



(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) 
1-0021760

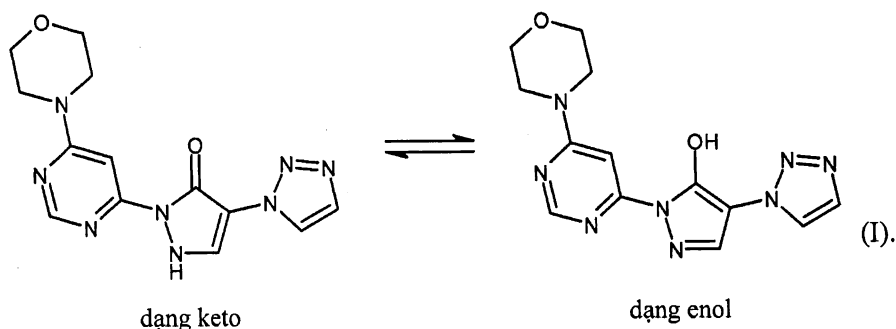
(51)⁷ **C07D 403/14, 249/04**

(13) **B**

(21) 1-2014-03706 (22) 06.05.2013
(86) PCT/EP2013/059418 06.05.2013 (87) WO2013/167552 14.11.2013
(30) 12167152.3 08.05.2012 EP
(45) 25.09.2019 378 (43) 25.02.2015 323
(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Mullerstr. 178, 13353 Berlin, Germany
(72) MILITZER, Hans-Christian (DE), EGGERT, Johannes (DE)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) **QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT TRIAZOL**

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4- (1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-ol (I - dạng enol) hoặc 2-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (I - dạng keto) và natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (II) từ 1,2,3-triazol (III), metyl bromaxetat (IV-Me-Br) hoặc etyl bromaxetat (IV-Et-Br), 4,6-diclopyrimidin (VIII), morpholin (IX) và hydrazin (XII).

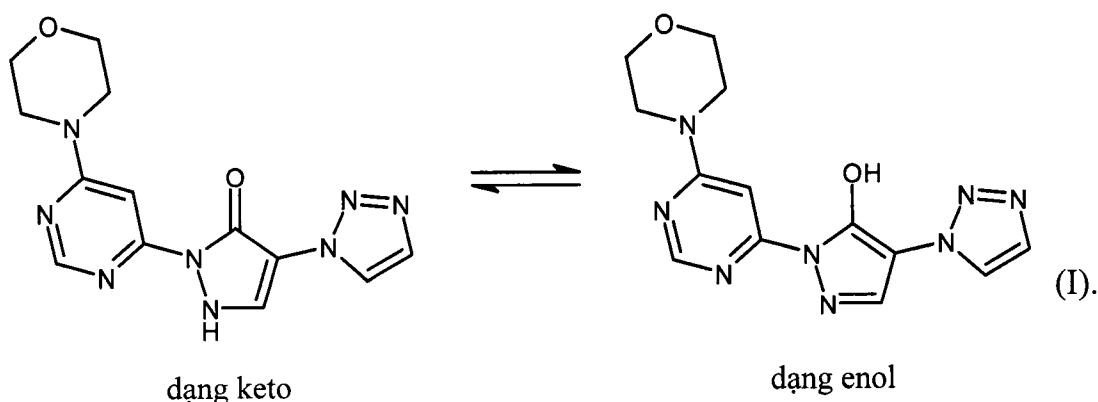


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

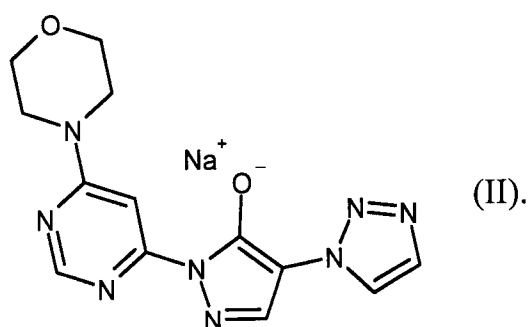
Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-ol (I – dạng enol) hoặc 2-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (I – dạng keto) và natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (II) từ 1,2,3-triazol (III), metyl bromaxetat (IV-Me-Br) hoặc etyl bromaxetat (IV-Et-Br), 4,6-diclopyrimidin (VIII), morpholin (IX) và hydrazin (XII).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-ol (dạng enol) hoặc 2-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (dạng keto) đã được bộc lộ trong tài liệu WO2008/067871 và tương ứng với công thức (I):



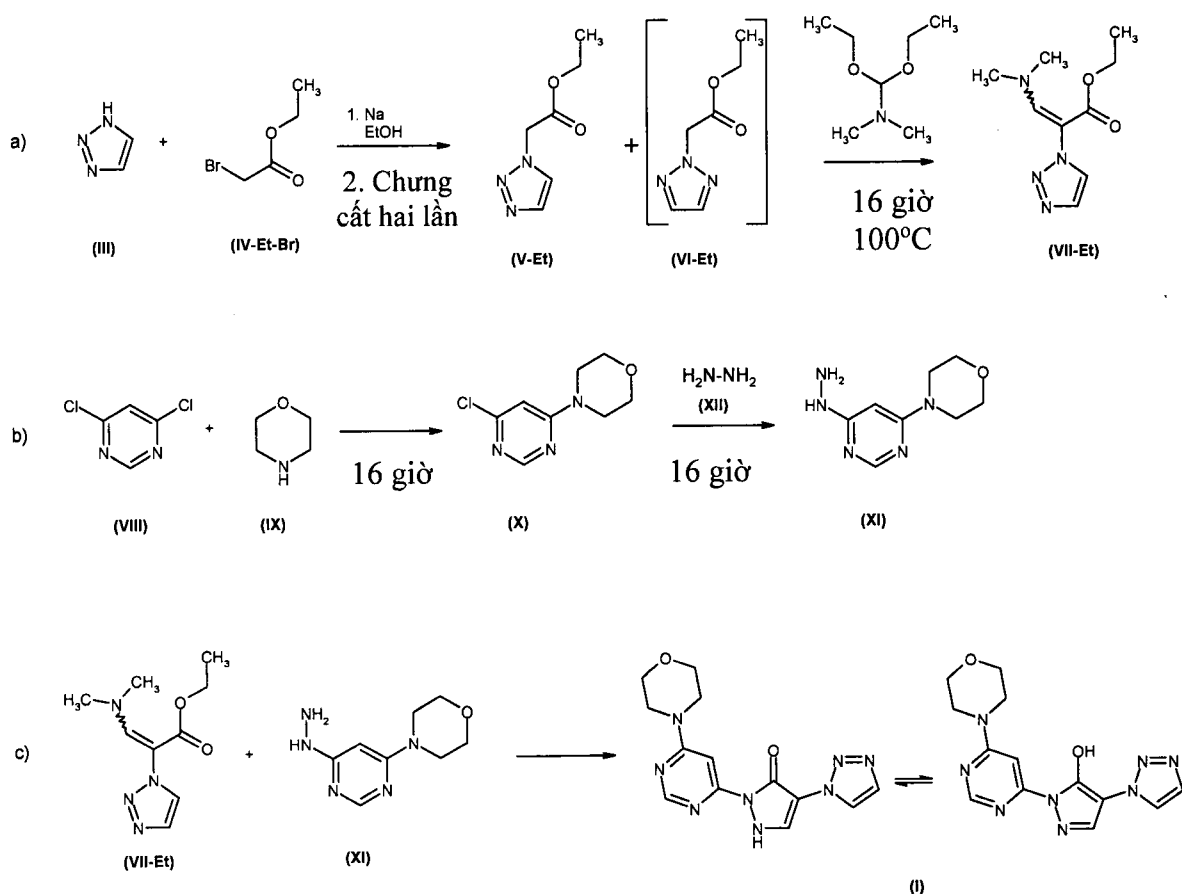
Hợp chất natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat tương ứng với công thức (II):



Các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất có công thức (II) tác động ở dạng chất ức chế HIF-prolyl-4-hydroxylaza và do cơ chế tác động đặc biệt này, sau khi dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa sẽ ảnh hưởng in vivo đến các gen đích HIF, ví dụ erythropoetin, và sau đó phát sinh các quá trình sinh học, ví dụ quá trình tạo hồng cầu.

Tài liệu WO2008/067871 mô tả quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) từ 1,2,3-triazol (III), etyl bromaxetat (IV-Et-Br), 4,6-diclopyrimidin (VIII), morpholin (IX) và hydrazin (XII). Quy mô của quy trình là nhỏ, các tác nhân phản ứng chỉ tính bằng gam:

Sơ đồ 1



Quy trình tổng hợp này có thể được chia thành ba phần:

a) Điều chế hợp chất có công thức (VII-Et) từ 1,2,3-triazol (III) và etyl bromaxetat (IV-Et-Br) có chuyển hóa qua hợp chất có công thức (V-Et).

b) Điều chế hợp chất có công thức (XI) từ 4,6-diclopyrimidin (VIII), morpholin (IX) và hydrazin (XII).

c) Điều chế hợp chất có công thức (I) bằng cách cho các hợp chất có công thức (VII-Et) phản ứng với các hợp chất có công thức (XI).

Bước a)

Để tiến hành trên quy mô công nghiệp và sản xuất ra sản phẩm với lượng tương đối lớn, tính bằng kg, quy trình điều chế được mô tả trong tài liệu WO2008/067871 là thích hợp chỉ ở một mức độ nhất định. Theo quy trình này, khi alkyl hóa 1,2,3-triazol (III) bằng etyl bromaxetat (IV-Et-Br) và natri etoxit trong etanol, tạo ra chất đồng phân của hợp chất có công thức (VI-Et) với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 30 đến 40%, ngoài việc tạo ra hợp chất có công thức (V-Et) mong muốn. Do đó, phải tách hợp chất có công thức (V-Et) mong muốn ra khỏi chất đồng phân của hợp chất có công thức (VI-Et) cách chưng cất chân không. Tính chọn lọc thấp này đầu tiên là dẫn đến tổng hiệu quả thấp (50%), và thứ hai là với quy mô công nghiệp thì phát sinh vấn đề an toàn khi mà việc chưng cất được thực hiện ở mức chân không cao và gần điểm phân hủy của các hợp chất có công thức (V-Et) và các hợp chất có công thức (VI-Et). Thời gian phản ứng của quá trình alkyl hóa là 2 ngày, khoảng thời gian này là rất dài khi xét theo khía cạnh kỹ thuật vì khi đó các máy móc kỹ thuật đắt đỏ không làm được việc khác và giá thành cho quá trình điều chế là cao. Thời gian phản ứng cần phải là 16 giờ cho việc điều chế etyl 3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Et). Đạt được hiệu suất chỉ 50% qua hai giai đoạn. Việc tinh chế hợp chất có công thức (VII-Et) có thể được thực hiện bằng cách tiến hành sắc ký như được mô tả trong tài liệu WO2008/067871 hoặc bằng cách khuấy trộn với diethyl ete như được mô tả trong tài liệu DE 102008020113. Việc phải tiến hành sắc ký dẫn đến chi phí là rất cao cho máy móc khi áp dụng ở quy mô công nghiệp, quy mô công nghiệp luôn đòi hỏi chi phí bổ sung đáng kể, và việc khuấy trộn với diethyl ete được cho là làm giảm thêm hiệu suất. Một cách tổng thể, tính chọn lọc thấp của quá trình alkyl hóa 1,2,3-triazol (III) bằng etyl bromaxetat (IV-Et-Br) là điểm yếu cơ bản của quy trình này và góp phần đáng kể làm giảm hiệu suất xuống thấp hơn 50%.

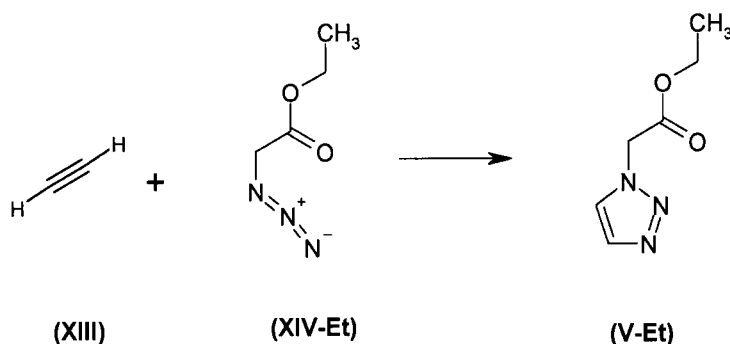
Đã biết rằng quá trình alkyl hóa 1,2,3-triazol (III) thường chỉ có tính chọn lọc thấp đối với sản phẩm được thể ở vị trí 1. Theo tài liệu H. Gold, Liebigs Annalen der Chemie (1965) 205 ff, 1,2,3-triazol (III) có thể được alkyl hóa bằng alkyl halogenua, nhưng tính chọn lọc thấp. Về sản phẩm của quá trình này, thường tỷ lệ triazol được thể ở vị trí 1 trên triazol được thể ở vị trí 2 nằm trong khoảng từ khoảng 3:2 đến lớn nhất là 4:1. Đối với quá trình alkyl hóa 1,2,3-triazol (III) bằng etyl bromaxetat (IV-Et-Br) với sự có mặt của natri metoxit, tỷ lệ là 3:2 (Các ví dụ 10 và 11 trong tài liệu H. Gold). Do các đương lượng của các nguyên tử nitơ trong 1,2,3-triazol (III) là xấp xỉ nhau, được tin rằng tỷ lệ sẽ là 2:1 (tỷ lệ chất đồng phân N ở vị trí số 1 trên chất đồng phân N ở vị trí 2), và điều này phù hợp cao với các giá trị xác định bằng thực nghiệm. Theo quy trình nêu trong tài liệu H. Gold, thu được tỷ phần cao mong muốn của chất đồng phân N ở vị trí 1 khi alkyl hóa 1,2,3-triazol (III) bằng cách sử dụng propyl bromua và alyl bromua với lượng dư triazol. Tuy nhiên, các quá trình chuyển hóa là rất không hoàn toàn, hiệu suất là thấp và thời gian phản ứng là rất dài.

Tương tự, các tài liệu WO2006/114706, WO2006/123242 và US 20050154024 mô tả quy trình alkyl hóa 1,2,3-triazol (III) bằng etyl bromaxetat (IV-Et-Br). Tuy nhiên, tuy nhiên tính chọn lọc là rất thấp, chỉ 5:6 (tỷ lệ chất đồng phân N ở vị trí 1 trên chất đồng phân N ở vị trí 2) khi chọn sử dụng kali cacbonat trong etanol. Quy trình phản ứng như vậy sử dụng natri cacbonat làm bazơ trong axeton làm dung môi cũng được mô tả trong tài liệu M. Kume, J. Antibiot. 46 (1993) 177. Sau thời gian phản ứng 5 ngày ở 30°C và tinh chế bằng sắc ký, thu được 65% hợp chất có công thức (V-Et) và 26% hợp chất có công thức (VI-Et), tương ứng với tỷ lệ các chất đồng phân là 2,5:1.

Theo cách khác, cũng có thể điều chế etyl 1H-1,2,3-triazol-1-yl-axetat (V-Et) bằng cách tạo hợp chất vòng [3+2] sử dụng axetylen (XIII) và etyl 2-azidoaxetat (XIV-Et), trong đó chỉ có đồng phân vị trí mong muốn của hợp chất có công thức (V-Et) là được tạo ra. Tuy nhiên, hiệu suất của phản ứng lại chỉ 11% theo tài liệu L. Fisera and D. Pavlovic, Collection of Czech. Chem. Commun. 49 (1984) 1990. Hiệu suất 74% được công bố trong tài liệu B. Rickborn, Organic Reactions 52 (1998). Axetylen (XIII) và cụ thể là etyl 2-azidoaxetat (XIV-Et) là hợp chất có năng lượng rất cao. Các azit hữu cơ bị phân hủy do sự thoát nitơ khi cấp chỉ một lượng năng lượng nhỏ, ví dụ đập

gỗ vào hoặc tăng áp suất hoặc nhiệt độ. Chúng có thể bị phân hủy mạnh khi chịu tác động như vậy. Do đó, yêu cầu về mặt an toàn là cao hơn đáng kể đối với phản ứng giữa axetylen (XIII) và etyl 2-azidoacetat (XIV-Et) trên quy mô công nghiệp trong môi trường áp suất cao và đòi hỏi có các nôi hấp thích hợp. Chỉ có rất ít những nhà máy công nghiệp là đáp ứng được những yêu cầu này.

Sơ đồ 2

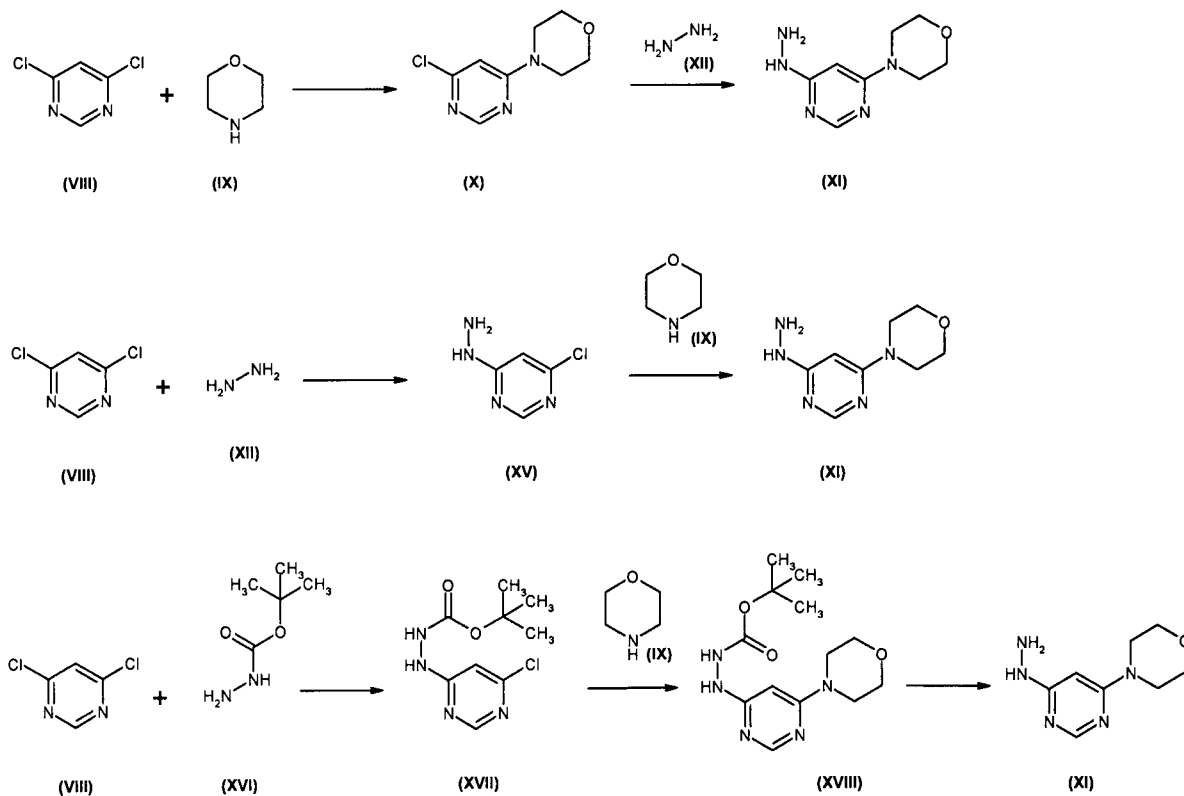


Bước b)

Quy trình điều chế 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) từ 4,6-diclopyrimidin (VIII), morpholin (IX) và 10 đương lượng mol hydrazin hydrat (hydrat có công thức XII) được mô tả trong tài liệu WO2008/067871 có hiệu suất 58% qua hai giai đoạn sau khoảng thời gian phản ứng của mỗi giai đoạn là 16 giờ. Vì hiệu suất thấp và thời gian phản ứng dài nên quy trình này không đáp ứng được những yêu cầu khi triển khai trên quy mô công nghiệp. Việc sử dụng một lượng dư lớn hydrazin hydrat (hydrat XII) là 10 đương lượng mol, hợp chất này có độc tính và đã thấy rằng gây ra bệnh ung thư ở những động vật thử nghiệm, là không thích hợp khi thực hiện trên quy mô công nghiệp vì nó đòi hỏi quá trình xử lý nước thải phức tạp và sản phẩm bị nhiễm hàm lượng hydrazin là trên 100 ppm. Phương pháp tổng hợp 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) này được chọn trong tài liệu WO2004/046120, mặc dù những thông tin chi tiết về quá trình tổng hợp này không được đưa ra. Tương tự, quy trình tổng hợp này được sử dụng trong tài liệu WO2003/101442, nhưng dùng 3 đương lượng mol hydrazin hydrat (hydrat XII) để phản ứng ở bước phản ứng thứ hai, đồng thời gia nhiệt bằng vi sóng ở 120°C . Hợp chất có công thức (XI) được tinh thể bằng phương pháp sắc ký điều chế. Hiện nay, việc gia nhiệt bằng vi sóng không thực được ở quy mô công

ngành, và việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký có lẽ sẽ làm tăng phí tổn khi áp dụng ở quy mô công nghiệp.

Sơ đồ 3



Tài liệu EP 121341 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức (XI) bằng cách cho hợp chất có công thức (XV) phản ứng với 2 đương lượng mol morpholin (IX) trong nước trong 16 giờ có gia nhiệt hồi lưu, sau đó chiết hợp chất có công thức (XI) bằng clorofom và tách bằng cách làm bay hơi dịch chiết. Việc chiết bằng clorofom và cả việc tách sản phẩm bằng cách làm bay hơi dịch chiết có mức độ thích hợp rất thấp khi thực hiện ở quy mô công nghiệp vì nghi ngờ rằng clorofom gây ra bệnh ung thư.

Tương tự, tài liệu Postovskii, Smirnova and Kirov, Polytech. Inst., Sverdlovsk, Doklady Akademii Nauk SSSR (1966), 166(5), 1136-9 mô tả quy trình hai giai đoạn để điều chế hợp chất có công thức (XI) qua hợp chất trung gian có công thức (XV). Tuy nhiên, hiệu suất là không chấp nhận được vì thấp hơn 50% qua hai giai đoạn.

Những nghiên cứu về tính an toàn của hợp chất có công thức (XV) đã cho thấy rằng hợp chất này rất giàu năng lượng và có thể bị bốc cháy nhanh phát ra các chất rắn dạng bụi. Khả năng bốc cháy nhanh này đặt ra vấn đề về an toàn khi xử lý vật liệu này,

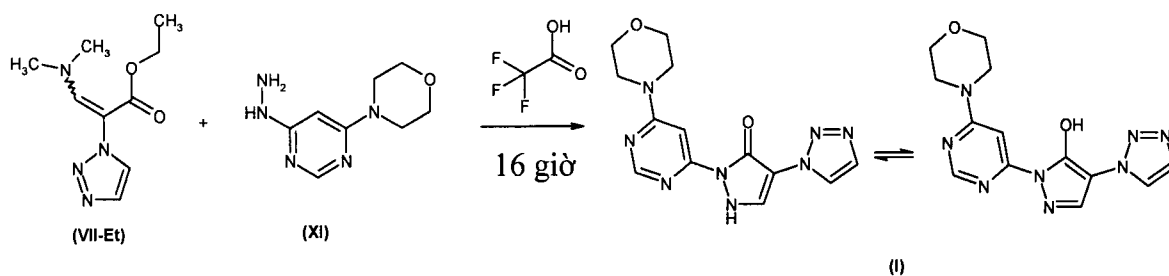
đặc biệt là ở quy mô công nghiệp, và đòi hỏi các biện pháp bổ sung để đảm bảo an toàn kỹ thuật nếu vật liệu này sẽ được xử lý ở dạng khô trong các thùng có những bộ phận bên trong không cố định, ví dụ các thiết bị làm khô có khuấy cơ khí, vì khi xảy ra ma sát, ví dụ khi cánh khuấy tiếp xúc với thành, nhiệt độ có thể tăng lên đến mức đủ khởi tạo quá trình bốc cháy nhanh nêu trên. Nhưng các thiết bị như vậy lại là những thiết bị ưu tiên dùng cho điều chế trên quy mô công nghiệp vì chúng cho phép xử lý những lượng tương đối lớn của sản phẩm khô cho đến công đoạn đóng gói mà con người không cần phải tiếp xúc với sản phẩm.

Tài liệu WO2003/101442 mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức (XI) bằng cách cho hợp chất có công thức (VIII) phản ứng với tert-butyl carbazat (XVI) ở 120°C có gia nhiệt bằng vi sóng để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (XVII). Cho hợp chất có công thức (XVII) phản ứng với morpholin (IX) để tạo ra hợp chất trung gian khác có công thức (XVIII), sau đó thu được hợp chất có công thức (XI) từ hợp chất này với tổng hiệu suất là 50% bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ và thực hiện sắc ký điều chế. Cũng như trên, cả việc gia nhiệt bằng vi sóng và tinh chế bằng sắc ký là vấn đề khi thực hiện quy trình này trên quy mô công nghiệp.

Bước c)

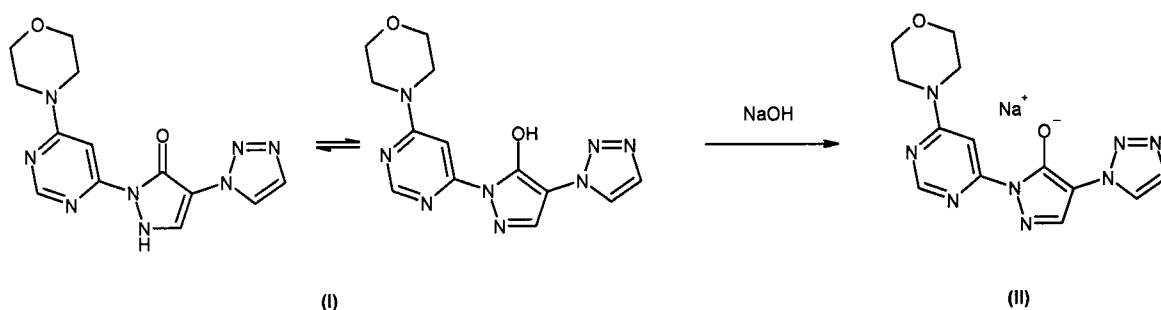
Hiệu suất đạt 61% sau khoảng thời gian phản ứng 16 giờ trong etyl axetat sôi và với sự có mặt của axit trifloaxetic, như được mô tả trong tài liệu WO2008/067871 để điều chế hợp chất có công thức (I) từ các hợp chất có công thức (VII-Et) và các hợp chất có công thức (XI), là không thỏa đáng đối với một quy trình công nghiệp. Ngoài ra, sản phẩm được tách từ etyl axetat chứa các muối của axit trifloaxetic và do đó không đáp ứng được những yêu cầu về mức tinh khiết khi dùng làm hoạt chất trong lĩnh vực dược.

Sơ đồ 4



Cho đến nay chưa thấy có đề cập nào về quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (II). Vì hợp chất có công thức (II) là muối natri của hợp chất có công thức (I), nên cần phải điều chế được hợp chất có công thức (II) bằng cách cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với muối natri bazơ, ví dụ natri hydroxit:

Sơ đồ 5



WO/2005/044785 đề cập đến các chất đối kháng và/hoặc các chất chủ vận đảo của thụ thể cannabinoit-1 (CB1). Các hợp chất này là hữu dụng trong điều trị, phòng và kìm hãm bệnh do trung gian là thụ thể CB1.

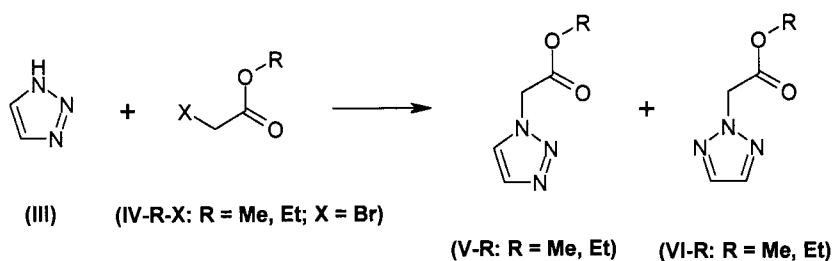
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức (II), quy trình này đặc biệt thích hợp cho việc sản xuất sản phẩm với lượng tương đối lớn, đồng thời hiệu suất cao và mức tinh khiết cao.

Bước a) Đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng quá trình alkyl hóa 1,2,3-triazol (III) bằng alkyl bromaxetat (IV-R-Br; R = metyl (Me), etyl (Et)) sử dụng etyldiisoprylamin làm bazơ có tính chọn lọc $\geq 6:1$ đối với alkyl 1H-1,2,3-triazol-1-

ylaxetat mong muốn (V-R; R = metyl (Me), etyl (Et)) trên alkyl 2H-1,2,3-triazol-2-ylaxetat (VI-R; R = metyl (Me), etyl (Et)), mà không cần dùng lượng dư lớn tác nhân alkyl hóa và mức chuyển hóa vẫn không thấp. Mức chọn lọc này là cao hơn đáng kể những mức chọn lọc đã biết cho đến nay trong alkyl hóa 1,2,3-triazol (III). Cụ thể là, mức chọn lọc cao của quá trình alkyl hóa có thể cũng làm cho tổng hiệu suất cao lên trên cơ sở 1,2,3-triazol (III) trong điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất có công thức (II). Nói chung, phản ứng này được thực hiện các dung môi trơ phản ứng.

Sơ đồ 6



Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện với việc sử dụng metyl bromaxetat (IV-Me-Br) hoặc etyl bromaxetat (IV-Et-Br), tốt hơn nữa nếu sử dụng metyl bromaxetat (IV-Me-Br). Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện với alkyl axetat của rượu mạch ngắn (từ C-1 đến C-4) làm dung môi, tốt hơn nữa nếu thực hiện với etyl axetat làm dung môi. Tốt hơn nếu sử dụng alkyl bromaxetat (IV-R-Br) với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,9 đến 1,8 đương lượng mol, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ khoảng 1,1 đến 1,3 đương lượng mol, tính theo 1,2,3-triazol (III). Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 80°C, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 50°C, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 35 đến 45°C. Tốt hơn nếu sử dụng etyldiisopropylamin với lượng nằm trong khoảng từ 1,2 đến 3 đương lượng mol, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 1,8 đến 2,2 đương lượng mol. Tốt hơn nếu đưa alkyl bromaxetat (IV-R-Br) vào trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 16 giờ hỗn hợp 1,2,3-triazol (III) và etyldiisopropylamin được khuấy trong dung môi; tốt hơn nếu việc bổ sung này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 40°C. Sau khi bổ sung alkyl bromaxetat (IV-R-Br), tốt hơn nếu hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 50°C trong khoảng thời gian từ 2 đến

24 giờ; tốt hơn nữa nếu hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 45°C trong khoảng thời gian từ 4 đến 10 giờ.

Theo một phương án của quy trình này, tốt hơn nếu sử dụng etyldiisopropylamin với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5 đương lượng mol hoặc tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3 đương lượng mol với sự có mặt của hydrocacbonat làm bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng mol.

Có thể loại bỏ các muối được tạo ra trong phản ứng ra khỏi sản phẩm bằng cách lọc hoặc hòa tan trong nước. Tốt hơn nếu thực hiện lọc các muối này ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng thiết bị lọc. Tốt hơn nữa nếu việc lọc được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 25°C.

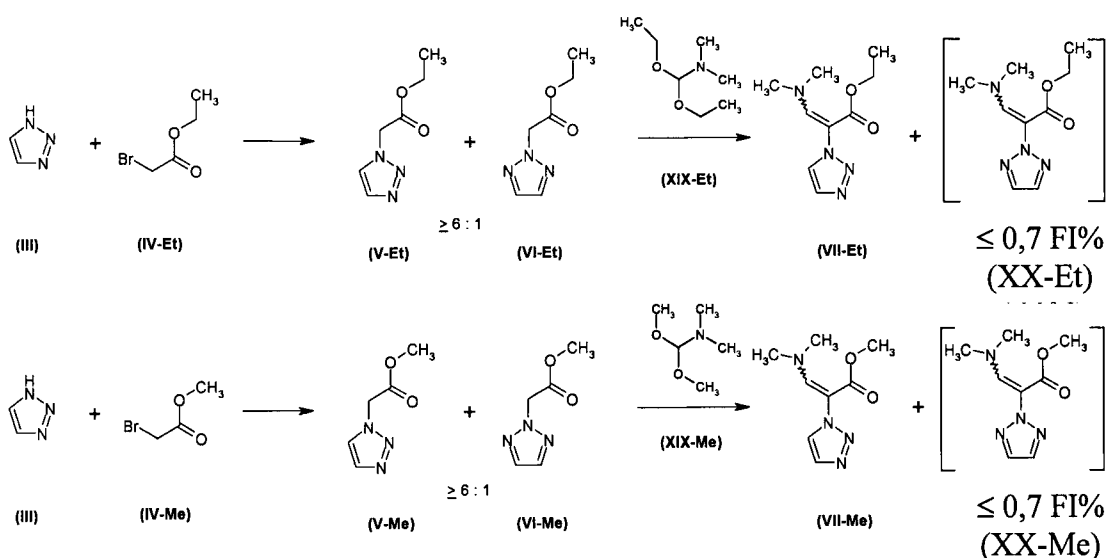
Có thể cô đặc dung dịch hỗn hợp sản phẩm nêu trên bằng cách chưng cất và, ví dụ, sau đó tinh chế bằng cách thực hiện kết tinh. Theo cách khác và tốt hơn nếu dung dịch hỗn hợp sản phẩm là các hợp chất có công thức (V-R) và các hợp chất có công thức (VI-R) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm cho phản ứng tạo hợp chất có công thức (VII-R). Tốt hơn nữa nếu một phần của dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất trước khi chuyển hóa thành hợp chất có công thức (VII-R).

Ngoài ra, đã thấy rằng trong quá trình alkyl hóa 1,2,3-triazol (III) bằng alkyl bromaxetat (IV-R-Br; R = metyl (Me), etyl (Et)), có thể đạt được tính chọn lọc cao là $\geq 6:1$ ngay cả khi sử dụng natri hydrocacbonat với lượng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3 đương lượng trong axetonitril. Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 90°C, tốt hơn nữa nếu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C, và trong thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 16 đến 48 giờ, tốt hơn nữa nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 20 đến 30 giờ.

Đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng có thể thu được các hợp chất có công thức (VII-Me) và các hợp chất có công thức (VII-Et) với lượng tương đối lớn và chất lượng sản phẩm tương đối cao theo một quy trình đơn giản là cho dung dịch sản phẩm thô từ quá trình điều chế các hợp chất có công thức (V-Me) và các hợp chất có công thức (VI-Me) hoặc các hợp chất có công thức (V-Et) và các hợp chất có công thức (VI-Et), chúng có mặt với tỷ lệ hợp chất này trên hợp chất kia ít nhất là 6:1, với

dimethylformamit dimetyl axetal (XIX-Me) hoặc dimethylformamit dietyl axetal (XIX-Et) trong dung môi trơ phản ứng thứ nhất ở nhiệt độ cao. Sau đó, sản phẩm từ hợp chất có công thức (VII-Me) hoặc hợp chất có công thức (VII-Et) được kết tinh bằng cách làm lạnh dung dịch hoặc bằng cách chưng cất dung môi ra và bổ sung dung môi thứ hai. Trước khi kết tinh, có thể bổ sung dung môi thứ ba, dung dịch được lọc và dung môi được chưng cất ra.

Sơ đồ 7



Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện bằng cách cho dung dịch sản phẩm thô từ quá trình điều chế các hợp chất có công thức (V-Me) và các hợp chất có công thức (VI-Me), những hợp chất này có tỷ lệ hợp chất này trên hợp chất kia ít nhất là 6:1, với dimethylformamit dimetyl axetal (XIX-Me).

Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện trong dung môi trơ phản ứng thứ nhất. Tốt hơn nữa nếu phản ứng được thực hiện trong alkyl axetat hoặc rượu alkylic, trong đó alkyl là metyl, etyl, 1-propyl, 1-butyl, 2-propyl, 2-butyl. Theo cách khác, có thể sử dụng dimethylformamit dimetyl axetal (XIX-Me) hoặc dimethylformamit dietyl axetal (XIX-Et) làm dung môi và tác nhân phản ứng.

Trên cơ sở lượng 1,2,3-triazol (III) được sử dụng trong quá trình alkyl hóa, xác định lượng dimethylformamit dimetyl axetal (XIX-Me) hoặc dimethylformamit dietyl axetal (XIX-Et) là nằm trong khoảng từ 0,9 đến 4,0 đương lượng mol. Tốt hơn nếu sử dụng dimethylformamit dimetyl axetal (XIX-Me) hoặc dimethylformamit dietyl axetal

(XIX-Et) với lượng nằm trong khoảng từ 1,1 đến 3,0 đương lượng mol, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 1,2 đến 2,0 đương lượng mol.

Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 120°C. Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 90°C. Tốt hơn nếu hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian từ khoảng 0,5 đến 8 giờ ở nhiệt độ phản ứng. Tốt hơn nữa nếu hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian từ 1 đến 6 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 90°C. Tốt hơn nữa nếu hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian từ 2 đến 4 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 90°C.

Tốt hơn nếu những bọt khí ở dưới được tạo ra trong phản ứng được chung cất ra.

Sau phản ứng, tốt hơn nếu cho dung môi thứ ba như axeton, etyl axetat hoặc tetrahydrofuran vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch được lọc để loại bỏ các tạp chất rắn được tạo ra trong phản ứng. Tốt hơn nữa nếu việc lọc được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 80°C.

Tốt hơn nếu các hợp chất có công thức (VII-Me) và các hợp chất có công thức (VII-Et) được kết tinh từ hỗn hợp phản ứng đã được lọc từ trước bằng cách làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 25°C và sau đó các tinh thể được tách ra bằng cách lọc. Tốt hơn nếu việc kết tinh được thực hiện từ dung môi thứ hai như isopropanol, etyl axetat, axeton hoặc metyl tert-butyl ete hoặc hỗn hợp phù hợp của các dung môi này. Tốt hơn nữa nếu việc kết tinh được thực hiện từ isopropanol. Nếu việc kết tinh được thực hiện trong dung môi khác dung môi được sử dụng trong phản ứng, thì tốt hơn nếu việc thay thế dung môi được thực hiện bằng cách chưng cất.

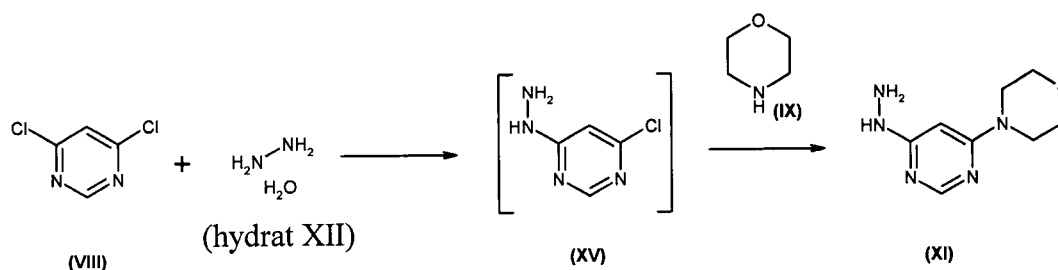
Chất lượng của các hợp chất được điều chế theo cách này là đủ cao để có thể sử dụng chúng mà không cần tinh chế bằng sắc ký trong quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất có công thức (II). Cụ thể là, chất lượng này được đặc trưng bởi hàm lượng thấp của tạp chất là chất đồng phân của hợp chất có công thức (XX-Me) hoặc hợp chất có công thức (XX-Et). Việc đạt được hàm lượng rất thấp tạp chất là chất đồng phân của hợp chất có công thức (XX-Me) hoặc hợp chất có công thức (XX-Et)

với quy trình đơn giản không có các bước tinh chế đa công đoạn là yếu tố quyết định việc có thể có được chất lượng của hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất có công thức (II) ở mức được yêu cầu khi dùng làm hoạt chất được ngay cả khi sản xuất với khối lượng lớn mà không cần các công đoạn tinh chế phức tạp về mặt kỹ thuật.

Bước b)

Ngoài ra, đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng có thể điều chế được hợp chất có công thức (XI) với lượng tương đối lớn bằng một quy trình đơn giản, với chất lượng cao và không cần những bước tinh chế bổ sung, ví dụ sắc ký, từ 4,6-diclopyrimidin (VIII), morpholin (IX) và hydrazin hydrat (hydrat XII) với chỉ ≤ 2 đương lượng mol (tính theo 4,6-diclopyrimidin (VIII)) khi mà trong giai đoạn đầu tiên, cho 4,6-diclopyrimidin (VIII) đầu tiên phản ứng với hydrazin hydrat (hydrat XII) trong dung môi, tùy ý, với sự có mặt của một bazơ phụ trợ, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được, không cần tách hợp chất có công thức (XV) được tạo ra, trong giai đoạn phản ứng thứ hai sau khi bổ sung morpholin (IX) và một bazơ phụ trợ bổ sung, và sau đó tách hợp chất có công thức (XI) bằng cách kết tinh. Theo cách này, có thể tránh không phải xử lý hợp chất có công thức (XV) ở dạng khô có khả năng bốc cháy nhanh và không phải dùng hydrazin hydrat (hydrat XII) với lượng dư lớn, hợp chất này có độc tính và đã thấy là gây ra bệnh ung thư cho các động vật thử nghiệm.

Sơ đồ 8



Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện trong nước hoặc rượu alkylic, trong đó alkyl là metyl, etyl, 1-propyl, 1-butyl, 2-propyl, 2-butyl, hoặc hỗn hợp của các dung môi này. Tốt hơn nữa nếu phản ứng được thực hiện trong nước. Tốt hơn nữa nếu sử dụng nước với lượng nằm trong khoảng từ 2,4 đến 3,8kg trên 1kg 4,6-diclopyrimidin (VIII).

Trên cơ sở 1 đương lượng 4,6-diclopyrimidin (VIII), tốt hơn nếu sử dụng hydrazin hydrat (hydrat XII) với lượng nằm trong khoảng từ 0,9 đến 2,0 đương lượng mol trong giai đoạn thứ nhất của quy trình này. Tốt hơn nếu sử dụng hydrazin hydrat (hydrat XII) với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng mol và triethylamin hoặc etyldiisopropylamin với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng mol làm bazơ phụ trợ; tốt hơn nữa nếu sử dụng hydrazin hydrat (hydrat XII) với lượng nằm trong khoảng từ 1,1 đến 1,3 đương lượng mol và triethylamin với lượng nằm trong khoảng từ 1,1 đến 1,3 đương lượng mol làm bazơ phụ trợ, trên cơ sở 1 đương lượng 4,6-diclopyrimidin (VIII).

Tốt hơn nếu việc đưa hydrazin hydrat (hydrat XII) vào 4,6-diclopyrimidin (VIII) trong dung môi và bazơ phụ trợ bất kỳ được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 25°C, tốt hơn nếu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 20°C. Theo một phương án của quy trình này, việc đưa triethylamin hoặc etyldiisopropylamin vào 4,6-diclopyrimidin (VIII) trong dung môi và hydrazin hydrat (hydrat XII) được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 25°C, và tốt hơn nếu việc đưa triethylamin vào được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 20°C.

Trong quy trình này, tốt hơn nếu hỗn hợp phản ứng trong giai đoạn thứ nhất được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 30°C, tốt hơn nữa nếu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C. Tốt hơn nếu thời gian phản ứng trong giai đoạn thứ nhất nằm trong khoảng từ 2 đến 24 giờ, tốt hơn nữa nếu hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong khoảng thời gian từ 8 đến 16 giờ.

Tốt hơn nếu 4-clo-6-hydrazinopyrimidin (XV) được tạo ra không được tách. Tốt hơn nếu dung dịch hoặc huyền phù 4-clo-6-hydrazinopyrimidin (XV) thu được được chuyển hóa trực tiếp thành 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) bằng cách bổ sung morpholin (IX).

Trong giai đoạn thứ hai, tốt hơn nếu cho morpholin (IX) với lượng nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,5 đương lượng mol, tính theo 4,6-diclopyrimidin (VIII) được sử dụng, vào hỗn hợp phản ứng từ giai đoạn thứ nhất. Tốt hơn nếu cho morpholin (IX)

với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,3 đương lượng mol, tính theo 4,6-diclopypyrimidin (VIII), vào hỗn hợp phản ứng.

Tốt hơn nếu sử dụng bazơ phụ trợ vô cơ bổ sung, ví dụ natri hydrocacbonat, kali hydrocacbonat, natri hydroxit hoặc kali hydroxit, trong phản ứng với morpholin (IX) trong giai đoạn thứ hai. Tốt hơn nếu sử dụng natri hydrocacbonat với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng mol, tốt hơn nữa nếu sử dụng natri hydrocacbonat với lượng nằm trong khoảng từ 1,1 đến 1,3 đương lượng mol.

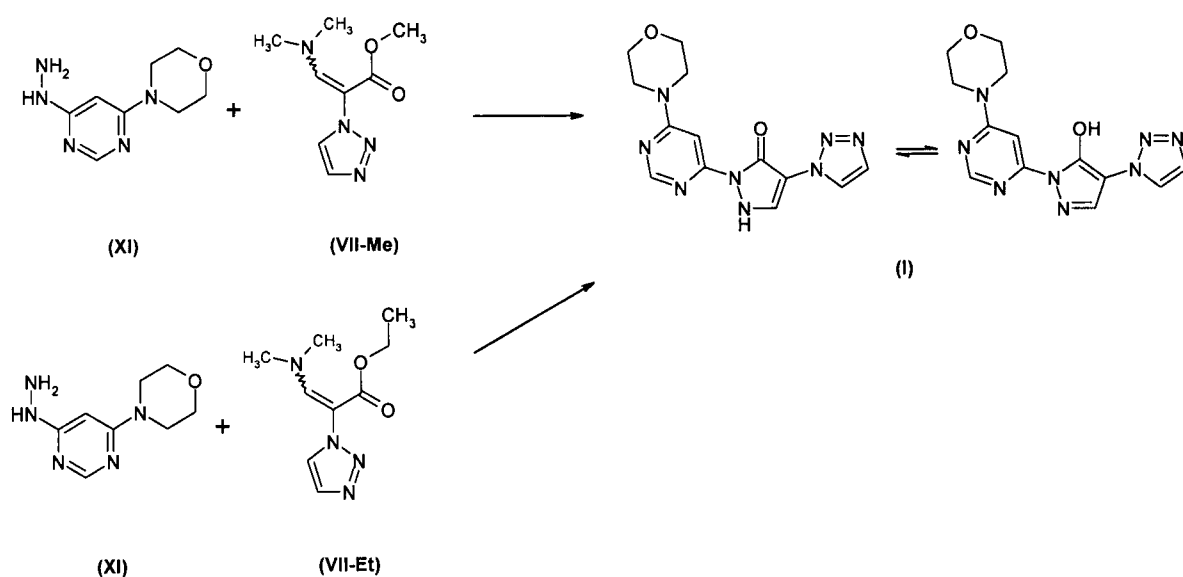
Để thu được 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI), tốt hơn nếu hỗn hợp phản ứng chứa morpholin (IX) thu được từ giai đoạn thứ hai được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 110°C và tốt hơn nữa nếu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 95°C. Tốt hơn nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 4 đến 24 giờ. Tốt hơn nữa nếu hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 95°C trong khoảng thời gian từ 6 đến 10 giờ.

Tốt hơn nếu 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) được tách ra sau quá trình phản ứng bằng cách kết tinh hoặc lọc. Tốt hơn nếu việc lọc được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 25°C. Tốt hơn nếu hợp chất có công thức (XI) thu được được rửa bằng nước.

Bước c)

Ngoài ra, đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng có thể điều chế được hợp chất có công thức (I) với lượng tương đối lớn và hiệu suất cao và chất lượng rất cao bằng quy trình đơn giản có thể được thực hiện trên quy mô công nghiệp.

Sơ đồ 9



Cho mục đích này, tốt hơn nếu phản ứng giữa 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) và một trong số các hợp chất có công thức (VII-Me) và các hợp chất có công thức (VII-Et) xảy ra với sự có mặt của một axit và trong dung môi trơ phản ứng. Tốt hơn nếu phản ứng giữa 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) và methyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Me) xảy ra với sự có mặt của axit và trong dung môi trơ phản ứng.

Về dung môi, tốt hơn nếu sử dụng alkyl este của axit formic, axit axetic hoặc axit propionic, rượu alkylic hoặc alkyl xyanua, trong đó alkyl là metyl, etyl, 1-propyl, 1-butyl, 2-propyl, 2-butyl, hoặc hỗn hợp thích hợp của các dung môi này. Tốt hơn nếu sử dụng etyl axetat, n-butyl axetat hoặc n-butyronitril làm dung môi.

Tốt hơn nếu sử dụng axit trifloaxetic. Tốt hơn nếu sử dụng axit trifloaxetic với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1,0 đương lượng mol, tính theo 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI). Tốt hơn nữa nếu sử dụng axit trifloaxetic với lượng nằm trong khoảng từ 0,4 đến 0,6 đương lượng mol, tính theo 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI).

Tốt hơn nếu sử dụng các hợp chất có công thức (VII-Me) và các hợp chất có công thức (VII-Et) với lượng nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,5 đương lượng mol, tính theo 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI). Tốt hơn nữa nếu các hợp chất có

công thức (VII-Me) và các hợp chất có công thức (VII-Et) được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,2 đương lượng mol, tính theo 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI).

Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 140°C. Tốt hơn nữa nếu phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 120°C.

Tốt hơn nếu thời gian phản ứng trong ethyl axetat nằm trong khoảng từ 20 đến 30 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 90°C và tốt hơn nếu thời gian phản ứng trong n-butyl axetat hoặc n-butyronitril nằm trong khoảng từ 5 đến 10 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110 đến 120°C.

Để tách hợp chất có công thức (I) ở dạng sản phẩm thô, tốt hơn nếu hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 25°C và lọc. Tốt hơn nữa nếu việc lọc được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C.

Tốt hơn nếu hợp chất có công thức (I) ở dạng sản phẩm thô thu được được trộn với nước và axit để tinh chế và hỗn hợp thu được lại được lọc. Tốt hơn nếu việc tinh chế sử dụng nước và axit được thực hiện ở độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 5,5. Tốt hơn nữa nếu việc tinh chế sử dụng nước và axit axetic được thực hiện ở độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 5,5.

Tốt hơn nếu sản phẩm hợp chất có công thức (I) đã tách ra bằng cách lọc được được làm khô bằng áp suất thấp.

Theo một phương án của quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), hỗn hợp phản ứng gồm có các hợp chất có công thức (VII-Me) hoặc các hợp chất có công thức (VII-Et) và 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) và cả axit trifloaxetic trong dung môi, sau thời gian phản ứng thứ nhất ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 120°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 70 đến 90°C, được trộn với bazơ. Theo phương án này của quy trình, tốt hơn nếu sử dụng axit trifloaxetic với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng mol, tính theo 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-

yl)morpholin (XI). Tốt hơn nếu thời gian phản ứng thứ nhất trước khi bổ sung bazơ nằm trong khoảng từ 2 đến 5 giờ. Tốt hơn nếu sử dụng etyl axetat làm dung môi.

Theo phương án này của quy trình, tốt hơn nếu sử dụng amin bậc bốn làm bazơ. Tốt hơn nữa nếu sử dụng triethylamin làm bazơ.

Theo phương án này của quy trình, tốt hơn nếu sử dụng bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3 đương lượng mol, tính theo 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) được sử dụng. Tốt hơn nếu sử dụng bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 1,8 đến 2,7 đương lượng mol, tính theo 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) được sử dụng.

Theo phương án này của quy trình, sau khi bổ sung bazơ, tốt hơn nếu nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 90°C, tốt hơn nữa nếu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 80°C.

Theo phương án này của quy trình, sau khi bổ sung bazơ, tốt hơn nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 đến 12 giờ, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 2 đến 5 giờ.

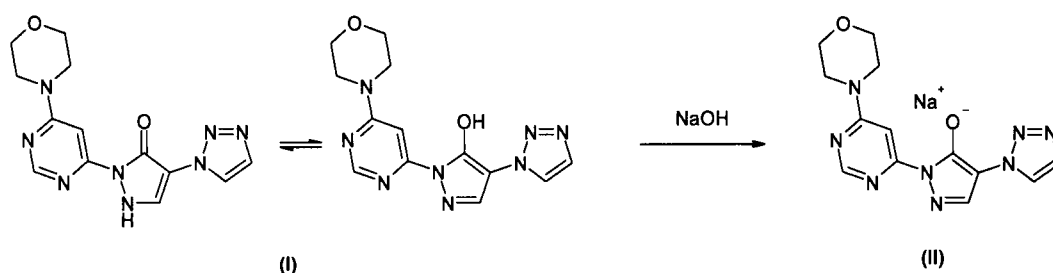
Theo phương án này của quy trình, tốt hơn nếu hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến 25°C và lọc để tách hợp chất có công thức (I) ở dạng sản phẩm thô. Tốt hơn nữa nếu việc lọc được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C.

Tốt hơn nếu hợp chất có công thức (I) ở dạng sản phẩm thô thu được được trộn với nước và axit để tinh chế và hỗn hợp thu được được lọc lại. Tốt hơn nữa nếu việc tinh chế bằng nước và axit được thực hiện ở độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 5,5. Tốt hơn nữa nếu việc tinh chế bằng nước và axit axetic được thực hiện ở độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 5,5.

Tốt hơn nếu sản phẩm hợp chất có công thức (I) đã được tách ra bằng cách lọc được làm khô bằng áp suất thấp.

Đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng có thể điều chế hợp chất có công thức (II) với lượng tương đối lớn và hiệu suất rất cao và chất lượng rất cao từ hợp chất có công thức (I) theo quy trình đơn giản là cho phản ứng với natri hydroxit hoặc dung dịch natri hydroxit trong nước hoặc natri metoxit hoặc natri etoxit hoặc muối natri.

Sơ đồ 10



Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn qua các phương án.

Tốt hơn nếu đầu tiên hợp chất có công thức (I) được hòa tan trong dung môi thích hợp trong giai đoạn thứ nhất bằng cách bổ sung bazơ hữu cơ và lọc để tách các thành phần không tan ra. Cho dung dịch hợp chất có công thức (I) tùy ý có thể đã được lọc, trong giai đoạn thứ hai, phản ứng với natri hydroxit hoặc dung dịch natri hydroxit trong nước hoặc natri metoxit hoặc natri etoxit hoặc muối natri.

Các dung môi thích hợp là các rượu thấp như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, 1-pentanol, hoặc tetrahydrofuran, hoặc axetonitril, hoặc axeton, hoặc toluen, hoặc 1,4-dioxan hoặc các hỗn hợp của các dung môi này, hoặc các hỗn hợp của các dung môi này với nước. Tốt hơn nếu sử dụng metanol, etanol, 2-propanol, tetrahydrofuran hoặc các hỗn hợp của các dung môi này với nước. Tốt hơn nếu sử dụng các hỗn hợp của metanol hoặc etanol với nước có tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 50:1 (thể tích/thể tích), tốt hơn nữa nếu sử dụng các hỗn hợp metanol với nước có tỷ lệ nằm trong khoảng từ 7:3 đến 30:1 (thể tích/thể tích).

Các bazơ hữu cơ thích hợp trong giai đoạn thứ nhất là các amin bậc bốn như triethylamin hoặc diisopropyletylamin. Tốt hơn nếu sử dụng triethylamin. Bazơ hữu cơ được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,9 đến 4 đương lượng mol, tính theo

hợp chất có công thức (I). Tốt hơn nếu bazơ hữu cơ được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1,5 đương lượng mol, tính theo hợp chất có công thức (I). Tốt hơn nữa nếu bazơ hữu cơ được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,2 đương lượng mol, tính theo hợp chất có công thức (I).

Tốt hơn nếu quá trình hòa tan hợp chất có công thức (I) và lọc được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 120°C, tốt hơn nữa nếu quá trình hòa tan hợp chất có công thức (I) và lọc được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 80°C.

Tốt hơn nếu phản ứng với natri hydroxit hoặc dung dịch natri hydroxit trong nước hoặc natri metoxit hoặc natri etoxit hoặc muối natri trong giai đoạn thứ hai được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 120°C, tốt hơn nữa nếu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 70°C, ở áp suất khí quyển. Hợp chất có công thức (II) được tách từ huyền phù thu được bằng cách lọc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến 80°C, tốt hơn nếu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C, ở áp suất khí quyển và sau đó làm khô.

Natri hydroxit và dung dịch natri hydroxit trong nước và natri metoxit và natri etoxit và muối natri được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 2 đương lượng mol, tính theo hợp chất có công thức (I). Tốt hơn nếu natri hydroxit và dung dịch natri hydroxit trong nước và muối natri được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,4 đương lượng mol, tính theo hợp chất có công thức (I).

Các muối natri thích hợp, ví dụ, các muối của axit hữu cơ, ví dụ natri carboxylat như natri axetat hoặc natri xitrat, hoặc các muối vô cơ, ví dụ natri cacbonat, natri hydrocacbonat, natri phosphat, natri hydrophosphat hoặc natri clorua. Tốt hơn nếu sử dụng dung dịch natri hydroxit trong nước hoặc natri metoxit hoặc natri etoxit. Tốt hơn nữa nếu sử dụng dung dịch natri hydroxit trong nước.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-ol (I - dạng enol) hoặc 2-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (I - dạng keto), quy trình này khác biệt ở chỗ

- a) ở bước thứ nhất, cho 1,2,3-triazol (III) phản ứng với methyl bromaxetat (IV-Me-Br) hoặc ethyl bromaxetat (IV-Et-Br) với sự có mặt của ethyldiisopropylamin làm bazơ trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 80°C để thu được các hợp chất có công thức (V-Me) và các hợp chất có công thức (VI-Me) hoặc các hợp chất có công thức (V-Et) và các hợp chất có công thức (VI-Et),
- b) ở bước thứ hai, cho các hợp chất có công thức (V-Me) và các hợp chất có công thức (VI-Me) hoặc các hợp chất có công thức (V-Et) và các hợp chất có công thức (VI-Et), tỷ lệ hợp chất này trên hợp chất kia ít nhất là 6:1, phản ứng với dimethylformamit dimethyl axetal (XIX-Me) hoặc dimethylformamit diethyl axetal (XIX-Et) trong dung môi trơ phản ứng và sau đó được kết tinh bằng cách làm lạnh dung dịch hoặc bằng cách chưng cất dung môi ra và bổ sung dung môi thứ hai vào để thu được methyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Me) hoặc ethyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Et),

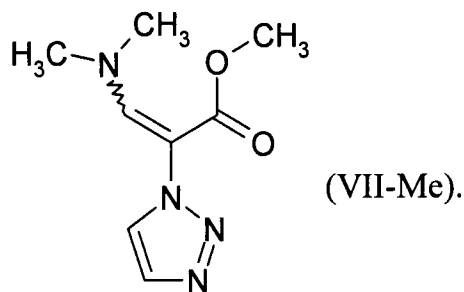
và

- c) ở bước thứ ba, cho methyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Me) hoặc ethyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Et) phản ứng với 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) với sự có mặt của axit trifloaxetic trong dung môi trơ phản ứng và sau đó tách hợp chất có công thức (I).

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế methyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Me) hoặc ethyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Et), khác biệt ở chỗ, cho các hợp chất có công thức (V-Me) và các hợp chất có công thức (VI-Me) hoặc các hợp chất có công thức (V-Et) và các hợp chất có công thức (VI-Et), tỷ lệ hợp chất này trên hợp chất kia ít nhất là 6:1, phản ứng với dimethylformamit dimethyl axetal (XIX-Me) hoặc dimethylformamit diethyl axetal (XIX-Et) trong dung môi trơ phản ứng và sau đó kết tinh bằng cách làm lạnh dung dịch hoặc bằng cách chưng cất dung môi ra và bổ sung dung môi thứ hai, trong đó các hợp chất có công thức (V-Me) và các hợp chất có công thức (VI-Me) hoặc các hợp chất có

công thức (V-Et) và các hợp chất có công thức (VI-Et) được điều chế bằng cách cho 1,2,3-triazol (III) phản ứng với methyl bromaxetat (IV-Me-Br) hoặc ethyl bromaxetat (IV-Et-Br) với sự có mặt của etyldiisopropylamin làm bazơ trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 80°C.

Sáng chế còn đề xuất methyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat có công thức



Có thể thực hiện các bước của quy trình theo sáng chế ở áp suất khí quyển, áp suất cao hơn áp suất khí quyển hoặc áp suất thấp hơn áp suất khí quyển (ví dụ áp suất nằm trong khoảng từ $0,5 \times 10^5 \text{ Pa}$ đến $5 \times 10^5 \text{ Pa}$ (từ 0,5 đến 5 bar). Trừ khi được chỉ ra khác, nói chung, các công đoạn được thực hiện ở áp suất khí quyển.

Dưới đây, sáng chế được mô tả nhờ các ví dụ minh họa. Cần được hiểu rằng các ví dụ này không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Trừ khi được chỉ ra khác, tất cả các lượng ở đây được biểu thị theo phần trăm trọng lượng.

Các chữ viết tắt

% trọng lượng	phần trăm trọng lượng
% diện tích	phần trăm diện tích
% lý thuyết	phần trăm theo lý thuyết
mg	miligam
g	gam
kg	kilogam
l	lít
ml	mililít
GC	sắc ký khí

HPLC	sắc ký lỏng tính năng cao
s	vạch đơn
d	vạch đôi
m	đa vạch
Hz	hec

Phương pháp HPLC thực hiện cho các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất có công thức (II)

Phương pháp pha đảo; Cảm biến: khoảng UV

Thiết bị: Thiết bị sắc ký lỏng tính năng cao có lò cột điều nhiệt, cảm biến UV và hệ thống đánh giá dữ liệu;

Cột kim loại được làm bằng thép không rỉ: dài: 15cm; đường kính trong: 3,0mm; trơ bộ: ví dụ Poroshell 120 EC-C18, 2,7 μ m, hoặc sản phẩm tương đương;

Các chất phản ứng: axit trifloaxetic dùng cho HPLC; axetonitril dùng cho HPLC; etyl 4-hydroxybenzoat, 99%;

Dung dịch thử nghiệm: hòa tan khoảng 25mg mẫu, được cân chính xác, trong nước/axetonitril (1:1 thể tích/thể tích) đến 100,0ml.

Dung dịch chuẩn: hòa tan khoảng 25mg chất tham chiếu, được cân chính xác, trong nước/axetonitril (1:1 thể tích/thể tích) đến 100,0ml.

Dung dịch so sánh: Dung dịch so sánh tương tự với dung dịch chuẩn nhưng có chứa thêm các tạp chất hữu cơ với lượng nhỏ trong giới hạn cho phép.

Điều kiện HPLC: Những điều kiện HPLC là những điều kiện như trong hướng dẫn sử dụng và có thể cải biến để thích ứng với các khả năng kỹ thuật trong sắc ký và các tính chất của cột để đạt được hiệu quả tách tối ưu.

Dung dịch rửa giải: A. axit trifloaxetic với mức đậm đặc 0,2% (hòa tan 2,0ml axit trifloaxetic trong nước đến 1000ml); B. axit trifloaxetic với mức đậm đặc 0,2% trong axetonitril (hòa tan 2,0ml axit trifloaxetic trong axetonitril đến 1000ml); tốc độ dòng: 0,5ml/phút;

Nhiệt độ lò cột: 35°C; cảm biến: độ dài sóng đo: 280 nm, độ rộng dải: 6 nm; thể tích phun: 3,0µl; thời gian đạt cân bằng: 10 phút (khi ở điều kiện khởi tạo); thời gian chạy sắc ký: 30 phút.

Gradien	Thời gian [phút]	% A	% B
	0	95	5
	20	60	40
	25	20	80
	30	20	80

Phương pháp GC dùng cho các hợp chất có công thức (V), (VI), (VII) và (XX)

Thiết bị/cảm biến: Thiết bị sắc ký khí có điều chỉnh áp suất điện tử, bộ phận lấy mẫu tự động, FID và hệ thống đánh giá dữ liệu.

Nhiệt độ của bộ phận phun: 250°C

Ống lót: Ống lót Focus, đường kính trong là 4mm ID, đường kính ngoài là 78,5 × 6,3mm OD, có thể mua được từ SGE, part No.: 092219.

Tốc độ dòng trong cột: 2ml/phút (chế độ dòng cố định).

Tỷ số chia dòng/tốc độ chia dòng: 20/40ml/phút.

Cột: HP5 MS UI (silic oxit nóng chảy, 5% phenylmetylsiloxan); chiều dài: 30m, đường kính trong: 0,32mm, độ dày màng: 1,0µm.

Khí mang: Heli.

Chế độ nhiệt: nhiệt độ ban đầu: 40°C; thời gian ban đầu: 0 phút; tốc độ: 10°C/phút, nhiệt độ cuối: 100°C, thời gian giữ: 5 phút; tốc độ: 10°C/phút, nhiệt độ cuối: 300°C, thời gian giữ 4 phút;

Tổng thời gian chạy: 35 phút.

Nhiệt độ cảm biến: 310°C.

Các khí cháy: dòng khí gây oxy hóa (khí tổng hợp): 450ml/phút; dòng nhiên liệu (hydro): 40ml/phút; khí mang (nitơ): 30ml/phút.

Tốc độ truyền dữ liệu: 10 Hz.

Dung môi mẫu: nước + axetonitril (2 + 8 thể tích/thể tích).

Dung dịch thử nghiệm/dung dịch chuẩn: hòa tan khoảng 5 mg/ml chất trong dung môi trong bể chiếu sáng siêu âm và làm đầy đến vạch.

Dung dịch so sánh: Dung dịch so sánh tương tự dung dịch chuẩn nhưng chứa các tạp chất hữu cơ với lượng nhỏ.

Thể tích phun: 1,0 μ l.

Phương pháp GC dùng cho các hợp chất có công thức (XI) và (XV)

Thiết bị/cảm biến: Thiết bị sắc ký khí có điều khiển áp suất điện tử, bộ phận lấy mẫu tự động, FID và hệ thống đánh giá dữ liệu.

Nhiệt độ thiết bị phun: 250°C.

Ống lót: Ống lót, đường kính trong là 4mm, đường kính ngoài là 78,5 $\times$ 6,3mm, có thể mua được từ SGE, part No.: 092219.

Dòng trong cột: 2ml/phút (ở chế độ dòng cố định).

Tỷ lệ tách dòng/tốc độ tách dòng: 20/40ml/phút.

Cột: HP5 MS UI (silic oxit nóng chảy, 5% phenylmetylsiloxan); độ dài: 30m, đường kính trong: 0,32mm, độ dày màng: 1,0 μ m.

Khí mang: Heli.

Chế độ nhiệt: Nhiệt độ ban đầu: 40°C; thời gian đầu: 0 phút; tốc độ: 10°C/phút, nhiệt độ cuối: 100°C, thời gian giữ: 5 phút; tốc độ: 10°C/phút, nhiệt độ cuối: 300°C, thời gian giữ: 4 phút;

Tổng thời gian chạy: 35 phút.

Nhiệt độ của cảm biến: 310°C.

Các khí cháy: dòng khí gây oxy hóa (khí tổng hợp): 450ml/phút; dòng nhiên liệu (hydro): 40ml/phút; khí mang (nitơ): 30ml/phút.

Tốc độ truyền dữ liệu: 10 Hz.

Dung môi mẫu: nước + axetonitril (1 + 1 thể tích/thể tích).

Dung dịch thử nghiệm/dung dịch chuẩn: hòa tan khoảng 5 mg/ml chất trong dung môi trong bể có chiếu sáng siêu âm và làm đầy đến vạch.

Dung dịch so sánh: Các dung dịch so sánh được chuẩn bị riêng và phun riêng.

Thể tích phun: 1,0µl.

Sắc ký ion để xác định các tạp chất anion

Thiết bị: Sympatec Helos; môi trường phân tán: khô; áp suất: 58psi (4 bar).

Axetat, bromua, trifloaxetat; sắc ký theo chuẩn AM-AAL 61.

Thiết bị: Thiết bị sắc ký có hệ thống chặn, cảm biến độ dẫn và hệ thống dữ liệu sắc ký;

Cột sơ bộ: A SUPP 4/5 Guard;

Cột: pha tách: A SUPP 5; chiều dài: khoảng 250mm; đường kính trong: khoảng 4,0mm;

Tác nhân phản ứng: Metanol đối với HPLC; natri cacbonat, AR, natri hydrocacbonat, AR, nước Milli-Q, axit sulphuric, Suprapur;

Dung dịch thử nghiệm: Nồng độ: 0,1%; (ví dụ bình tiêu chuẩn 50mg/50ml); hòa tan mẫu trong metanol với lượng 20% tổng thể tích, xử lý trong ba phút trong bể có chiếu sáng siêu âm và làm đầy đến vạch bằng nước. Sau đó, lọc dung dịch này bằng lọc xenluloza axetat không chứa ion (kích cỡ lỗ xốp là 0,45µm).

Dung dịch chuẩn: Nồng độ tuyệt đối nằm trong khoảng từ 0,5mg/l đến 10mg/l;

Điều kiện sắc ký: Những điều kiện sắc ký là những điều kiện như trong hướng dẫn sử dụng và có thể cải biến để thích ứng với các khả năng kỹ thuật trong sắc ký và các tính chất của cột để đạt được hiệu quả tách tối ưu.

Dung dịch rửa giải: natri cacbonat với lượng 3,2mmol, natri hydrocacbonat với lượng 2,4mmol trên 1 lít nước;

Tốc độ dòng: 0,7ml/phút;

Cảm biến: cảm biến độ dẫn;

Khoảng: 10mS/cm;

Thang đo: 50 μ S/cm;

Bộ phận chặn: nước/axit sulphuric với lượng 50mmol;

Thể tích phun: 20 μ l (fixed loop).

Thời gian chạy sắc ký: 30 phút.

Quy trình: Dùng dung dịch thử nghiệm và dung dịch chuẩn theo hướng dẫn. Các đỉnh cần xác định và nhận biết được trong sắc ký đồ của dung dịch thử nghiệm phải khớp về thời gian duy trì với các đỉnh của sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Anion	RT [min]
Axetat	khoảng 6
Trifloaxetat	khoảng 13
Bromua	khoảng 14

Đánh giá: Tích hợp diện tích đỉnh bằng điện tử.

Tính toán: Phương pháp chuẩn ngoại (ESTD) có hồi quy bậc hai.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tổng hợp 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI)

Ví dụ 1

Tạo huyền phù 35,0 kg (234,9mol) 4,6-diclopyrimidin trong 82kg nước ở nhiệt độ là 20°C trong một thùng được khuấy, trộn 28,5kg (281,6mol) triethylamin vào và bổ sung 5kg nước, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ 12°C. Sau đó, bổ sung 14,0g (279,4mol) hydrazin hydrat vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 12 đến 14°C trong khoảng thời gian khoảng 1 giờ. Cho thêm 5kg nước vào, tiếp tục khuấy hỗn hợp trong 3 giờ ở nhiệt độ 12°C và sau đó làm ấm lên đến nhiệt độ 20°C. Sau 16 giờ ở nhiệt độ 20°C, bổ sung 23,8kg (283,3mol) natri hydrocacbonat, sau đó là 23,6kg (270,9mol) morpholin và 5kg nước vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ bề mặt ngoài là 90°C và khuấy trong 9 giờ. Làm lạnh dung dịch thu được xuống 70°C và gây mầm kết tinh bằng cách bổ sung 0,14kg 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin, sau đó làm lạnh xuống 3°C trong khoảng thời gian 5 giờ. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 3°C trong 3 giờ, làm lạnh xuống 5°C và chỉ ra một số phần để lọc trong máy ly tâm dạng cắt. Rửa các bánh sản phẩm bằng nước lạnh và làm khô ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 8 giờ bằng áp suất thấp trong thiết bị làm khô dạng quay. Hiệu suất: 32,9kg (71,7% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (XI), 98,5% trọng lượng, 0,5 % diện tích tổng lượng tạp chất, 26ppm hydrazin.

MS (ESIpos): $m/e = 196,0 [M+H]^+$;

^1H NMR (500, 13MHz, d_6 -DMSO): 7,95ppm (bs, 1H), 7,68 (bs, 1H), 5,92 (bs, 1H), 4,14 (bs, 2H), 3,64 (t, 4H), 3,43 (t, 4H).

Ví dụ 2

Tạo huyền phù 50,65g (0,34mol) 4,6-diclopyrimidin trong 140ml nước và làm lạnh xuống nhiệt độ 12°C. Cho 20,4g (0,41mol) hydrazin hydrat và sau đó là 41,3g (0,41mol) triethylamin vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 12 đến 15°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 12°C trong 2 giờ nữa và làm ấm đến nhiệt độ 20°C trong khoảng thời gian 3 giờ. Sau 16 giờ ở nhiệt độ 20°C, cho 34,3g (0,41mol) natri hydrocacbonat và sau đó là 34,1g (0,39mol) morpholin vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C, khuấy trong 7 giờ ở nhiệt độ 80°C và 2 giờ ở nhiệt độ 82°C, đồng thời chưng cất những bọt khí ở dưới ra. Làm lạnh dung dịch thu được xuống nhiệt độ 20°C trong khoảng thời gian 3 giờ. Tạo mầm kết tinh trong dung dịch bằng các tinh thể sản phẩm

ở nhiệt độ trong nằm trong khoảng từ khoảng 70 đến 76°C. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 20°C trong khoảng 12 giờ và sau đó lọc. Rửa bánh sản phẩm hai lần bằng 25ml nước mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp trong ít nhất là 16 giờ. Hiệu suất: 43,5g (65,5% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (XI), 97,8% trọng lượng.

Ví dụ 3

Tạo huyền phù 50,65g (0,34mol) 4,6-diclopyrimidin trong 150ml nước và làm lạnh xuống nhiệt độ 12°C. Cho 41,3g (0,41mol) triethylamin và sau đó là 20,4g (0,41mol) hydrazin hydrat vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 12 đến 15°C. Tiếp tục khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ 12°C và làm ấm đến nhiệt độ 20°C trong khoảng thời gian 3 giờ. Sau khoảng 20 giờ ở 20°C, cho 34,3g (0,41mol) natri hydrocacbonat và sau đó là 34,1g (0,39mol) morpholin vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 78°C và khuấy ở nhiệt độ 78°C trong 9 giờ. Làm lạnh dung dịch thu được xuống nhiệt độ 20°C trong khoảng thời gian 5 giờ. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 20°C trong khoảng 16 giờ và sau đó lọc. Rửa bánh sản phẩm ba lần bằng 15ml nước mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 51,7g (78% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (XI), 97% trọng lượng.

Ví dụ 4

Hòa tan 50,65g (0,34mol) 4,6-diclopyrimidin trong 500ml metanol và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Cho 41,3g (0,41mol) triethylamin và sau đó là 20,4g (0,41mol) hydrazin hydrat vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ nữa và làm ấm đến nhiệt độ 20°C. Sau 1 giờ ở nhiệt độ 20°C, cho 41,3g (0,41mol) triethylamin và sau đó là 34,1g (0,39mol) morpholin vào. Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện gia nhiệt hồi lưu trong khoảng 70 giờ. Làm lạnh dung dịch thu được xuống nhiệt độ 20°C. Tạo mầm kết tinh trong dung dịch bằng các tinh thể sản phẩm ở nhiệt độ trong là khoảng 30°C. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 20°C trong khoảng 16 giờ và sau đó lọc. Rửa bánh sản phẩm hai lần bằng 20ml metanol mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp trong ít nhất là 16 giờ.

Hiệu suất: 41g (62% theo lý thuyết, không tính đến hàm lượng) hợp chất có công thức (XI), khoảng 80% trọng lượng.

Ví dụ 5

Cho 50,65g (0,34mol) 4,6-diclopyrimidin cùng với 340ml isopropanol và 160ml nước vào bình phản ứng. Bổ sung 41,3g (0,41mol) triethylamin và làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 10°C. Sau đó, cho 20,4g (0,41mol) hydrazin hydrat vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C trong 2 giờ nữa và sau đó làm ấm đến nhiệt độ 20°C. Sau 3 giờ ở 20°C, cho 34,3g (0,41mol) natri hydrocacbonat và sau đó là 41,5g (0,48mol) morpholin vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ sôi và chưng cất khoảng 400ml dung môi ra. Sau đó, tiếp tục khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 84°C trong khoảng 6 giờ. Làm lạnh dung dịch thu được xuống nhiệt độ 20°C. Tiếp tục khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 20°C và sau đó lọc. Rửa bánh sản phẩm ba lần bằng 10ml nước mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 40,5g (61% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (XI), 99% trọng lượng.

Tổng hợp metyl 1H-1,2,3-triazol-1-ylaxetat (V-Me) và metyl 2H-1,2,3-triazol-1-ylaxetat (VI-Me)

Ví dụ 6

Cho từng phần 1,34kg (8,7mol) metyl bromaxetat vào dung dịch 1,87kg (14,4mol) etyldiisopropylamin và 500g (7,2mol) 1,2,3-triazol trong 5 lít etyl axetat trong khoảng thời gian từ 2,5 đến 3 giờ sao cho giữ được nhiệt độ bên trong dưới 43°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2,5 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 44°C, khuấy thêm trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy 15 phút ở nhiệt độ 10°C. Lọc huyền phù thu được ra, rửa bánh lọc bằng 1,5 lít etyl axetat và cô đặc các dịch lọc gom được bằng áp suất thấp (thấp tới 3kPa (30mbar)) ở nhiệt độ 45°C. Hiệu suất: 1,24kg sản phẩm dạng dầu màu đỏ da cam (125% theo lý thuyết, không hiệu chỉnh), tỷ lệ chất đồng phân là 7,6:1 (hợp chất có công thức (V-Me): hợp chất có công thức (VI-Me); sắc ký khí); chuyển hóa hoàn toàn 1,2,3-triazol, vẫn còn etyldiisopropylamin và etyldiisopropylamoni hydrobromua.

MS (EI⁺): m/e = 141,0 [M]⁺;

¹H NMR (500, 13MHz, d₆-DMSO): 8,13ppm (s, 1H, (V-Me)), 7,77ppm (s, 1H, (V-Me)), 5,43ppm (s, 2H, (V-Me)), 3,71ppm (s, 3H, (V-Me)) và các tín hiệu có diện tích nhỏ đối với (VI-Me) ở 7,86ppm (s, 2H, ((VI-Me)), 5,47ppm (s, 2H, ((VI-Me)), 3,69ppm (s, 3H, ((VI-Me))).

Ví dụ 7

Cho từng phần 130,2g (0,84mol) methyl bromaxetat vào dung dịch 181,5g (1,4mol) ethyldiisopropylamin và 50g (0,7mol) 1,2,3-triazol trong 500ml ethyl axetat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C trong khoảng thời gian 30 phút. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Tỷ lệ chất đồng phân là 8,9:1 (hợp chất có công thức (V-Me): hợp chất có công thức (VI-Me); sắc ký khí); vẫn còn khoảng 2% 1,2,3-triazol không phản ứng.

Ví dụ 8

Tạo huyền phù 8,5g (101mmol) natri hydrocacbonat trong 50ml axeton và trộn với 5g (72mmol) 1,2,3-triazol. Cho từ từ 9,7ml (101mmol) methyl bromaxetat vào ở nhiệt độ khoảng 22°C và đầu tiên, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ khoảng 22°C trong khoảng 16 giờ và sau đó ở nhiệt độ 40°C trong 3 ngày nữa. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và lọc, rửa bánh lọc bằng axeton. Làm bay hơi các dịch lọc được thu gom bằng áp suất thấp, thu được dầu màu vàng. Hiệu suất: 15,1g (148% theo lý thuyết, không hiệu chỉnh); tỷ lệ chất đồng phân là 8,4:1 (hợp chất có công thức (V-Me): hợp chất có công thức (VI-Me); sắc ký khí), chứa khoảng 8% 1,2,3-triazol và các muối vô cơ không phản ứng.

Ví dụ 9

Tạo huyền phù 121,6g (1,45mol) natri hydrocacbonat trong 500ml axetonitril và trộn với 51,5g (0,724mol) 1,2,3-triazol. Cho 97,3ml (1,01mol) methyl bromaxetat vào ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng thời gian 30 phút và đầu tiên, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 20 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và lọc, và rửa bánh lọc bằng axetonitril. Làm bay hơi các dịch lọc được thu gom bằng áp

suất thấp, thu được dầu màu vàng. Hiệu suất: 147,8g (145% theo lý thuyết, không hiệu chỉnh); tỷ lệ chất đồng phân là 7,5:1 (hợp chất có công thức (V-Me): hợp chất có công thức (VI-Me); sắc ký khí), vẫn chứa khoảng 4% 1,2,3-triazol và các muối vô cơ không phản ứng.

Tổng hợp methyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Me)

Ví dụ 10

Trong một thùng được khuấy, cho từng phần 53,6kg (4,3mol) methyl bromaxetat vào dung dịch 74,9kg (579,5mol) etyldiisopropylamin và 20kg (289,6mol) 1,2,3-triazol trong 184,3kg etyl axetat ở nhiệt độ 35°C trong khoảng thời gian khoảng 2 giờ, bổ sung được thực hiện sao cho nhiệt độ bên trong được giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 37°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong 8 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 10°C, lọc huyền phù thu được ra, rửa bánh lọc bằng 53,3kg etyl axetat và cô đặc các dịch lọc gom được ở nhiệt độ cao nhất là 60°C bằng áp suất thấp (255kg sản phẩm cất). Phần cặn sau bay hơi (tối đa là 289,6mol) được trộn lẫn ở nhiệt độ 40°C với 53,1kg (445,6mol) N,N-dimetylformamit dimetyl axetal và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 86°C trong 2 giờ. Những bọt khí ở dưới được tạo ra được chưng cất ra trong quá trình này (16kg sản phẩm cất). Sau đó, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 50°C, cho 122kg axeton vào, duy trì nhiệt độ của hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C và các thành phần không tan được lọc nóng ra. Rửa bánh lọc một lần bằng 19kg axeton (50°C). Cô đặc các dịch lọc gom được bằng cách chưng cất (97kg sản phẩm cất), trộn với 47kg isopropanol, cô đặc lần nữa bằng cách chưng cất ở áp suất khí quyển cho đến khi đạt nhiệt độ khoảng 83°C (60kg sản phẩm cất), làm lạnh xuống nhiệt độ 70°C và trộn với 16kg isopropanol. Tạo mầm kết tinh trong hỗn hợp bằng 0,15kg methyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 7 giờ. Sau một giờ nữa ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp được lọc, rửa bánh lọc hai lần bằng hỗn hợp, đã làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, 16kg tert-butyl methyl ete và 16kg isopropanol và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 43,0kg (75,7% theo lý thuyết, tính theo 1,2,3-triazol) hợp chất có công thức (VII-Me), 98,2% trọng lượng, 0,29 % diện tích chất đồng phân (GC), 0,2% trọng lượng bromua.

MS (ESIpos): $m/e = 197,0 [M+H]^+$;

^1H NMR (500, 13MHz, d_6 -DMSO): 8,10ppm (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,4-2,4 (s rất rộng, 3H), 2,4-1,7 (s rất rộng, 3H).

Ví dụ 11

Cho từng phần 67,1g (0,43mol) metyl bromaxetat vào dung dịch 95,5g (0,72mol) etyldiisopropylamin và 25g (0,36mol) 1,2,3-triazol trong 260ml etyl axetat trong khoảng thời gian khoảng 2 giờ, tiến hành sao cho nhiệt độ được giữ ở 35°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ ở nhiệt độ 40°C và khuấy thêm 16 giờ nữa ở nhiệt độ 0°C. Lọc huyền phù thu được ra, rửa bánh lọc bằng 60ml etyl axetat và cô đặc các dịch lọc gom được ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp (ở áp suất 23kPa (230 mbar)). Phần cặn sau bay hơi (59,5 g; 117,1% theo lý thuyết, không hiệu chỉnh, tối đa là 0,36mol) được trộn lẫn ở nhiệt độ 35°C với 66g (1,08mol) N,N-dimetylformamit dimetyl axetal và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 83 đến 90°C trong 2 giờ. Những bọt khí ở dưới được tạo ra được chưng cất ra trong quá trình này. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 50°C, cho 200ml axeton vào, các thành phần không tan được lọc nóng ra và rửa hai lần bằng 25ml axeton mỗi lần. Cô đặc các dịch lọc gom được bằng cách chưng cất, trộn với 75ml isopropanol, cô đặc lần nữa bằng cách chưng cất ở áp suất khí quyển cho đến khi nhiệt độ đạt khoảng 82°C và trộn với 25ml isopropanol. Tạo mầm kết tinh hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C và làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, hỗn hợp được lọc, rửa bánh lọc ba lần bằng 30ml tert-butyl metyl ete/isopropanol (1:1 thể tích/thể tích) mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 45,8g (64,4% theo lý thuyết, có hiệu chỉnh) hợp chất có công thức (VII-Me), 99,3% trọng lượng, 0,30% diện tích chất đồng phân (GC), 0,02% trọng lượng bromua.

Ví dụ 12

Cho từng phần 134,2g (0,87mol) metyl bromaxetat vào dung dịch 124,1g (0,94mol) etyldiisopropylamin và 50g (0,72mol) 1,2,3-triazol trong 520ml etyl axetat trong khoảng thời gian khoảng 2 giờ, thực hiện sao cho nhiệt độ được giữ ở 35°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ 35°C, khuấy tiếp trong 4 giờ ở

nhiệt độ 40°C và khuấy thêm trong 16 giờ ở nhiệt độ 22°C. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 10°C, lọc huyền phù thu được ra, rửa bánh lọc bằng 60ml etyl axetat và cô đặc các dịch lọc gom được ở nhiệt độ 45°C bằng áp suất thấp. Phần cặn sau bay hơi (123,9g; 121,9% theo lý thuyết, không hiệu chỉnh, tối đa là 0,72mol) được trộn lẫn ở nhiệt độ 40°C với 133g (1,08mol) N,N-dimetylformamit dimetyl axetal và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 76 đến 88°C trong 2 giờ. Những bọt khí ở dưới được tạo ra được chưng cất ra trong quá trình này. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 50°C, cho 400ml axeton vào, các thành phần không tan được lọc nóng ra và rửa bốn lần bằng 25ml axeton mỗi lần. Cô đặc các dịch lọc gom được bằng cách chưng cất, trộn với 150ml isopropanol, cô đặc lần nữa bằng cách chưng cất ở áp suất khí quyển cho đến khi nhiệt độ đạt khoảng 82°C và trộn với 50ml isopropanol. Ở 70°C, hỗn hợp được tạo mầm tinh thể và làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, hỗn hợp được lọc, rửa bánh lọc ba lần bằng 60ml tert-butyl methyl ete/isopropanol (1:1 thể tích/thể tích) mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 88,8g (62,8% theo lý thuyết, có hiệu chỉnh) hợp chất có công thức (VII-Me), 99,9% trọng lượng, 0,30% diện tích chất đồng phân (GC), 0,1% trọng lượng bromua.

Ví dụ 13

Cho từng phần 671g (4,3mol) methyl bromaxetat vào dung dịch 1231ml (7,2mol) etyldiisopropylamin và 250g (3,6mol) 1,2,3-triazol trong 2,6 lít etyl axetat trong khoảng thời gian khoảng 2 giờ, tiến hành sao cho nhiệt độ được giữ ở 35°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ ở 40°C và khuấy tiếp trong 16 giờ ở 22°C. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 10°C, lọc huyền phù thu được ra, rửa bánh lọc bằng 1 lít etyl axetat và cô đặc các dịch lọc gom được ở 45°C bằng áp suất thấp. Trộn 123,3g (tối đa là 0,72mol) the phần cặn sau bay hơi (616g; 121% theo lý thuyết, không hiệu chỉnh, tối đa là 3,6mol) ở nhiệt độ 40°C với 133g (1,08mol) N,N-dimetylformamit dimetyl axetal và khuấy ở nhiệt độ khoảng 80°C trong 2 giờ. Những bọt khí ở dưới được tạo ra được chưng cất ra trong quá trình này. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 50°C, cho 400ml axeton vào, các thành phần không tan được lọc nóng ra và rửa bốn lần bằng 25ml axeton mỗi lần. Cô đặc các dịch lọc gom được bằng cách chưng cất, trộn với

150ml isopropanol, cô đặc lần nữa bằng cách chưng cất ở áp suất khí quyển cho đến khi nhiệt độ đạt khoảng 82°C và trộn với 50ml isopropanol. Ở 70°C, hỗn hợp được tạo mầm tinh thể và làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, hỗn hợp được lọc, rửa bánh lọc ba lần bằng 60ml tert-butyl methyl ete/isopropanol (1:1 thể tích/thể tích) mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 98,4g (68,4% theo lý thuyết, có hiệu chỉnh) hợp chất có công thức (VII-Me), 98,2% trọng lượng, 0,29% diện tích chất đồng phân (GC), 0,2% trọng lượng bromua.

Ví dụ 14

Thực hiện quy trình giống quy trình nêu ở Ví dụ 13 nhưng chỉ sử dụng 115g (0,94mol; 1,3 đương lượng) dimethylformamit dimetyl axetal. Hiệu suất: 91,4g (64,1% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (VII-Me), 99,1% trọng lượng, 0,24 % diện tích chất đồng phân.

Ví dụ 15

Thực hiện quy trình giống quy trình nêu ở Ví dụ 13 nhưng chỉ sử dụng 1,3 đương lượng etyldiisopropylamin (thay vì 2 đương lượng). Hiệu suất: 88,8g (62,8% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (VII-Me), 99,9% trọng lượng, 0,30% diện tích chất đồng phân.

Ví dụ 16

Thực hiện quy trình giống quy trình nêu ở Ví dụ 13 nhưng bổ sung 400ml tetrahydrofuran (thay vì axeton) ở nhiệt độ 50°C sau phản ứng với dimethylformamit dimetyl axetal, các thành phần không tan được lọc nóng ra và rửa bốn lần bằng 25ml tetrahydrofuran. Cô đặc các dịch lọc gom được bằng cách chưng cất (khoảng 350ml sản phẩm cất được lấy ra), làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, hỗn hợp được lọc, rửa bánh lọc ba lần bằng khoảng 40ml tetrahydrofuran lạnh mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 86,8g (61,4% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (VII-Me), 99,8% trọng lượng, 0,30% diện tích chất đồng phân.

Ví dụ 17

Thực hiện quy trình giống quy trình nêu ở Ví dụ 13, nhưng sau khi bổ sung 400ml axeton, các thành phần không tan cũng được lọc nóng ra và rửa bốn lần bằng 25ml axeton. Tuy nhiên, sau đó chưng cất khoảng 400ml axeton ra ở áp suất khí quyển và làm lạnh từ từ hỗn hợp xuống nhiệt độ 0°C. Lọc huyền phù thu được ra, rửa bánh lọc 3 lần bằng khoảng 40ml axeton lạnh mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 81,0g (57,3% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (VII-Me), 99,8% trọng lượng, 0,30% diện tích chất đồng phân.

Ví dụ 18

Cho từng phần 67,1g (0,43mol) methyl bromaxetat vào dung dịch 93,6g (0,72mol) etyldiisopropylamin và 25g (0,36mol) 1,2,3-triazol trong 260ml etyl axetat trong khoảng thời gian khoảng 2 giờ, tiến hành sao cho nhiệt độ được giữ ở 35°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ ở nhiệt độ 40°C và khuấy tiếp trong 16 giờ ở nhiệt độ 22°C và sau đó làm lạnh xuống 5°C. Lọc huyền phù thu được ra, rửa bánh lọc bằng 100ml etyl axetat và cô đặc các dịch lọc gom được xuống còn một nửa thể tích bằng cách chưng cất ở áp suất khí quyển. Sản phẩm cô đặc (198ml; tối đa là 0,36mol) được trộn lẫn ở nhiệt độ 45°C với 88,9g (0,72mol) N,N-dimetylformamit dimetyl axetal và khuấy trong điều kiện gia nhiệt hồi lưu (từ 74 đến 82°C) trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh, lọc huyền phù thu được ra ở nhiệt độ 60°C, rửa phần cặn lọc hai lần bằng 25ml etyl axetat ấm mỗi lần. Cô đặc các dịch lọc gom được bằng cách chưng cất ở nhiệt độ trong là 80°C, trộn với 75ml isopropanol, cô đặc lần nữa bằng cách chưng cất ở áp suất khí quyển cho đến khi nhiệt độ đạt khoảng 82°C và trộn với 25ml isopropanol. Ở 70°C, hỗn hợp được tạo mầm tinh thể và làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, hỗn hợp được lọc, rửa bánh lọc ba lần bằng 30ml isopropanol lạnh mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 48,9g (67,5% theo lý thuyết, có hiệu chỉnh) hợp chất có công thức (VII-Me), 98,0% trọng lượng, 99,7% diện tích, 0,20% diện tích chất đồng phân (GC), < 0,1% trọng lượng bromua.

Tổng hợp etyl (2E/Z)-3-(dimetylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Et)

Ví dụ 19

Hòa tan 93,6g (0,72mol) etyldiisopropylamin trong 260ml etyl axetat và trộn với 25,0g (0,36mol) 1H-1,2,3-triazol. Gia nhiệt dung dịch thu được đến nhiệt độ 35°C và cho từ từ 74,8g (0,43mol) etyl bromaxetat vào trong khoảng thời gian khoảng 90 phút. Duy trì nhiệt độ ở 35°C trong 2 giờ nữa, và sau đó, khuấy hỗn hợp trong 4 giờ ở nhiệt độ 40°C và sau đó là 16 giờ ở nhiệt độ khoảng 22°C. Làm lạnh huyền phù xuống nhiệt độ 10°C, lọc etyldiisopropylamin hydrobromua ra và rửa ba lần bằng 40ml etyl axetat mỗi lần. Tỷ lệ chất đồng phân là 7,5:1 (GC, hợp chất có công thức (V-Et): hợp chất có công thức (VI-Et)). Cô đặc các dịch lọc gom được ở nhiệt độ khoảng 45°C bằng áp suất thấp còn khoảng 71g dầu dễ chảy, trộn với 79,9g (0,54mol) N,N-dimetylformamit dietyl axetal và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 88 đến 95°C trong 2 giờ, những bọt khí ở dưới được tạo ra được chưng cất ra. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ khoảng 50°C, cho 200ml axeton vào, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 30 phút và lọc nóng để loại bỏ các thành phần không tan. Rửa chất rắn còn lại bốn lần bằng 12,5ml axeton nóng mỗi lần. Cô đặc các dịch lọc gom được bằng cách chưng cất, trộn với 75ml isopropanol và lại gia nhiệt đến sôi. Những bọt khí ở dưới tiếp tục được chưng cất ra cho đến khi đạt nhiệt độ khoảng 83°C. Cho 25ml isopropanol vào và làm lạnh từ từ hỗn hợp xuống nhiệt độ 20°C, sau đó xuống 0°C. Không thấy có sự kết tinh. Sau khi làm bay hơi bằng áp suất thấp, hòa tan nóng phần cặn trong 125ml metyl tert-butyl ete/isopropanol (3:1 thể tích/thể tích) và lại làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ 20°C. Một lượng nhỏ tinh thể được tạo ra (1,5g sau lọc và làm khô, không phải sản phẩm). Lại cô đặc nước cái và có thể thu được huyền phù chứa tinh thể bằng cách xử lý bằng 200ml metyl tert-butyl ete và 50ml isopropanol. Sản phẩm được tách ra bằng cách lọc, rửa ba lần bằng 100ml metyl tert-butyl ete/isopropanol (9:1 thể tích/thể tích) mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 29,6g hợp chất có công thức (VII-Et) (39% theo lý thuyết), 98,8% diện tích, 0,7% chất đồng phân, chính là hợp chất có công thức (XX-Et).

Tổng hợp 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-ol (dạng enol) hoặc 2-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (dạng keto) (I)

Ví dụ 20

Trong một thùng được khuấy, tạo huyền phù 42,0kg (215,1mol) 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin và 44,0kg (224,2mol) methyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat trong 378kg etyl axetat, trộn với 12,1kg (106,1mol) axit trifloaxetic và gia nhiệt hồi lưu (từ 78 đến 81°C) ở nhiệt độ bề mặt ngoài là 90°C trong 26 giờ. Làm lạnh huyền phù thu được xuống nhiệt độ 0°C, khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và lọc. Rửa bánh lọc bằng 53kg etyl axetat và làm khô bằng áp suất thấp ở nhiệt độ cao nhất là 45°C. Cho bánh lọc vào hỗn hợp 355kg nước và 11,7kg axit axetic, tạo huyền phù và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 54°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 24°C, huyền phù được lọc. Rửa bánh lọc đầu tiên bằng 90kg nước, sau đó hai lần bằng 50kg metanol mỗi lần và cuối cùng làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 45°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 57,4kg (84,9% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (I), 99,9% diện tích.

MS (ESI⁺): m/e = 315,0 [M+H]⁺;

¹H NMR (500, 13MHz, d₆-DMSO): 8,55ppm (s, 1H), 8,38ppm (d, 1H, 0,6Hz), 8,27ppm (s, 1H), 7,86ppm (d, 1H, 0,6Hz), 7,42ppm (s, 1H), 3,71ppm (s, 8H).

Ví dụ 21

Tạo huyền phù 10,0g (51,2mmol) 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin và 10,15g (51,2mmol) methyl 3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat trong 100ml etyl axetat, trộn với 2,92g (25,6mmol) axit trifloaxetic và gia nhiệt hồi lưu trong 24 giờ. Làm lạnh huyền phù thu được xuống nhiệt độ 0°C và lọc. Rửa bánh lọc hai lần bằng 4ml etyl axetat mỗi lần và hút đến khô kiệt. Bánh lọc được tạo huyền phù trong 100ml nước, axit hóa bằng 2,4ml axit axetic và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 30 phút. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 20°C, huyền phù được lọc, rửa bánh lọc hai lần bằng 10ml nước mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C. Hiệu suất: 13,5g (83,9% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (I), 99,9% diện tích, 100% trọng lượng.

Ví dụ 22

Tạo huyền phù 10,0g (51,2mmol) 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin và 12,2g (61,5mmol) methyl 3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat trong 100ml ethyl axetat, trộn với 2,92g (25,6mmol) axit trifloaxetic và gia nhiệt hồi lưu trong 24 giờ. Làm lạnh huyền phù thu được xuống nhiệt độ 0°C và lọc. Rửa bánh lọc hai lần bằng 4ml ethyl axetat mỗi lần và hút đến khô kiệt. Bánh lọc được tạo huyền phù trong 100ml nước, trộn với 2,4ml axit axetic và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 30 phút. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 20°C, huyền phù được lọc, rửa bánh lọc hai lần bằng 10ml nước mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 14,4g (85,8% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (I), 99,8% diện tích, 95,9% trọng lượng.

Ví dụ 23

Tạo huyền phù 10,0g (51,2mmol) 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin và 10,7g (53,8mmol) methyl 3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat trong 100ml n-butyl axetat, trộn với 2,92g (25,6mmol) axit trifloaxetic và khuấy trong điều kiện gia nhiệt hồi lưu (khoảng 120°C) trong 6 giờ. Khuấy huyền phù thu được trong 16 giờ ở nhiệt độ 20°C và sau đó khuấy tiếp trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C và lọc. Rửa bánh lọc hai lần bằng 4ml ethyl axetat lạnh mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Bánh lọc khô (15,6g) được tạo huyền phù trong 100ml nước, trộn với 2,4ml axit axetic và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 20°C, huyền phù được lọc, rửa bánh lọc hai lần bằng 10ml nước mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 13,9g (86,3% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (I), 99,7% diện tích, 99,0% trọng lượng.

Ví dụ 24

Tạo huyền phù 10,0g (51,2mmol) 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin và 10,66g (53,8mmol) methyl 3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat trong 100ml n-butanol, trộn với 2,92g (25,6mmol) axit trifloaxetic và khuấy ở nhiệt độ khoảng 117°C trong 8 giờ. Làm lạnh huyền phù thu được xuống nhiệt độ 0°C và lọc. Rửa bánh lọc hai lần bằng 4ml n-butanol mỗi lần, làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp, sau đó tạo huyền phù trong 100ml nước, trộn với 2,4ml axit axetic và khuấy

ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 30 phút. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 20°C, huyền phù được lọc, rửa bánh lọc hai lần bằng 10ml nước mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C. Hiệu suất: 13,2g (81,7% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (I), 99,7% diện tích, 99,0% trọng lượng.

Ví dụ 25

Tạo huyền phù 10,0g (51,2mmol) 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin và 10,7g (53,8mmol) metyl 3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat trong 100ml etyl axetat, trộn với 7,01g (61,5mmol) axit trifloaxetic và gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó, bổ sung 11,4g (112,7mmol) triethylamin vào và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện gia nhiệt hồi lưu trong 4 giờ nữa. Làm lạnh huyền phù thu được xuống nhiệt độ 0°C, khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và lọc. Rửa bánh lọc hai lần bằng 4ml etyl axetat mỗi lần và hút đến khô kiệt. Bánh lọc được tạo huyền phù trong 100ml nước, axit hóa đến độ pH=5 bằng 3,5ml axit axetic và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 30 phút. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ 20°C, huyền phù được lọc, rửa bánh lọc hai lần bằng 10ml nước mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 13,5g (83,9% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (I), 99,8% diện tích.

Tổng hợp natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (II)

Ví dụ 26

Trong một thùng được khuấy, tạo huyền phù 55kg (175,0mol) hợp chất có công thức (I) trong hỗn hợp 200kg metanol và 30kg nước, trộn với 17,8kg (175,9mmol) triethylamin, gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C, khuấy tiếp trong khoảng 1 giờ và lọc nóng để tách các thành phần không tan ra. Rửa bánh lọc bằng 15kg metanol (60°C). Cho từ từ 18,7kg (210,4mmol) dung dịch natri hydroxit độ đậm đặc 45% vào ở 60°C và bổ sung tiếp 5kg metanol vào. Cho 0,12kg natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat vào để làm các tinh thể tạo mầm kết tinh, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ nữa và làm lạnh xuống nhiệt độ 24°C trong khoảng thời gian khoảng 2 giờ. Khuấy hỗn hợp trong 8 giờ ở nhiệt độ này, sau đó làm lạnh xuống 0°C trong khoảng thời gian khoảng 1 giờ và lọc từng phần bằng cách quay

ly tâm. Rửa bánh lọc bằng hỗn hợp 24kg nước và 168kg metanol và sau đó bằng khoảng 23kg metanol và làm khô cùng nhau ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp trong thiết bị làm khô trong 8 giờ. Hiệu suất: 57,6kg (97,9% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (II); 100% trọng lượng, 99,9% diện tích.

^1H NMR (500, 13MHz, d_6 -DMSO): 8,98ppm (d, 1H, 1,4Hz), 8,72ppm (s, 1H), 8,68ppm (s, 1H), 8,64ppm (d, 1H, 1,4Hz), 7,77ppm (s, 1H), 4,00-4,25ppm (m, 8H).

Ví dụ 27

Tạo huyền phù 12,4g (39,5mmol) hợp chất có công thức (I) trong hỗn hợp 63ml metanol và 7ml nước, trộn với 4,0g (39,6mmol) triethylamin và gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C. Cho từ từ 4,2g (47,4mmol) dung dịch natri hydroxit có mức đậm đặc 45% vào ở nhiệt độ 60°C. Sau khi bổ sung các tinh thể làm mầm kết tinh, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 50°C, khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ và sau đó làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ khoảng 5°C. Lọc huyền phù thu được ra, rửa bánh lọc hai lần bằng khoảng 4ml metanol/nước (9:1 thể tích/thể tích) mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ bằng áp suất thấp. Hiệu suất: 13,1g (98,7% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (II); 100% trọng lượng, 99,9% diện tích.

Ví dụ 28

Tạo huyền phù 12,4g (39,5mmol) hợp chất có công thức (I) trong hỗn hợp 63ml metanol và 7ml nước, trộn với 4,0g (39,6mmol) triethylamin và gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C. Cho dung dịch thu được vào dung dịch 1,9g (47,4mmol) natri hydroxit trong 50ml metanol ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian khoảng 30 phút. Sau khi bổ sung các tinh thể làm mầm kết tinh, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 50°C, khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ và sau đó làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ khoảng 5°C. Lọc huyền phù thu được ra, rửa bánh lọc hai lần bằng khoảng 10ml metanol/nước (9:1 thể tích/thể tích) mỗi lần và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp trong 18 giờ. Hiệu suất: 12,7g (95,4% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (II); 100% trọng lượng, 99,9% diện tích.

Ví dụ 29

Tạo huyền phù 12,4g (39,5mmol) hợp chất có công thức (I) trong hỗn hợp 63ml metanol và 7ml nước, trộn với 4,0g (39,6mmol) trietylamin và gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C. Cho dung dịch thu được vào 8,5g (47,4mmol) dung dịch metanol - natri metoxit (độ đậm đặc là 30%) trong 50ml metanol ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian khoảng 30 phút. Sau khi bổ sung các tinh thể làm mầm kết tinh, làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ 50°C, khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ và sau đó làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ khoảng 5°C. Lọc huyền phù thu được ra, rửa bánh lọc hai lần bằng khoảng 4ml metanol mỗi lần/nước (9:1 thể tích/thể tích) và làm khô ở nhiệt độ 40°C bằng áp suất thấp trong 16 giờ. Hiệu suất: 12,8g (96,5% theo lý thuyết) hợp chất có công thức (II); 100% trọng lượng, 99,9% diện tích.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-ol (I - dạng enol) hoặc 2-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (I - dạng keto), khác biệt ở chỗ, quy trình này bao gồm các bước:

a) cho 1,2,3-triazol (III) phản ứng với metyl bromaxetat (IV-Me-Br) hoặc etyl bromaxetat (IV-Et-Br) với sự có mặt của etyldiisopropylamin làm bazơ trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 80°C để tạo ra các hợp chất có công thức (V-Me) và các hợp chất có công thức (VI-Me) hoặc các hợp chất có công thức (V-Et) và các hợp chất có công thức (VI-Et),

b) cho các hợp chất có công thức (V-Me) và các hợp chất có công thức (VI-Me) hoặc các hợp chất có công thức (V-Et) và các hợp chất có công thức (VI-Et), tỷ lệ hợp chất này trên hợp chất kia ít nhất là 6:1, phản ứng với dimetylformamit dimetyl axetal (XIX-Me) hoặc dimetylformamit dietyl axetal (XIX-Et) trong dung môi trơ và sau đó kết tinh bằng cách làm lạnh dung dịch hoặc bằng cách chưng cất dung môi ra và bổ sung dung môi thứ hai vào để tạo thành metyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Me) hoặc etyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Et), và

c) cho metyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Me) hoặc etyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Et) phản ứng với 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) với sự có mặt của axit trifloaxetic trong dung môi trơ và sau đó tách hợp chất có công thức (I) ra.

2. Quy trình điều chế hợp chất 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-ol (I - dạng enol) hoặc 2-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (I - dạng keto), khác biệt ở chỗ, quy trình này bao gồm bước cho metyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Me) hoặc etyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Et) phản ứng với 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) với sự có mặt của axit trifloaxetic trong dung môi trơ, sau đó bổ sung trietylamin làm bazơ vào và sau đó tách hợp chất có công thức (I) ra.

3. Quy trình theo điểm 2, khác biệt ở chỗ, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được duy trì trong khoảng từ 20 đến 90°C sau khi bổ sung triethylamin.
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ, trong quá trình tinh chế hợp chất có công thức (I) ở dạng sản phẩm thô thì có sử dụng nước và axit ở độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 5,5.
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, khác biệt ở chỗ, quy trình này còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức (I) thu được phản ứng với natri hydroxit hoặc dung dịch natri hydroxit trong nước hoặc natri metoxit hoặc natri etoxit hoặc muối natri để tạo thành natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (II).
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI) được điều chế bằng cách, ở giai đoạn thứ nhất, đầu tiên cho 4,6-diclopyrimidin (VIII) phản ứng với hydrazin hydrat (hydrat XII) trong dung môi, tùy ý có thể có mặt bazơ phụ trợ, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được nhưng không tách 4-clo-6-hydrazinopyrimidin (XV) thu được ở giai đoạn thứ hai ra sau khi bổ sung morpholin (IX) và bazơ phụ trợ khác và sau đó tách hợp chất có công thức (XI) ra sau khi kết tinh.
7. Quy trình điều chế 4-(6-hydrazinopyrimidin-4-yl)morpholin (XI), khác biệt ở chỗ, trong giai đoạn thứ nhất, đầu tiên cho 4,6-diclopyrimidin (VIII) phản ứng với hydrazin hydrat (hydrat XII) trong dung môi, tùy ý có thể có mặt bazơ phụ trợ, và hỗn hợp phản ứng thu được, không tách 4-clo-6-hydrazinopyrimidin (XV) ra, được gia nhiệt ở giai đoạn thứ hai sau khi bổ sung morpholin (IX) và bazơ phụ trợ khác và sau đó tách hợp chất có công thức (XI) ra sau khi kết tinh.
8. Quy trình theo điểm 6 hoặc 7, khác biệt ở chỗ, quy trình này sử dụng triethylamin hoặc etyldiisopropylamin làm bazơ phụ trợ trong phản ứng.
9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 8, khác biệt ở chỗ, quy trình này có sử dụng natri hydrocacbonat, kali hydrocacbonat, natri hydroxit hoặc kali hydroxit làm bazơ phụ trợ bổ sung trong phản ứng.
10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó methyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Me) hoặc etyl (2E/Z)-3-

(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Et) được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức (V-Me) và các hợp chất có công thức (VI-Me) hoặc các hợp chất có công thức (V-Et) và các hợp chất có công thức (VI-Et), tỷ lệ hợp chất này trên hợp chất kia ít nhất là 6:1, phản ứng với dimethylformamit dimetyl axetal (XIX-Me) hoặc dimethylformamit dietyl axetal (XIX-Et) trong dung môi trơ và sau đó kết tinh sản phẩm bằng cách làm lạnh dung dịch hoặc bằng cách chưng cất dung môi ra và bổ sung dung môi thứ hai vào.

11. Quy trình điều chế methyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Me) hoặc etyl (2E/Z)-3-(dimethylamino)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)acrylat (VII-Et), khác biệt ở chỗ, quy trình này bao gồm bước cho các hợp chất có công thức (V-Me) và các hợp chất có công thức (VI-Me) hoặc các hợp chất có công thức (V-Et) và các hợp chất có công thức (VI-Et), tỷ lệ hợp chất này trên hợp chất kia ít nhất là 6:1, phản ứng với dimethylformamit dimetyl axetal (XIX-Me) hoặc dimethylformamit dietyl axetal (XIX-Et) trong dung môi trơ và sau đó kết tinh sản phẩm bằng cách làm lạnh dung dịch hoặc bằng cách chưng cất dung môi ra và bổ sung dung môi thứ hai vào.

12. Quy trình theo điểm 10 hoặc 11, trong đó các hợp chất có công thức (V-Me) và các hợp chất có công thức (VI-Me) hoặc các hợp chất có công thức (V-Et) và các hợp chất có công thức (VI-Et) được điều chế bằng cách cho 1,2,3-triazol (III) phản ứng với methyl bromaxetat (IV-Me-Br) hoặc etyl bromaxetat (IV-Et-Br) với sự có mặt của etyldiisopropylamin làm bazơ trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 80°C.

13. Quy trình điều chế các hợp chất có công thức (V-Me) và các hợp chất có công thức (VI-Me) hoặc các hợp chất có công thức (V-Et) và các hợp chất có công thức (VI-Et), khác biệt ở chỗ, quy trình này bao gồm bước cho 1,2,3-triazol (III) phản ứng với methyl bromaxetat (IV-Me-Br) hoặc etyl bromaxetat (IV-Et-Br) với sự có mặt của etyldiisopropylamin làm bazơ trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 80°C.