



(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)



1-0041652

(51)^{2021.01} C07D 295/06; C07C 275/26

(13) B

(21) 1-2022-05096

(22) 07/07/2017

(62) 1-2019-00487

(86) PCT/IB2017/054094 07/07/2017

(87) WO2018/007986 11/01/2018

(30) P1600420 08/07/2016 HU; P1700197 09/05/2017 HU

(45) 25/11/2024 440

(43) 25/10/2022 415

(73) RICHTER GEDEON NYRT. (HU)

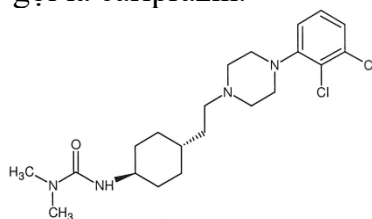
Gyömrői út 19-21., H-1103 Budapest, Hungary

(72) NEU József (HU); GARADNAY Sándor (HU); SZABÓ Tamás (HU).

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

(54) HỢP CHẤT TRUNG GIAN 1,1-DIMETYL-3-[TRANS-4-(2-OXO-2-(4-(2,3-DICLOPHENYL)PIPERAZIN-1-YLETYL)XYCLOHEXYL] URE ĐỂ SỬ DỤNG TRONG QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CARIPRAZIN

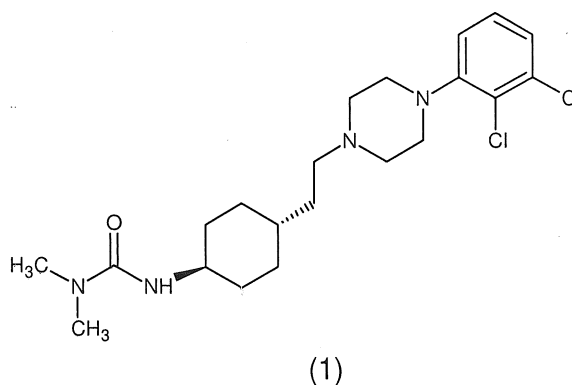
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian 1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yetyl)xyclohexyl] ure để sử dụng trong quy trình điều chế trans-N- {4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-N',N' -dimetylure có công thức (1), thường được gọi là cariprazin.



(1)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian 1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yletyl)xyclohexyl] ure để sử dụng trong quy trình điều chế trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-N',N'-dimetylure có công thức (1), thường được gọi là cariprazin.



Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hoạt chất đối kháng thụ thể dopamin D3/D2 và phương pháp tổng hợp nó được bộc lộ đầu tiên trong WO 2005/012266A1. Theo quy trình này bazơ được giải phóng ra khỏi trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-N',N'-dimetylure trihydroclorua được cho phản ứng với triphosgen. Hợp chất mong muốn được thu nhận bằng cách kết tinh hợp chất này trong metanol. Trong số các quy trình khác, nhược điểm của quy trình này bao gồm sử dụng triphosgen để phát triển izoxyanat. Triphosgen, bản thân hợp chất này là hợp chất hoá học cực kỳ độc và việc sử dụng nó đòi hỏi sự sắp xếp đặc biệt trong các điều kiện công nghiệp.

Trans-4-{2-[4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl-amin trihydroclorua, nguyên liệu ban đầu của quy trình tổng hợp phù hợp với WO2005/012266A1, được tạo ra bằng phương pháp đã biết được bộc lộ trong WO2003/029233A1. Do đó, 1-(2,3-diclophenyl)piperazin được ghép cặp với trans-Boc-

2-(4-aminocyclohexyl)acetaldehyde ở bước amin hóa khử, tiếp theo từ hợp chất trung gian nhóm bảo vệ tert-butyloxycarbonyl được phân cắt bằng etyl axetat trong axit hydrocloric. Do phản ứng hóa học được thực hiện trong dicloetan, việc thực hiện quy trình ở quy mô công nghiệp bị cản trở nghiêm trọng.

Etyl este của axit trans-Boc-2-(4-aminocyclohexyl) axetic, nguyên liệu ban đầu để tạo ra chất phản ứng aldehyde được tạo ra theo cách được mô tả trong WO2010/070368A1. Do đó, axit 4-nitrophenyl axetic được hydro hóa trong sự có mặt của paladi trên cacbon ở áp suất dư 0,1-0,6 ba ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 50°C, tiếp đó là este hóa “một bình” để tạo ra etyl este của axit Trans-Boc-2-(4-aminocyclohexyl) axetic. Sau đó, từ hỗn hợp phản ứng này trans-Boc-2-(4-aminocyclohexyl)acetaldehyde thu được bằng phương pháp khử một phần được mô tả trong ấn phẩm của Journal of Medicinal Chemistry, 2000, vol. 43, #9 p. 1878-1885. Nhược điểm chính của phương pháp khử này là do sự ức chế quá trình hydro hóa quá mức chất phản ứng DIBALH phải được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C, mà nhiệt độ này lại là một thách thức khó khăn đối với hầu hết các nhà máy công nghiệp.

Các thành phần phản ứng khác được sử dụng trong phản ứng ghép cặp trên đây, 1-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin có thể được tạo ra từ piperazin và 1-bromo-2,3-dichlorobenzen bằng phương pháp phản ứng Buchwald theo ấn phẩm của Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2002, vol.10, # 12 p.4023-4027.

1-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin được N-alkyl hoá bằng 2-{trans-4-[(tert-butyloxycarbonyl)amino]cyclohexyl}etyl metansulfonat theo phương pháp được bộc lộ trong WO2010/070369. 2-{Trans-4-[(tert-butyloxycarbonyl)amino]cyclohexyl}etyl metansulfonat thu được từ etyl este của trans-Boc-2-(4-aminocyclohexyl)axetic bằng cách khử, tiếp đó là phản ứng với metansulfonyl clorua. Nhược điểm của quy trình này là dẫn xuất metansulfonat còn lại trong hỗn hợp phản ứng, được xem là nguồn gây ô nhiễm gen tiềm ẩn và việc phát hiện ô nhiễm này có thể khó và mức ô nhiễm này phải được giữ ở mức ppm. Thông tin liên quan có thể được tìm thấy, ví dụ, trên website ấn phẩm ACS tại DOI: DOI: 10.1021/cr300095f. Chemical Reviews Gyorgy Szekely et al. Genotoxic Impurities in Pharmaceutical Manufacturing: Sources, Regulations, and Mitigation.

Theo WO2015/056164, dẫn xuất bảo vệ của axit trans-4-aminocyclohexyl axetic được khử thành rượu bằng diisobutylnhôm hydrua trong dung dịch tetrahydrofuran, tiếp đó là ghép cặp trực tiếp rượu thu được bằng 1-(2,3-diclophenyl)-piperazin. Trong phản ứng ghép cặp, sử dụng phức hợp tri-ruteni dodecacacbonyl được tạo ra bằng Xantophos. Nhược điểm của quy trình này là phải dùng chất xúc tác đắt tiền và phối tử, ngoài hiệu quả về mặt chi phí được giảm một cách đáng kể bằng cách tinh chế bằng sắc ký hợp chất đã được ghép cặp.

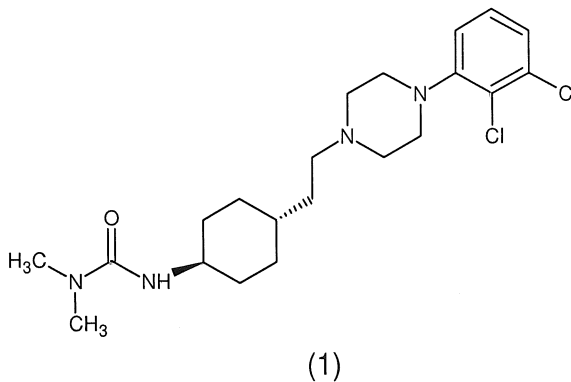
Đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc có số Công bố CN105330616A mô tả phương pháp trong đó cariprazin được tạo ra bằng quy trình đi từ keton hợp chất, tức là từ 4-(2-ethyl-hydroxyetyl)cyclohexanon. Bước thứ nhất trong quy trình điều chế là phản ứng ghép cặp Mitsunobu, trong đó diethyl azodicarboxylat được sử dụng. Đã biết chất phản ứng này là chất nổ, vì vậy quy trình này không thể không thể mở rộng được và nó chỉ có thể thực hiện được trong công nghiệp với các chế phẩm đặc biệt. Sau đó, hợp chất trung gian ngưng tụ thu được có thể được biến đổi thành cyclohexyl amin tương ứng bằng hydroxylamin hydroclorua trong sự có mặt của chất phản ứng khử benzyl amin hoặc amoniac. Cuối cùng, hợp chất mong muốn thu được bằng cách axyl hóa bằng dimetyl-carbamoyl clorua. Ngoài ra, hợp chất ban đầu đã sử dụng 4-(2-hydroxyetyl)cyclohexanon khó tiếp cận, quy trình điều chế nó là quy trình phức tạp. Trong quá trình điều chế nó chất phản ứng và các nhóm bảo vệ đặc biệt đòi hỏi các quy trình điều chế khác thường, điều này có thể gây ra các khó khăn nhất định, làm giảm hiệu quả sản xuất chung.

Theo Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2001009912A1, ở bước thứ nhất, etyl este của axit 4-hydroxyphenyl-axetic được hydro hóa ở nhiệt độ 160°C ở áp suất 200 ba (200×10^2 kPa) trong 72 giờ, thì etyl este của axit (4-hydroxycyclohexyl) axetic thu được như vậy được oxy hóa bằng periodat của Dess-Martin là hợp chất cực kỳ đắt tiền để thu được etyl este của axit (4-oxocyclohexyl) axetic.

Theo WO2006/44524A1, este của axit 4-hydroxyphenylaxetic được khử bằng chất xúc tác rodi đắt tiền. Nguyên liệu ban đầu của quy trình tổng hợp này được bộc lộ trong Đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số CN105330616A có thể được tạo ra từ etyl-(4-oxo-cyclohexyl) axetat chỉ bằng cách đưa vào các nhóm bảo vệ khác nhau.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian 1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yletyl)xyclohexyl] ure để sử dụng trong quy trình điều chế trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-xyclohexyl}-N',N'-dimetylure có công thức (1), thường được gọi là cariprazin.



Mô tả chi tiết sáng chế

Etyl este hydroclorua của axit (trans-4-aminoxyclohexyl) axetic, hợp chất ban đầu của quy trình điều chế cariprazin mới theo sáng chế, được tạo ra bằng phương pháp được bộc lộ trong WO2010/70368A1. Hợp chất này được biến đổi thành axit (trans-4-aminoxyclohexyl) axetic hoặc hydroclorua của nó bằng cách thủy phân, mà từ đó bằng cách bổ sung dẫn xuất dimetyl-carbamoyl thích hợp trong sự có mặt của chất phản ứng kiềm thu được axit (trans-4 {[(dimetylamino)carbonyl]amino}xyclohexyl)-axetic.

Để tạo ra axit carboxylic, etyl este hydroclorua của axit (trans-4-aminoxyclohexyl)-axetic được thủy phân trong điều kiện axit hoặc kiềm bằng cách sử dụng chất phản ứng nói chung đã biết từ tài liệu, ví dụ, Wuts, Peter G. M.: *Greene's protective groups in organic synthesis*-4th edition 543-544.

Trong quá trình điều chế axit (trans-4{[(dimetylamino)carbonyl]amino}xyclohexyl)-axetic dưới dạng hợp chất hoá học mới, nhóm amin của axit (trans-4-aminoxyclohexyl) axetic được cho phản ứng với halogenua, imidazolit, anhydrit, hoặc este hoạt tính thích hợp của axit dimetyl-carbamoyl, ví dụ, nó được cho phản ứng với dimetyl-carbamoyl clorua trong sự có mặt của chất phản ứng kiềm như natri bicacbonat.

Hợp chất thu được được liên kết với 1-(2,3-diclophenyl)-piperazin và vì vậy thu được 1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yl-etyl)xyclohexyl] ure. Chỉ có dạng chất phản ứng ghép cặp đó là thích hợp cho mục đích của phản ứng hóa học này, mà có khả năng hoạt hóa axit carboxylic và làm thuận lợi quá trình axyl hóa nhóm amin bậc hai của 1-(2,3-diclophenyl)-piperazin bằng axit trans-4-[[dimethylamino]carbonyl]amino xyclohexyl axetic. Chất phản ứng này, cũng có thể là chất loại nước, là chất phản ứng có thể tạo ra axit clorua từ axit carboxylic như thionyl clorua; chất có khả năng tạo ra dẫn xuất axyl-imidazolyl phản ứng như carbonyldiimidazol, carbodiimide; các hợp chất như N,N'-dixyclohexyl-carbodiimide và N,N'-diisopropyl-carbodiimide, một loại dẫn xuất benzotriazol như HATU, HBTU, HOBT hoặc azabenzotriazol như PyAOP, PyBOP, HOAt cũng có thể được sử dụng, và ngoài axit boric, axit boric, hoặc chất phản ứng đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này từ các chương 16-72, 16-73 và 16-74 của ấn phẩm của Michael B. Smith và Jerry March có tiêu đề "March's Advanced Organic Chemistry" 6th edition Wiley in 2007 (Print ISBN: 9780471720911 Online ISBN: 9780470084960 DOI: 10.1002/0470084960) cũng có thể được sử dụng. Tuy ý, 1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yletyl)xyclohexyl] ure được tạo ra vào cuối phản ứng ghép cặp có thể được xử lý tiếp trong bước tiếp theo.

1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yletyl)xyclohexyl] ure trong sự có mặt của chất khử có thể được biến đổi thành hợp chất mong muốn. Nó được cho phản ứng với chất khử mà có thể khử nhóm chức amit có mặt trong hợp chất thành amin thích hợp trong khi nhóm chức ure trong cấu trúc phân tử vẫn không thay đổi trong các điều kiện của phản ứng, và do đó có thể thu được hợp chất mong muốn. Chất khử thích hợp bao gồm boran và các phức hợp của chúng, lithi nhôm hydrua, lithi bohydrua, triethylsilan và hỗn hợp của axit Lewis tương ứng, hoặc chất phản ứng được liệt kê trong các chương từ 19 đến 64 của sách nêu trên (Print ISBN: 9780471720911 Online ISBN: 9780470084960 DOI : 10.1002 / 0470084960).

So với các quy trình được mô tả cho đến nay, lợi thế của quy trình đã phát triển là việc sử dụng nhóm bảo vệ trong quá trình tổng hợp là không cần thiết, và do đó công nghệ sản xuất hợp chất được đơn giản hóa và lượng nguyên liệu được sử dụng giảm theo,

và ngoài ra phát thải của các hợp chất phụ thường được phân loại là các chất có hại cho môi trường là thấp hơn.

Etyl este của axit Boc-trans-2-(4-aminocyclohexyl)acetic, hợp chất trung gian quan trọng của quy trình điều chế được bộc lộ trong các WO2003/029233, WO2010/070369 và WO2015/056164 có hai nhóm bảo vệ, tức là nhóm chức este và nhóm bảo vệ Boc. Để tạo ra hoặc loại bỏ các nhóm chức này, cần có các bước tách bằng hóa học là các bước không cần thiết theo sáng chế. Không có nhu cầu khử ở nhiệt độ thấp; không sử dụng dung môi bị cấm trong hợp chất trên quy mô công nghiệp; không cần sử dụng metansulphonyl clorua mà vẫn có thể tạo ra alkyl mesylat bằng rượu, cụ thể là metyl mesylat bằng metanol trong phần còn lại của quy trình. Ngoài ra, không cần phải sử dụng chất xúc tác (ví dụ: chất xúc tác $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$) và phối tử (ví dụ: Xantphos) và phương pháp sắc ký điều chế mà làm tăng đáng kể toàn bộ chi phí của quy trình.

Theo quy trình theo sáng chế, trong quá trình thủy phân etyl este hydroclorua của axit trans-4-aminocyclohexyl) acetic, nguyên liệu ban đầu có thể được thủy phân trong cả môi trường axit lẫn bazơ. Đối với hydroxit của kim loại kiềm bazơ, cụ thể là natri hydroxit có thể được sử dụng. Từ 2 đến 10 đương lượng, tối ưu là 2,5 đương lượng natri hydroxit có thể được sử dụng. Khi thực hiện thủy phân trong môi trường axit, axit Brønsted, cụ thể là axit hydrocloric, được sử dụng cho phản ứng thủy phân. Nồng độ dung dịch axit hydrocloric nằm trong khoảng từ 2 mol/dm³ đến 12 mol/dm³, tối ưu là 6 mol/dm³. Đối với cả hai quá trình thủy phân, nước, nước có thể trộn lẫn dung môi, hoặc hỗn hợp chứa cả hai được sử dụng xuyên suốt phản ứng. Trong trường hợp môi trường bazơ, thì chủ yếu là metanol-nước, còn trong trường hợp thủy phân trong môi trường axit thì nước được sử dụng.

Thuật ngữ “điều chế axit (trans-4-{[(dimethylamino)carbonyl]amino}cyclohexyl)-acetic” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ phản ứng trong đó axit (trans-4-aminocyclohexyl)-acetic được cho phản ứng với halogenua, imidazolit, anhydrit hoặc este hoạt tính tương ứng của axit dimethylcarbamoyl, trong sự có mặt của bazơ, đặc biệt là với dimethylcarbamoyl clorua. Lượng dimethylcarbamoyl clorua nằm trong khoảng từ 1,0 đương lượng đến 2,0 đương lượng, tối ưu là 1,2 đương lượng. Các bazơ được gọi là bazơ Brønsted, chủ yếu là cacbonat của kim loại kiềm và hydro cacbonat, amin bậc ba, tối ưu

là natri bicacbonat. Thuật ngữ “chất xúc tác axyl hóa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ pyridin hoặc dimethylamino-pyridin. Đối với môi trường phản ứng, chủ yếu là nước được sử dụng, nhưng hydrocacbon, ete, este và keton, cũng như hỗn hợp một pha và hai pha của chúng với nhau hoặc với nước có thể được sử dụng.

Hợp chất 1-(2,3-diclophenyl)-piperazin được axyl hoá bằng axit trans-4-[[[(dimethylamino)carbonyl]amino]xyclohexyl] axetic. Theo một phương án được ưu tiên, trong quá trình axyl hóa, axit clorua tương ứng được tạo ra từ axit carboxylic bằng thionyl clorua. Theo một phương án được ưu tiên khác, phản ứng được thực hiện “một bình” bằng dẫn xuất piperazin, tùy ý trong sự có mặt của bazơ hoặc chất xúc tác axyl hóa. 1-5 đương lượng, tối ưu là 2 đương lượng thionyl clorua cần để tạo ra axit clorua. Các bazơ đã biết là bazơ Brønsted, chủ yếu là cacbonat của kim loại kiềm và hydro cacbonat, amin bậc ba, tốt hơn nếu natri bicacbonat hoặc trietylamin. Thuật ngữ “chất xúc tác axyl hóa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ pyridin hoặc dimethylamino-pyridin. Đối với môi trường phản ứng, hydrocacbon, ete, este và keton, cũng như hỗn hợp một pha và hai pha của chúng với nhau hoặc với nước được sử dụng, nhưng chủ yếu là toluen, axeton, diclometan, tetrahydrofuran có thể được sử dụng.

Bước phản ứng axyl hóa cũng có thể được thực hiện nhờ axit-imidazolit. Trong trường hợp này, axit (trans-4-[[[(dimethylamino)carbonyl]amino]xyclohexyl] axetic được hoà tan trong dung môi thích hợp và carbonyl diimidazol được bổ sung vào dung dịch. Sau khi tạo ra hợp chất trung gian hoạt tính, hợp chất 1-(2,3-diclophenyl)-piperazin được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Cuối cùng, từ hỗn hợp phản ứng 1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yletyl)xyclohexyl] ure mong muốn được khử bỏ bằng cách kết tinh. 1-5 đương lượng, tối ưu là 1-1,5 đương lượng carbonyl diimidazol có thể được sử dụng. Đối với môi trường phản ứng, hydrocacbon, ete, este và keton, cũng như hỗn hợp một pha và hai pha của chúng, nhưng chủ yếu là toluen, axeton, diclometan, tetrahydrofuran có thể được sử dụng. Phản ứng được thực hiện trong dung môi lỏng, nhưng tối ưu là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C.

1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yl-etyl)xyclohexyl] ure thu được được khử thành Carprazin có công thức (1). Sự khử có thể được thực hiện bằng các dạng hợp chất bohđrua khác nhau, trong số đó đã phát hiện được

“nhôm oxit bohydrua” được tạo ra tại chỗ từ natri bohydrua và nhôm clorua, là có lợi. Ngoài ra, một vài phức hợp boran khử axit amit thành amin tương ứng một cách có chọn lọc. Phức hợp boran bao gồm phức hợp của boran ete, tối ưu là các phức hợp của chúng được tạo ra bằng dung môi dạng ete. Thuật ngữ “phức hợp boran” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ phức hợp của boran được tạo ra bằng bazơ Lewis, như phức hợp được tạo ra bằng ete, thioete, amin, tốt hơn nếu phức hợp được tạo ra bằng tetrahydrofuran.

Do khó xử lý boran, có lợi nếu phức hợp được tạo ra “tại chỗ” bằng natri bohydrua hoặc bo triflorua eterat, iot hoặc axit Brönsted, tốt hơn nếu được tạo ra bằng bo triflorua eterat. Đối với môi trường khử, dung môi dạng ete được sử dụng, tốt hơn nếu dung môi có thể là tetrahydrofuran.

Bất ngờ là, đã phát hiện ra rằng sau khi khử 1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yl-etyl)xyclohexyl] ure bằng chất phản ứng boran boran, hợp chất cộng hợp cariprazin được tạo ra. Bằng cách chiết hợp chất thu được, đã phát hiện ra rằng ngược lại với hầu hết phức hợp bazơ Lewis của các hợp chất boran, hợp chất này không mất cảm với hơi ẩm trong không khí, và nó có thể được cất giữ trong vài năm mà không bị phân hủy. Đã có thể tách được cả axit amit ban đầu lẫn hợp chất cariprazin mong muốn bằng phương pháp sắc ký bản mỏng. Hợp chất trung gian có thể được phân tách và sau đó được biến đổi thành cariprazin có công thức (1).

Đối với quá trình thủy phân hợp chất trung gian, dung dịch axit Brönsted thích hợp có thể được sử dụng. Axit Brönsted bao gồm axit hữu cơ và vô cơ, chủ yếu là axit hydrocloric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit axetic. Dung môi axit được sử dụng bao gồm hỗn hợp một pha và hai pha của hydrocacbon, ete, este và keton với nhau và/hoặc với nước, đặc biệt là hỗn hợp của axeton, metanol, etanol, isopropanol và t-butanol với nước. Hợp chất trung gian có thể được phân hủy bằng nhiệt trong dung môi được sử dụng thông thường.

Tốt hơn nếu muối cariprazin là muối hydroclorua được điều chế theo quy trình theo sáng chế có thể được biến đổi một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này thành cariprazin bazơ bằng phương pháp đơn giản đã biết trong tình trạng kỹ thuật.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ sau không giới hạn phạm vi của sáng chế. Cấu trúc của hợp chất phản ứng trong các ví dụ được xác định bằng cách sử dụng thiết bị VNMRS-400 NMR và bằng cách đo bằng thiết bị tán xạ tia X trên mẫu bột (XRPD) PANalytical X'Pert PRO MPD.

Ví dụ 1

Axit trans-4-aminocyclohexyl axetic

2,21g etyl este hydroclorua của axit trans-4-aminocyclohexyl axetic, 10mL metanol và 5mL dung dịch natri hydroxit 6 N được nạp vào bình cầu. Sau 2 giờ, từ hỗn hợp metanol được làm bay hơi trong chân không và tiếp theo 3mL dung dịch chứa axit hydrochloric 6N được nhỏ giọt vào phần phần căn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Sau khi khuấy hỗn dịch trong 30 phút, hợp chất được lọc ra và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 45°C đến khối lượng không đổi. Do đó, thu được 0,50g hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng (hiệu suất: 32%; DSC: 259,59-292,07°C).

^1H NMR (D_2O , 800 MHz): 3,13 (tt, $J=12,0$, 4,0 Hz, 1H), 2,08 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,03 (br d, $J=12,1$ Hz, 2H), 1,81 (br d, $J=12,9$ Hz, 2H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,41 (qua d, $J=12,5$, 3,3 Hz, 2H), 1,09 (qua d, $J=12,6$, 3,0 Hz, 2H)ppm. ^{13}C NMR (D_2O , 201 MHz): 185,5, 53,0, 47,5, 36,9, 33,1, 32,8ppm. MS: ESI pos.: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 158$; ESI MS/MS, CID=35%, m/z (rel. int. %): 141(100), 123(6).

Ví dụ 2

Hydroclorua của axit trans-4-aminocyclohexyl-axetic

22,2g etyl este hydroclorua của axit trans-4-aminocyclohexyl-axetic và 45mL dung dịch axit hydrochloric 6N được nạp vào bình cầu. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 16 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ 20-25°C và sau 30 phút khuấy hợp chất được lọc ra khỏi hỗn dịch thu được, sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 45°C cho đến khi khối lượng không đổi. Do đó, thu được 12,61g hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng (hiệu suất: 65%; DSC: 207,45-211,59°C).

Ví dụ 3

Axit trans-4-[[dimethylamino carbonyl]amino]cyclohexyl) acetic

33mL nước và 1,90g hydroclorua của axit trans-4-aminocyclohexyl-acetic được nạp vào bình cầu, tiếp theo 3,36g natri bicarbonat được bổ sung vào dung dịch. Dung dịch thu được được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C và 1,40mL dimethyl-carbamoyl clorua được bổ sung vào đó từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ này và tiếp theo trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C và 7,5mL axit hydrocloric 6 N được bổ sung từng giọt. Sau khi khuấy trong 30 phút, hợp chất được lọc ra khỏi hỗn dịch và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 45°C đến khối lượng không đổi. Do đó, thu được 2,03g hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng (hiệu suất: 89%; DSC: 206,73-217,37°C).

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 12,00 (br s, 1H), 5,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,32 (tt, J=11,7, 3,8 Hz, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,09 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,65-1,78 (m, 4H), 1,50-1,61 (m, 1H), 1,20 (qua d, J=12,8, 2,6 Hz, 2H), 0,98 (qua d, J=12,6, 2,6 Hz, 2H)ppm. MS: EI pos.: M⁺ = 228; m/z (rel. int. %): 228(27), 169(14), 156(18), 154(18), 127(28), 124(12), 96(19), 89(41), 88(26), 81(100), 80(39), 72(95), 60(53), 45(61), 44(60).

Ví dụ 4

1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yl-etyl)cyclohexyl] ure (nhờ axit clorua)

Bổ sung vào bình cầu đáy tròn trong điều kiện khí nitơ 680mg axit trans-4-[[dimethylamino)carbonyl]amino]cyclohexyl) acetic được hoà tan trong 3mL diclometan và dung dịch 18mg dimethylaminopyridin, tiếp theo 0,7mL thionyl clorua được bổ sung. Sau ba giờ, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và phần cặn bay hơi được bổ sung qua phễu nhỏ giọt vào hỗn dịch chứa 620mg 1-(2,3-diclophenyl) piperazin trong 4mL diclometan và 650mg natri bicarbonat trong điều kiện khuấy liên tục. Sau khi phản ứng được hoàn thành (TCL: DCM/MeOH = 9: 1), 11,0mL nước cất được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và tiếp theo nó được làm bay hơi đến 10,0g khối lượng dưới áp suất giảm. Phần phần cặn được bổ sung 4,0mL axeton, phần kết tủa được khuấy ở nhiệt độ

phòng trong 1 giờ, được lọc và rửa bằng 0,6mL nước cất. Phần kết tủa được sấy trong chân không đến khối lượng không đổi ở nhiệt độ 45°C. Do đó, thu được 0,85g hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng (hiệu suất: 64,4%; DSC: 190,54-195,75°C).

Ví dụ 5

1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yl-etyl)xyclohexyl] ure (nhờ axit imidazolidon)

Bình cầu đáy tròn trong điều kiện khí nitơ chứa 3,40g axit trans-4-[[[(dimetyl-amino) cacbonyl]amino]xyclohexyl]-axetic trong 20mL axeton được hòa tan và 2,90g cacbonyldiimidazol được bổ sung vào dung dịch. Sau 4 giờ trộn, 2mL isopropanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút, tiếp theo là bổ sung 2,1mL trietylamin và 3,45 g 1-(2,3-diclophenyl)-piperazin. Sau khi khuấy thêm trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng, 80mL nước cất được bổ sung. Sau khi khuấy thêm trong 1 giờ, chất đã kết tủa được lọc ra và rửa bằng 2 x 15mL nước cất. Hợp chất thu được được sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 45°C đến khối lượng không đổi. Do đó, thu được 5,37g hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng (hiệu suất: 94,4%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 7,30-7,34 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 5,85 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,59-3,65 (m, 4H), 3,29-3,39 (m, 1H), 2,89-2,99 (m, 4H), 2,75 (s, 6H), 2,24 (d, J=6,8 Hz, 2H), 1,69-1,78 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,16-1,6 (m, 2H), 0,95-1,05 (m, 2H)ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆, 126 MHz): 170,1, 157,6, 150,0, 132,7, 128,5, 126,4, 124,7, 119,9, 51,3, 51,0, 49,2, 45,4, 41,1, 39,1, 35,8, 33,9, 32,7, 31,7ppm. MS: ESI pos.: [M+H]⁺ = 441; ESI MS/MS, CID=35%, m/z (rel. int.%): 396(23), 353(100), 333(5), 231(3).

Ví dụ 6

Hợp chất cộng hợp N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperazinyl]etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure boran

Bổ sung vào bình cầu được sử dụng để sulfua hóa 2,64 g 1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yl-etyl)xyclohexyl] urea, 16mL tetrahydrofuran và 0,51 g natri bohydrua, tiếp theo là bổ sung vào hỗn hợp thu được 1,63mL bo-triflorua-

diethyl ete ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Ở cuối quá trình bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C thêm trong 1 giờ, tiếp theo hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và 64mL nước cất được bổ sung. Tinh thể kết tủa được trộn sau trong 1 giờ, tiếp theo được lọc và rửa bằng 2x4mL nước cất. Tinh thể này được sấy khô trong tủ sấy chân không đến khối lượng không đổi ở nhiệt độ 50°C. Do đó, thu được 2,46g hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng (hiệu suất: 92,8%; DSC: 151,51-157,78°C).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 7,36-7,30 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 6,53 (br s, 3H), 5,87 (d, J=7,9 Hz, 1H), 2,60-3,60 (br m, 11H), 2,75 (s, 6H), 1,68-1,81 (m, 4H), 1,44-1,57 (br m, 2H), 1,14-1,28 (m, 3H), 0,90-1,04 (m, 2H)ppm. MS: HRMS (ESI⁺); [M+H]⁺, calcd for C₂₁H₃₆ON₄Cl₂B: 441,23537; found: 441,23551. delta= 0,31ppm. ESI MS/MS, CID=35%, m/z(rel int%): 427(28), 396(100).

Ví dụ 7

N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperazinyl]etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure

Bổ sung vào bình cầu đáy tròn 100mg hợp chất cộng hợp N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperazinyl] etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure boran, tiếp theo là 2,0mL butanol bậc ba và hỗn hợp thu được được đun hồi lưu. Khi đạt đến nhiệt độ hồi lưu, thu được dung dịch, và quan sát được sự kết tinh sau 30 phút. TLC được thử nghiệm về việc kiểm soát phản ứng hoàn thành, hỗn dịch được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C và khuấy thêm trong 1 giờ, tiếp theo được lọc và rửa bằng 2 x 0,2mL butanol bậc ba. Hợp chất thu được được sấy khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 45°C cho đến khi khối lượng không đổi. Khối lượng của hợp chất tinh thể màu trắng thu được là 90mg (hiệu suất: 93%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,18-7,10 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 4,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,64-3,49 (m, 1H), 3,07 (br s, 4H), 2,88 (s, 6H), 2,63 (br s, 4H), 2,50-2,39 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,31-1,18 (m, 1H), 1,18-0,99 (m, 4H). ¹³C NMR δ 157,8 (C), 151,3 (C), 134,0 (C), 127,5 (C), 127,4

(CH), 124,5 (CH), 118,6 (CH), 56,7 (CH₂), 53,4 (CH₂), 51,3 (CH₂), 49,8 (CH), 36,1 (CH₃), 35,7 (CH), 34,0 (CH₂), 33,9 (CH₂), 32,1 (CH₂).

Ví dụ 8

Hợp chất cộng hợp N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperazinyl]etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure boran

Bình cầu được sử dụng để sulfua hóa chứa 1,32 g 1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yl etyl)xyclohexyl] ure, 8mL tetrahydrofuran và 0,23 g natri bohryua được đo, tiếp theo, và trong khi nhiệt độ được giữ trong khoảng từ 0 đến 5°C, hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch chứa 8 g nhôm clorua khan trong 4,5mL tetrahydrofuran. Vào cuối quá trình bổ sung, hỗn hợp được khuấy thêm trong 1 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C, tiếp theo hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau 4 giờ phản ứng, TLC được thử nghiệm về việc kiểm soát phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp chứa 20mL dung dịch axit hydrocloric 2N được bổ sung ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Tinh thể kết tủa được trộn sau trong 1 giờ, tiếp theo được lọc và rửa bằng 2 x 2mL nước cất. Hợp chất thu được được sấy khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 50°C cho đến khi khối lượng không đổi. Do đó, thu được 1,10g hợp chất mong muốn ở dạng bột màu trắng (hiệu suất: 83%)

DSC: nhiệt độ phân hủy 110,73°C

Ví dụ 9

N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperazinyl]etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure

Bình cầu đáy tròn 100mg chứa hợp chất cộng hợp N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperazinyl] etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure boran được đo, tiếp theo 2,0mL axeton được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu. Sau khi đạt được hồi lưu, thu được dung dịch và phương pháp sắc ký bản mỏng được thử nghiệm về sự hoàn thành của phản ứng sau 24 giờ, hỗn dịch được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C, tiếp theo nó được trộn thêm trong 1 giờ, được lọc và rửa bằng 2 x 0,2mL axeton. Hợp chất thu được được sấy khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 45°C cho

đến khi khối lượng không đổi. Khối lượng của hợp chất tinh thể màu trắng thu được là 70mg (hiệu suất: 72%).

DSC: 201,78 - 209,41°C

Ví dụ 10

N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperaziny]etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure

Bình cầu đáy tròn 100mg chứa hợp chất cộng hợp N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperaziny]etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure boran được đo, tiếp theo 2,0mL metyl isobutyl keton được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu. Sau khi đạt được hồi lưu, thu được dung dịch và sau đó 15 phút sắc ký bản mỏng được thử nghiệm về sự hoàn thành của phản ứng, hỗn dịch được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C, tiếp theo nó được trộn thêm trong 1 giờ, được lọc và rửa bằng 2 x 0,2mL metyl isobutyl keton. Hợp chất thu được được sấy khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 45°C cho đến khi khối lượng không đổi. Khối lượng của hợp chất tinh thể màu trắng thu được là 70mg (hiệu suất: 72%).

DSC: 200,91-208,88°C

Ví dụ 11

N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperaziny] etyl] xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure

Bình cầu đáy tròn 100mg chứa hợp chất cộng hợp N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperaziny] etyl]xyclohexyl]-N, N-dimetyl ure boran được đo, tiếp theo hỗn hợp chứa 1,9mL dimetylaxetamit và 0,1mL nước được bổ sung. Hỗn dịch được gia nhiệt đến nhiệt độ 45°C. Trong vòng 1 giờ, hợp chất thu được được kết tủa ra khỏi dung dịch thu được. Hỗn dịch được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C, tiếp theo nó được trộn thêm trong 1 giờ, được lọc và rửa bằng 2 x 0,2mL nước. Hợp chất thu được được sấy khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 45°C cho đến khi khối lượng không đổi. Khối lượng của hợp chất tinh thể màu trắng thu được là 90mg (hiệu suất: 93%).

DSC: 202,70-210,60°C

Ví dụ 12

N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperazinyl]etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure đihydroclorua

Bình cầu đáy tròn 200mg chứa hợp chất cộng hợp N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperazinyl] etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure boran được đo, tiếp theo 1,0mL dung dịch hydroclorua 6N được bổ sung và hỗn hợp được đun hồi lưu. Sau khi đạt được hồi lưu, 2,0mL nước cất được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C, tiếp theo hỗn hợp phản ứng được trộn thêm trong 1 giờ, được lọc và rửa bằng 2 x 0,5mL nước. Hợp chất thu được được sấy khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 45°C cho đến khi khối lượng không đổi. Khối lượng của hợp chất tinh thể màu trắng thu được là 180mg (hiệu suất: 79,4%).

Đỉnh XRPD °2T (% Rel. Int.): 7,2 (8,7); 11,1 (14,4); 13,0 (40,2); 13,8 (47,0); 14,0 (30,1); 14,4 (41,4); 15,0 (86,3); 18,4 (100,0); 22,3 (37,9); 24,6 (70,5); 25,3 (58,6).

Ví dụ 13

N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperazinyl]etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure hydroclorua

Bình cầu đáy tròn 200mg chứa N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperazinyl]etyl]-xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure đihydroclorua, 0,8mL metanol và 0,2mL axit hydrocloric 2N được đo. Dung dịch thu được 3,2mL nước cất được bổ sung từng giọt trong hơn 20 phút. Hỗn dịch đặc thu được được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C, tiếp theo được lọc và rửa bằng 2x50mL nước cất. Hợp chất thu được được sấy khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 45°C cho đến khi khối lượng không đổi. Khối lượng của hợp chất tinh thể màu trắng thu được là 150mg (hiệu suất: 81,0%).

Đỉnh XRPD °2T (% Rel. Int.): 6,6 (4,9); 7,3 (50,0); 13,2 (53,1); 14,3 (100,0); 14,6 (56,7); 16,9 (89,4); 21,1 (72,9); 22,4 (95,6); 24,8 (51,8); 26,5 (75,6); 26,8 (19,6).

Ví dụ 14

N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperaziny]etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure hydroclorua

Bình cầu đáy tròn 400mg chứa hợp chất cộng hợp N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperaziny] etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure boran được đo, tiếp theo 0,3mL axit hydrocloric 6N, 0,1mL nước và 1,6mL metanol được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60-65°C trong 3 giờ. Kiểm tra sự hoàn thành của phản ứng hóa học, hỗn hợp phản ứng được làm nguội và metanol được làm bay hơi trong chân không. Phần phần cặn được hấp thụ trong 1,6mL nước cất, tiếp theo nó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C thêm trong 1 giờ, được lọc và rửa bằng 2x50mL nước cất. Hợp chất thu được được sấy khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 45°C cho đến khi khối lượng không đổi. Khối lượng của hợp chất tinh thể màu trắng thu được là 397mg (hiệu suất: 94,4%).

Đỉnh XRPD °2T (% Rel. Int.): 6,6 (5,3); 7,3 (44,0); 13,1 (50,3); 14,2 (84,6); 14,6 (50,4); 16,9 (88,9); 21,1 (71,5); 22,4 (100,0); 24,8 (53,1); 26,5 (62,5); 26,8 (14,3).

Ví dụ 15

N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperaziny]etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure

Bình cầu đáy tròn 1,00g chứa N'-[trans-4-[2-[4-(2,3-diclophenyl)-1-piperaziny]etyl]xyclohexyl]-N,N-dimetyl ure hydroclorua được đo, tiếp theo 10mL diclometan và 5mL dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút, các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng 5mL diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô và cô trong chân không. 0,89 g phần cặn bay hơi được khuấy trong 6mL rượu isopropylic trong 15 phút, được lọc và rửa bằng 2 x 1mL rượu isopropylic. Hợp chất thu được được sấy khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 45°C cho đến khi khối lượng không đổi. Khối lượng của hợp chất tinh thể màu trắng thu được là 0,83 g (hiệu suất: 90,0%).

DSC: 209,58-213,72°C

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. 1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-oxo-2-(4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yletyl)xyclohexyl]ure.