể thực hiện quy trình formyl hóa với hỗn hợp axit axetic (ví dụ: axit axetic khan) và axit formic. Mỗi lượng axit axetic và axit formic được sử dụng có thể dao động từ 2 đến 5 mol, tốt hơn là từ 2,5 đến 3,5 mol tương ứng với mỗi 1 mol hợp chất của công thức 13. Và quy trình formyl hóa cũng có thể được thực hiện khi có mặt dung môi trợ, ví dụ với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dimethylformamit, dimethylaxetamit, điclotetan, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, hexametylphosphoramit, rượu $C_1 \sim C_5$, dietyl ete, etyl axetat, axetonitril và axeton. Tốt hơn là, dung môi có thể là dimethylformamit, dimethylaxetamit, tetrahydrofuran hoặc hợp chất của chúng. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 70 °C tốt hơn là 20 đến 50 °C.

Theo quy trình của sáng chế, có thể thu được 4-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimidin (hợp chất có công thức 12) bằng cách thực hiện oxy hóa 4-clo-2-(metylthio)pyrimidin (hợp chất có công thức 18). Có thể thực hiện quy trình oxy hóa với một hoặc nhiều chất oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm kali permanganat, axit cromic, oxy, hydro peroxit và axit 3-cloperbenzoic. Tốt hơn là chất oxy hóa có thể là hydro peroxit. Mỗi lượng chất oxy hóa được sử dụng có thể dao động từ 1,8 đến 10 mol, tốt hơn là từ 2,0 đến 5 mol tương ứng với mỗi 1 mol của hợp chất có công thức 18. Và có thể tăng tốc độ phản ứng bằng cách thực hiện sự oxy hóa với sự có mặt của chất xúc tác như amoni molybdat tetrahydrat. Ngoài ra, có thể thực hiện phản ứng với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm rượu $C_1 \sim C_5$, cacbon tetraclohua, cloform, điclotetan, axeton, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, xyclohexanon, pentan, hexan, heptan,

octan, nonan, decan, undecan, dodecan, xyclohexan, xăng ete, dầu hỏa, toluen, xylen, mesitylen và benzen. Tốt hơn là, dung môi có thể là rượu $C_1 \sim C_5$.

Theo quy trình của sáng chế, có thể thu được 2-metoxi-4-morpholino-5-nitroanilin (hợp chất có công thức 13) bằng cách cho 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin (hợp chất có công thức 14) phản ứng với morpholin (hợp chất có công thức 15). Có thể thực hiện phản ứng với sự có mặt của natri $C_1 \sim C_6$ alcoxít, kali $C_1 \sim C_6$ alcoxít, natri cacbonat, kali cacbonat, lithi cacbonat, xesi cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat, kali phosphat, 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-điazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin, dimetylaminopyridin, trietylamin và diisopropyletylamin. Tốt hơn nữa là bazơ có thể là trietylamin hoặc diisopropyletylamin. Có thể thực hiện phản ứng khi có mặt dung môi trợ, ví dụ với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dimetylformamit, dimetylaxetamit, điclotetan, dimetyl sulfoxít, tetrahydrofuran, hexametylphosphoramit, rượu $C_1 \sim C_5$, dietylen ete, etyl axetonitril và axeton. Tốt hơn là có thể lựa chọn dung môi từ nhóm bao gồm điclotetan, dimetylformamit và dimetylaxetamit. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 100 °C tốt hơn là 70 đến 80 °C.

Theo phương án khác, có thể thu được 1-(2-((2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 7) bằng cách cho N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (hợp chất có công thức 11) phản ứng với 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 16) (xem sơ đồ phản ứng 2). Có thể thực hiện phản ứng hợp chất có công thức 11 với hợp chất có công thức 16 với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri, $C_1 \sim C_6$ alcoxít, kali $C_1 \sim C_6$ alcoxít, natri cacbonat, kali cacbonat, lithi cacbonat, xesium cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat, kali phosphat, 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-điazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin, dimetylaminopyridin, và trietylamin. Tốt hơn là bazơ có thể là một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri $C_1 \sim C_6$ alcoxít, kali $C_1 \sim C_6$ alcoxít, natri cacbonat, kali cacbonat, và kali phosphat. Nếu điều chế hợp chất có công thức 7 theo sơ đồ phản ứng 2, có thể tránh sử dụng natri hydrua. Và phản ứng cũng có thể được thực

hiện khi có mặt dung môi trơ, ví dụ với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dimethylformamit, dimethylaxetamit, diclometan, dimethyl sulfoxit, tetrahydrofuran, hexametylphosphoramit, rượu $C_1 \sim C_5$, dietyl ete, etyl axetat, axetonitril và axeton. Tốt hơn là, dung môi có thể là dimethylformamit, dimethylaxetamit, tetrahydrofuran hoặc hợp chất của chúng. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 50 °C tốt hơn là 0 đến 10 °C.

Theo quy trình của sáng chế, có thể thu được 1-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 16) bằng cách cho 1-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 17) phản ứng với chất oxy hóa (xem sơ đồ phản ứng 2). Có thể thực hiện quá trình oxy hóa với một hoặc nhiều chất oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm kali permanganat, axit cromic, oxy, hydro peroxit và axit 3-cloperbenzoic. Tốt hơn là chất oxy hóa có thể là hydro peroxit. Mỗi lượng chất oxy hóa được sử dụng có thể dao động từ 1,8 đến 10 mol, tốt hơn là từ 2,0 đến 5 mol tương ứng với mỗi 1 mol hợp chất có công thức 17. Và có thể tăng tốc độ phản ứng bằng cách thực hiện sự oxy hóa với sự có mặt của chất xúc tác như amoni molybdat tetrahydrat. Ngoài ra, có thể thực hiện phản ứng với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm rượu $C_1 \sim C_5$, cacbon tetraclorea, cloform, diclometan, axeton, methyl etyl keton, methyl isobutyl keton, xyclohexanon, pentan, hexan, heptan, octan, nonan, decan, undecan, dodecan, xyclohexan, xăng ete, dầu hỏa, toluen, xylen, mesitylen và benzen.

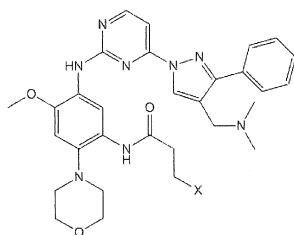
Theo quy trình của sáng chế, có thể thu được 1-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 17) bằng cách cho 4-clo-2-(methylthio)pyrimidin (hợp chất có công thức 18) phản ứng với 3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 10). Phản ứng hợp chất có công thức 18 với hợp chất có công thức 10 có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrua, natri cacbonat, kali cacbonat, kali phosphat (bao gồm kali phosphat một bazơ, kali phosphat hai bazơ và kali phosphat ba bazơ), natri phosphat (bao gồm natri phosphat một bazơ, natri phosphat hai bazơ và natri phosphat ba bazơ), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin, trietylamin, diisopropylamin và

điisopropyletylamin. Tốt hơn là có thể chọn bazơ từ từ nhóm bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat và kali phosphat. Có thể thực hiện phản ứng với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm điclometan, đicloetan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, rượu $C_1 \sim C_5$, etyl axeton, metyl etyl keton, axetonitril và toluen. Tốt hơn là dung môi có thể được lựa chọn từ nhóm bao gồm điclometan, dimetylformamit và dimetylaxetamit. Tốt hơn nữa là dung môi có thể là dimetylformamit. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 100 °C tốt hơn là 40 đến 60 °C.

Sáng chế bao gồm trong phạm vi của sáng chế các sản phẩm trung gian mới hữu ích cho các quy trình cải tiến này.

Nghĩa là sáng chế cung cấp hợp chất của công thức 2 hoặc muối của nó:

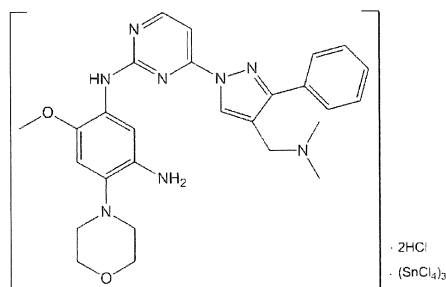
Công thức 2



trong đó X là halogen.

Và sáng chế còn cung cấp hỗn hợp của công thức 5:

Công thức 5



Và sáng chế còn cung cấp 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 16).

Và sáng chế còn cung cấp 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 17).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra chỉ với mục đích minh họa và không có ý làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1. Điều chế 2-metoxi-4-morpholino-5-nitroanilin (Hợp chất 13)

Phức chất 4-flo-2-metoxi-5-nitroanilin (60,0 g, 0,322 mol), axetonitril (600,0 mL), diisopropyletylamin (83,3 g, 0,645 mol), và morpholin (84,2 g, 0,967 mol) được hồi lưu bằng cách khuấy trong 4 giờ. Thêm nước tinh chế (1,8 L) vào phức chất phản ứng. Lọc chất rắn thu được và sau đó làm khô *trong chân không* để thu được 78,0 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 95,5 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7,21(s, 1H), 6,76(s, 1H), 5,03(s, 2H), 3,89(s, 3H), 3,69(t, 4H), 2,92(t, 4H)

Ví dụ 2. Điều chế N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (Hợp chất 11)

Hỗn hợp axit axetic khan (254,0 g, 2,487 mol) và axit formic (137,4 g, 2,984 mol) được khuấy ở 50 °C trong 30 phút. 2-metoxi-4-morpholino-5-nitroanilin (210,0 g, 0,829 mol) và tetrahydrofuran (219,0 mL) được thêm vào phức chất phản ứng, sau đó được khuấy ở 20-25 °C trong 1 giờ. Thêm methyl tert-butyl ete (2,1 L) vào phức chất phản ứng, . Lọc chất rắn thu được và sau đó làm khô *trong chân không* để thu được 211,0 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 90,5 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9,88(s, 1H), 8,85(s, 1H), 8,29(d, 1H), 6,83(s, 1H), 3,99(s, 1H), 3,72-3,74(t, 4H), 3,03-3,05(t, 4H)

Ví dụ 3. Điều chế 4-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimidin (Hợp chất 12)

Dung dịch 35 % hydro peroxit (90,7 g, 0,933 mol) và amoni molybdat tetrahydrat (11,5 g, 0,01 mol) được thêm vào dung dịch 4-clo-2-(metylthio)pyrimidin (50,0 g, 0,311 mol) trong etanol (250,0 mL). Phức chất được khuấy trong 2 giờ và sau đó được tách chiết bằng điclorometan (200,0 mL) và nước tinh chế (250,0 mL). Lọc hữu cơ tách ra được rửa bằng dung dịch natri sulfit 10 % và nước tinh chế và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được kết tinh bằng cách thêm rượu isopropyl vào đó. Chất rắn thu được được lọc và sau đó làm khô *trong chân không* để thu được 51,2 g của hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 85,4 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9,05(d, 1H), 8,06(d, 1H), 3,42(s, 3H)

Ví dụ 4. Điều chế 4-clo-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin -2-amin (Hợp chất 9)

Hợp chất N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (15,0 g, 0,05 mol), tetrahydrofuran (40,0 mL), và dimetylaxetamit (60,0 mL) được làm nguội đến 0-5 °C. Natri tert-butoxit (5,6 g, 0,06 mol) và 4-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimidin (11,3 g, 0,06 mol) được thêm vào phức chất, sau đó được khuấy ở 0-10 °C trong 1 giờ. Dung dịch 2N NaOH (75,0 mL) được bổ sung vào phức chất phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó nước tinh chế (150,0 mL) được thêm vào. Lọc chất rắn thu được và sau đó làm khô *trong chân không* để thu được 16,1 g của hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 82,6 %)

¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 8,94(s, 1H), 8,38-8,40(t, 2H), 6,95(d, 1H), 6,83(s, 1H), 6,95(d, 1H), 6,83(s, 1H), 3,94(s, 3H), 3,73-3,75(t, 4H), 3,06-3,08(t, 4H)

Ví dụ 5. Điều chế 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (Hợp chất 17)

Hợp chất 4-clo-2-(metylthio)pyrimidin (102,6 g, 0,639 mol), 3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (100,0 g, 0,581 mol), kali cacbonat (160,5 g, 1,162 mol), và dimetylformamit (700,0 mL) được khuấy ở 40-50 °C trong 2 giờ. Nước tinh khiết (1,6 L) được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Chất rắn thu được được lọc và sau đó được làm khô *trong chân không* để thu 154,0 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 81,4 %)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10,10(s, 1H), 9,20(s, 1H), 8,65(d, 1H), 7,84-7,86(m, 2H), 7,67-7,71(m, 3H), 2,65(s, 3H)

Ví dụ 6. Điều chế 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (Hợp chất 16)

Dung dịch 35 % hydro peroxit (3,4 g, 30,3 mmol) và amoni molybdat tetrahydrat (0,4 g, 0,3 mmol) được thêm vào dung dịch 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (3,0 g, 10,1 mmol) trong etanol (21,0 mL). Phức chất được khuấy trong 2 giờ và sau đó được tách chiết bằng điclorometan (30,0 mL) và nước tinh chế (30,0 mL). Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng dung dịch natri sulfit 10 % (21,0 mL) và nước tinh chế và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được kết tinh bằng cách thêm rượu isopropyl vào đó. Chất rắn thu được được lọc và sau đó làm khô *trong chân không* để thu được 2,8 g của hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 84,3 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,12(s, 1H), 9,30(s, 1H), 9,00(d, 1H), 8,27(d, 2H), 7,87-7,93(m, 2H), 7,48-7,54(m, 3H), 3,44(s, 3H)

Ví dụ 7. Điều chế 1-(2-((2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino) pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (Hợp chất 7)

Phức chất 4-clo-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (3,2 g, 0,009 mol), dimetylformamit (22,4 mL), kali cacbonat (2,4 g, 0,017 mol), và 3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (1,7 g, 0,010 mol) được khuấy ở 40-50 °C trong 12 giờ. Thêm nước tinh chế (32,0 mL) vào phức chất phản ứng. Chất rắn thu được được lọc và sau đó được làm khô *trong chân không* để thu 4,3 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 98,0 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) 8,94(s, 1H), 8,38(d, 1H), 8,38(s, 1H), 6,96(d, 1H), 6,83(s, 1H), 3,94(s, 3H), 3,73-3,75(t, 4H), 3,06-3,09(t, 4H)

Ví dụ 8. Điều chế 1-(2-((2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino) pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (Hợp chất 7)

Phức chất N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (0,4 g, 1,4 mmol), tetrahydrofuran (2,6 mL), dimetylaxetamit (1,8 mL) và natri tert-butoxit (0,2 g, 2,0 mmol) được khuấy ở 10 °C trong 2 giờ. Sau khi nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh theo nhiệt độ phòng, 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (0,5 g, 1,5 mmol) được thêm vào. Phức chất phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch 2N NaOH (2,1 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất rắn thu được được lọc và sau đó được làm khô *trong chân không* để thu 0,67 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 93,9 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) 8,94(s, 1H), 8,38(d, 1H), 8,38(s, 1H), 6,96(d, 1H), 6,83(s, 1H), 3,94(s, 3H), 3,73-3,75(t, 4H), 3,06-3,09(t, 4H)

Ví dụ 9. Điều chế 4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (Hợp chất 6)

Dimetylamín hydroclorua (39,0 g, 0,479 mol) và trietylamin (161,4 g, 1,595 mol) được thêm vào dung dịch 1-(2-((2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino) pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (160,0 g, 0,319 mol) trong dimetylformamit (1,120 mL). Phức chất phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Natri triacetoxyborohydrua (121,7 g, 0,574 mol) được thêm từ từ vào hỗn hợp

phản ứng, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước tinh chế (2,240 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất rắn thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm và sau đó làm khô *trong chân không* để thu được 164,0 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 96,9 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8,92(s, 1H), 8,57-8,61(q, 3H), 7,98(d, 2H), 7,52(d, 2H), 7,50(s, 1H), 7,36(s, 1H), 6,88(s, 1H), 4,01(s, 3H), 3,75-3,77(t, 4H), 3,41(s, 2H), 3,07-3,10(t, 4H), 2,24(s, 6H)

Ví dụ 10. Điều chế N1-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-diamin phức chất thiếc (Hợp chất 5)

Hợp chất 4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (10 g, 0,019 mol), thiếc clorua dihydrat (21,3 g, 0,094 mol), etanol (200,0 mL), và dung dịch axit clohydric 35 % (13,1 mL, 0,151 mol) được hồi lưu trong điều kiện khuấy trong 2 giờ. Phức chất phản ứng được làm nguội đến 20-30 °C. Điclometan (100,0 mL) được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm và sau đó làm khô *trong chân không* để thu được 21,6 g hợp chất tiêu đề.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10,07(br, 1H), 10,01(br, 1H), 9,24(s, 1H), 8,62-8,63(d, 1H), 8,55(s, 1H), 8,18(s, 1H), 7,73-7,74(d, 2H), 7,51-7,58(m, 3H), 7,39-7,40(d, 1H), 7,13(s, 1H), 4,54(s, 2H), 3,92(s, 3H), 3,81(s, 4H), 2,91(s, 4H), 2,70(s, 6H)

Ví dụ 11. Điều chế N1-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-diamin phức chất thiếc (Hợp chất 5)

Hợp chất 4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (20 g, 0,038 mol), etanol (400,0 mL), điclometan (200,0 mL) và dung dịch axit clohydric 35 % (26,2 mL, 0,302 mol) được khuấy trong 30 phút. Thiếc clorua dihydrat (42,5 g, 0,189 mol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được hồi lưu ở điều kiện khuấy trong 2 giờ. Phức chất phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm và sau đó làm khô *trong chân không* để thu được 40,6 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng nội dung: 82,1 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10,07(br, 1H), 10,01(br, 1H), 9,24(s, 1H), 8,62-8,63(d, 1H), 8,55(s, 1H), 8,18(s, 1H), 7,73-7,74(d, 2H), 7,51-7,58(m, 3H), 7,39-7,40(d, 1H), 7,13(s, 1H), 4,54(s, 2H), 3,92(s, 3H), 3,81(s, 4H), 2,91(s, 4H), 2,70(s, 6H)

Ví dụ 12. Điều chế N1-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-diamin (Hợp chất 3)

Phức chất N1-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-diamin phức chất thiếc (40,6 g), diclometan (200,0 mL), và dung dịch 2N NaOH (200,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được lọc. Sau khi dung dịch lọc thu được để yên, lớp hữu cơ được tách ra được xử lý bằng than hoạt tính và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Etanol (100,0 mL) được thêm vào phức chất, sau đó được khuấy. Chất rắn thu được được lọc và sau đó được làm khô *trong chân không* để thu 14,2 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 75,2 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8,57(s, 1H), 8,48(d, 1H), 8,16(s, 1H), 7,95(d, 2H), 7,41-7,49(m, 4H), 7,28(s, 1H), 6,72(s, 1H), 4,53(s, 2H), 3,75-3,77(t, 7H), 3,42(s, 2H), 2,83(t, 3H), 2,22(s, 6H)

Ví dụ 13. Điều chế 3-clo-N-(5-((4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)propanamit (Hợp chất 2, X = Cl)

3-clopropionyl clorua (0,16 g, 1,30 mmol) được thêm vào phức chất N1-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-diamin (0,5 g, 0,99 mmol), natri bicarbonat (0,25 g, 2,99 mmol) và axetonitril (5,0 mL). Phức chất phản ứng được khuấy ở 20 -30 °C trong 3 giờ. Nước tinh chế (5,0 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, được khuấy trong 1 giờ và sau đó được lọc trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thu được được sấy khô *trong chân không* để thu được 0,50 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 85,0 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9,09(s, 1H), 9,06(s, 1H), 8,79(s, 1H), 8,50-8,51(d, 1H), 8,17(s, 1H), 8,02(d, 2H), 7,45-7,48(t, 2H), 7,39-7,42(t, 1H), 7,31(d, 1H), 6,89(s, 1H), 3,98-3,99(t, 2H), 3,88(s, 3H), 3,78-3,80(t, 4H), 3,43(s, 2H), 2,85-2,86(t, 4H), 2,21(s, 6H)

Ví dụ 14. Điều chế 3-bromo-N-(5-((4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)propanamit (Hợp chất 2, X = Br)

3-bromopropionyl clorua (0,13 mL, 1,297 mmol) được từ từ thêm vào hợp chất N1-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-methoxy-4-morpholinobenzen-1,3-diamin (0,5 g, 0,998 mmol), natri bicacbonat (0,25 g, 3,00 mmol), và axetonitril (5,0 mL). Phức chất phản ứng được khuấy ở 20 -30 °C trong 3 giờ. Nước tinh chế (5,0 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, được khuấy trong 1 giờ và sau đó được lọc trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thu được được làm khô *trong chân không* để thu được 0,52 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 81,9 %)

¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 9,08(s, 2H), 8,80(s, 1H), 8,50(d, 1H), 8,16(s, 1H), 8,02(d, 2H), 7,45-7,48(t, 2H), 7,39-7,42(t, 1H), 7,31(s, 1H), 3,88(s, 3H), 3,83-3,85(t, 2H), 3,79-3,81(t, 4H), 3,43(s, 2H), 3,09-3,12(t, 2H), 2,85-2,87(t, 4H), 2,19(s, 6H)

Ví dụ 15. Điều chế N-(5-((4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit (Hợp chất 1)

Phức chất 3-bromo-N-(5-((4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)propanamit (10,0 g, 16,9 mmol), axetonitril (200,0 mL) và trietylamin (17,1 g, 169,2 mmol) được hồi lưu trong điều kiện khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 20-30 °C và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Diclometan (100,0 mL) và nước tinh chế (100,0 mL) được thêm vào phức chất phản ứng sau đó phức chất này được khuấy. Lớp hữu cơ được tách ra được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sau đó n-propanol (200,0 mL) được thêm vào, theo sau bởi việc hồi lưu trong điều kiện khuấy. Phức chất phản ứng được làm nguội từ từ đến 20-30 °C và sau đó được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm và sau đó làm khô *trong chân không* để thu được 8,0 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 85,0 %)

¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 9,15(s, 2H), 9,08(s, 1H), 8,53-8,55(d, 1H), 8,18(s, 1H), 8,04-8,06 (d, 2H), 7,47-7,50(m, 2H), 7,34-7,36(m, 1H), 7,34(d, 1H), 6,96(s, 1H), 6,71-6,78(q, 1H), 6,43-6,44(d, 1H), 5,84-5,85(d, 1H), 3,91(s, 3H), 3,82 (s, 4H), 3,46(1s, 1H), 2,86(s, 4H), 2,21(s, 6H)

Ví dụ 16. Điều chế N-(5-((4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (Hợp chất 1)

3-clopropionyl clorua (0,3 g, 2,60 mmol) được thêm vào phức chất N1-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-diamin (1,0 g, 1,99 mmol), axetonitril (20,0 mL) và natri bicacbonat (0,5 g, 5,99 mmol). Phức chất phản ứng được khuấy ở 20-30 °C trong 2 giờ. Trietylamin (2,0 g, 19,9 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được hồi lưu trong điều kiện khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 20-30 °C và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Diclometan (15,0 mL) và nước tinh chế (10,0 mL) được thêm vào phức chất phản ứng sau đó phức chất này được khuấy. Lớp hữu cơ được tách ra được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sau đó n-propanol (20,0 mL) được thêm vào sau đó, theo sau bởi bước hồi lưu trong điều kiện khuấy. Phức chất phản ứng được làm nguội từ từ đến 20-30 °C và sau đó được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm và sau đó làm khô trong chân không để thu được 0,83 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 75,0 %)

¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 9,15(s, 2H), 9,08(s, 1H), 8,53-8,55(d, 1H), 8,18(s, 1H), 8,04-8,06 (d, 2H), 7,47-7,50(m. 2H), 7,34-7,36(m, 1H), 7,34(d, 1H), 6,96(s, 1H), 6,71-6,78(q, 1H), 6,43-6,44(d, 1H), 5,84-5,85(d, 1H), 3,91(s, 3H), 3,82 (s, 4H), 3,46(1s, 1H), 2,86(s, 4H), 2,21(s, 6H)

Ví dụ 17. Điều chế N-(5-((4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (Hợp chất 1)

3-clopropionyl clorua (0,3 g, 2,60 mmol) được thêm vào hợp chất N1-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-diamin (1,0 g, 1,99 mmol), tetrahydrofuran (17,0 mL), nước tinh chế (1,7 mL), và natri bicacbonat (1,1 g, 5,99 mmol). Phức chất phản ứng được khuấy ở 20-30 °C trong 2 giờ. Trietylamin (2,0 g, 19,9 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được hồi lưu trong điều kiện khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 20-30 °C và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Diclometan (10,0 mL) và nước tinh chế (10,0 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy. Lớp hữu cơ được tách ra được cô đặc trong điều kiện áp

suất giảm và sau đó n-propanol (20,0 mL) được thêm vào sau đó, theo sau bởi bước hồi lưu trong điều kiện khuấy. Phức chất phản ứng được làm nguội từ từ đến 20-30 °C và sau đó được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm và sau đó làm khô *trong chân không* để thu được 0,88 g của hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 79,5 %)

¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 9,15(s, 2H), 9,08(s, 1H), 8,53-8,55(d, 1H), 8,18(s, 1H), 8,04-8,06 (d, 2H), 7,47-7,50(m. 2H), 7,34-7,36(m, 1H), 7,34(d, 1H), 6,96(s, 1H), 6,71-6,78(q, 1H), 6,43-6,44(d, 1H), 5,84-5,85(d, 1H), 3,91(s, 3H), 3,82 (s, 4H), 3,46(1s, 1H), 2,86(s, 4H), 2,21(s, 6H)

Ví dụ 18. Điều chế N-(5-((4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (Hợp chất 1)

3-clopropionyl clorua (6,6 g, 0,052 mol) được thêm vào hợp chất N1-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-điamin (20,0 g, 0,039 mol), methyl ethyl keton (160,0 mL), và natri bicacbonat (10,1 g, 0,120 mol). Phức chất phản ứng được khuấy ở 20-30 °C trong 2 giờ. Diclometan (10,0 mL) và nước tinh chế (10,0 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy. Lớp hữu cơ được tách ra được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và sau đó methyl ethyl keton (300,0 mL) và triethylamin (40,4 g, 0,400 mol) được thêm vào sau đó, theo sau bởi bước hồi lưu trong điều kiện khuấy trong 10 giờ. Phức chất phản ứng được làm nguội đến 0-5 °C và sau đó được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm và sau đó làm khô *trong chân không* để thu được 17,7 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 79,9 %)

¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 9,15(s, 2H), 9,08(s, 1H), 8,53-8,55(d, 1H), 8,18(s, 1H), 8,04-8,06 (d, 2H), 7,47-7,50(m. 2H), 7,34-7,36(m, 1H), 7,34(d, 1H), 6,96(s, 1H), 6,71-6,78(q, 1H), 6,43-6,44(d, 1H), 5,84-5,85(d, 1H), 3,91(s, 3H), 3,82 (s, 4H), 3,46(1s, 1H), 2,86(s, 4H), 2,21(s, 6H).

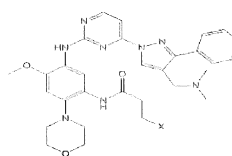
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế N-(5-((4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit hoặc muối được dùng của nó, quy trình bao gồm các bước:

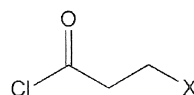
(a) cho N1-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxi-4-morpholinobenzen-1,3-diamin phản ứng với hợp chất có công thức 4 để thu được hợp chất có công thức 2; và

(b) cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với bazơ để thu được N-(5-((4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit,

Công thức 2



Công thức 4



trong đó X là halogen.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó phản ứng của bước (a) được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, natri hydrua, natri cacbonat, natri bicarbonat, kali cacbonat, kali phosphat, natri phosphat, 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan, 1,5-điazabicyclo[4.3.0]non-5-en, pyridin, trietylamin, diisopropylamin và diisopropyletylamin.

3. Quy trình theo điểm 1, trong đó phản ứng của bước (a) được thực hiện với sự có mặt của dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, metyl etyl keton, axeton, metyl isobutyl keton, diclometan, đicloetan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, rượu C₁~C₅, toluen, etyl axetat, isopropyl axetat, dietyl ete, nước và phức chất của chúng.

4. Quy trình theo điểm 3, trong đó dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, tetrahydrofuran, metyl etyl keton, axeton, diclometan, nước và phức chất của chúng.

5. Quy trình theo điểm 1, trong đó bazơ được sử dụng ở bước (b) là một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm chỉ bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, natri hydrua, natri cacbonat, natri bicacbonat, kali cacbonat, kali phosphat, natri phosphat, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-5-en, pyridin, trietylamin, diisopropylamin và diisopropyletylamin.

6. Quy trình theo điểm 5, trong đó bazơ là một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, trietylamin và diisopropylamin.

7. Quy trình theo điểm 1, trong đó phản ứng của bước (b) được thực hiện với sự có mặt của dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, metyl etyl keton, axeton, metyl isobutyl keton, điclotetan, đicloetan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, rượu C₁~C₅, toluen, etyl axetat, isopropyl axetat, dietyl ete, nước và phức chất của chúng.

8. Quy trình theo điểm 7, trong đó dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, tetrahydrofuran, metyl etyl keton, axeton, điclotetan, nước và phức chất của chúng.

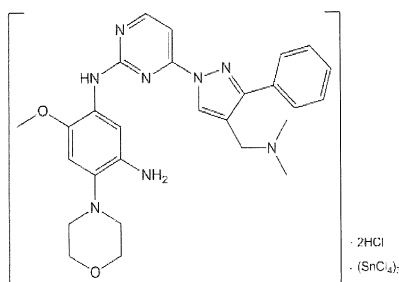
9. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước (a) và bước (b) được thực hiện bằng phản ứng trong một bình.

10. Quy trình theo điểm 1, trong đó thu được N1-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxy-4-morpholinobenzen-1,3-diamin trong bước (a) bởi quy trình bao gồm các bước:

(i) cho 4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin phản ứng với thiếc clorua với sự có mặt của axit clohydric để thu được phức chất có công thức 5; và

(ii) cho phức chất có công thức 5 phản ứng với bazơ để thu được N1-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoxy-4-morpholinobenzen-1,3-diamin.

Công thức 5



11. Quy trình theo điểm 10, trong đó phản ứng của bước (i) được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, rượu C₁~C₁₀, điclotetan, tetrahydrofuran, axetonitril và etyl axetat.
12. Quy trình theo điểm 10, trong đó bazơ được sử dụng trong bước (ii) là một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, natri bicarbonat, kali cacbonat, kali phosphat và natri phosphat.
13. Quy trình theo điểm 10, trong đó thu được 4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin bằng cách cho 1-(2-((2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt phản ứng với dimethylamin hoặc muối của nó.
14. Quy trình theo điểm 13, trong đó phản ứng được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều chất khử được chọn từ nhóm bao gồm natri triaxetoxiborohydrua, natri xyanoborohydrua và natri borohydrua.
15. Quy trình theo điểm 13, trong đó thu được 1-(2-((2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt bằng cách cho 4-clo-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin phản ứng với 3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt.
16. Quy trình theo điểm 15, trong đó thu được 4-clo-N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin bằng cách cho N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit phản ứng với 4-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimidin.
17. Quy trình theo điểm 16, trong đó thu được N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit bằng cách thực hiện formyl hóa 2-metoxi-4-morpholino-5-nitroanilin.
18. Quy trình theo điểm 17, trong đó quá trình formyl hóa được thực hiện với hỗn hợp axit axetic và axit formic.
19. Quy trình theo điểm 16, trong đó thu được 4-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimidin bằng cách thực hiện oxy hóa 4-clo-2-(metylthio)pyrimidin.
20. Quy trình theo điểm 19, trong đó quy trình oxy hóa được thực hiện với một hoặc nhiều chất oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm kali permanganat, axit cromic, oxy, hydro peroxit và axit 3-cloperbenzoic.
21. Quy trình theo điểm 13, trong đó thu được 1-(2-((2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt bằng cách cho

N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit phản ứng với 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt.

22. Quy trình theo điểm 21, trong đó phản ứng được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri C₁~C₆ alcoxit, kali C₁~C₆ alcoxit, natri cacbonat, kali cacbonat, và kali phosphat.

23. Quy trình theo điểm 21, trong đó phản ứng được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dimetylformamit, dimetylaxetamit, điclotetan,

dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, hexametylphosphoramit, rượu C₁~C₅, dietyl ete, etyl axetat, axetonitril và axeton.

24. Quy trình theo điểm 21, trong đó thu được 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt bằng cách cho 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt phản ứng với chất oxy hóa.

25. Quy trình theo điểm 24, trong đó tác nhân oxy hóa là một hoặc nhiều tác nhân được lựa chọn từ nhóm bao gồm kali permanganat, axit cromic, oxy, hydro peroxit và axit 3-cloperbenzoic.

26. Quy trình theo điểm 24, trong đó phản ứng được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm rượu C₁~C₅, cacbon tetracloerua, clofom, điclotetan, axeton, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, xyclohexanon, pentan, hexan, heptan, octan, nonan, decan, undecan, dodecan, xyclohexan, xăng ete, dầu hỏa, toluen, xylen, mesitylen và benzen.

27. Quy trình theo điểm 24, trong đó thu được 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt bằng cách cho 4-clo-2-(metylthio)pyrimidin phản ứng với 3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt.

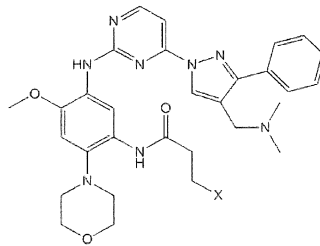
28. Quy trình theo điểm 27, trong đó phản ứng được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bazơ bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrua, natri cacbonat, kali cacbonat, kali phosphat, natri phosphat, 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan, 1,5-diazabixyclo[4.3.0]non-5-en, pyridin, trietylamin, diisopropylamin và diisopropyletylamin.

29. Quy trình theo điểm 27, trong đó phản ứng được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm điclotetan, dicloetan, dimetylformamit,

đimetylaxetamit, đimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, rượu $C_1 \sim C_5$, etyl axetat, axeton, metyl etyl keton, axetonitril và toluen.

30. Hợp chất có công thức 2 hoặc muối của nó:

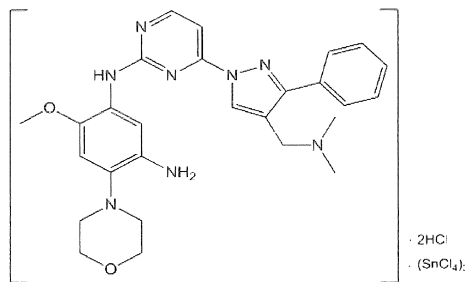
Công thức 2



trong đó X là halogen.

31. Phức chất có công thức 5:

Công thức 5



32. Hợp chất là 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt.

33. Hợp chất là 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt.