

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 120777****(13) C2****(51) МПК****C07D 403/12** (2006.01)**C07D 207/32** (2006.01)**C07D 207/34** (2006.01)**A61K 31/415** (2006.01)

**МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2017 10897	(72) Винахідник(и):	Лайтінен Ільпо (FI), Карьялайнен Оскарі (FI)
(22) Дата подання заявки:	08.04.2016	(73) Власник(и):	ОРІОН КОРПОРЕЙШН, Orionintie 1, 02101 Espoo, Finland (FI)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.02.2020	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20150111	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2012143599, A1, 26.10.2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09.04.2015		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	FI		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.01.2018, Бюл.№ 1		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.02.2020, Бюл.№ 3		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/FI2016/050220, 08.04.2016		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АНТАГОНІСТІВ АНДРОГЕННОГО РЕЦЕПТОРА І ЇХ ПРОМІЖНИХ СПОЛУК**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до вдосконаленого способу одержання карбоксамід-структурованих антагоністів андрогенного рецептора (АР), таких як N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-ціанофеніл)-1H-піразол-1-іл)-пропан-2-іл)-5-(1-гідроксіетил)-1H-піразол-3-карбоксамід (1A), і їх ключових проміжних сполук, таких як 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрил (V). Антагоністи АР корисні при лікуванні раку, зокрема раку передміхурової залози, і інших захворювань, при яких бажаний АР-антагонізм.

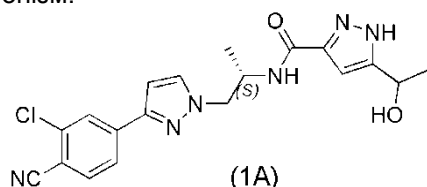
UA 120777 C2

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід належить до вдосконаленого способу одержання карбоксамід-структурованих антагоністів андрогенного рецептора, таких як N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-ціанофеніл)-1H-піразол-1-іл)-пропан-2-іл)-5-(1-гідроксіетил)-1H-піразол-3-карбоксамід (1A), і їх ключових проміжних сполук, таких як 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрил (V).

Передумови створення винаходу

Сполука N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-ціанофеніл)-1H-піразол-1-іл)-пропан-2-іл)-5-(1-гідроксіетил)-1H-піразол-3-карбоксамід формули (1A) і її похідні розкриті в WO 2011/051540, Сполука формули (1A) і її похідні є сильними антагоністами андрогенного рецептора (AR), які корисні в лікуванні раку, зокрема, раку передміхурової залози, і інших захворювань, при яких бажаний AR-антагонізм.



[WO 2011/051540] розкриває спосіб одержання сполуки формули (1A) через 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрильну проміжну сполуку формули (V). Проміжна сполука формули (V) була одержана, як показано на Схемі I:

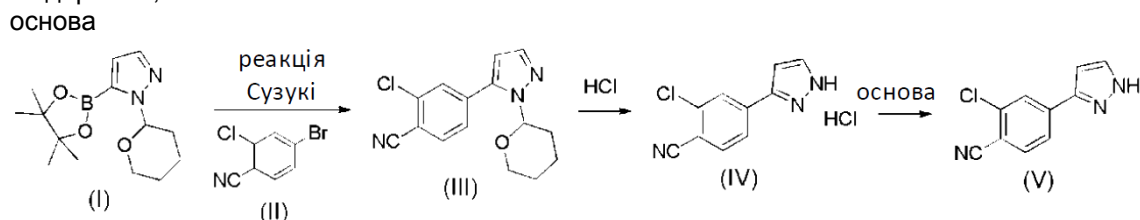


СХЕМА I

Цей спосіб включає взаємодію пінаколового ефіру 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-бороновий кислоти (I) з 4-бром-2-хлорбензонітрилом (II) у реакції Сузукі з одержанням 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III). Реакцію Сузукі здійснювали у присутності каталізатора, такого як біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлорид, і основи, такої як карбонат натрію, у розчиннику THF-вода. Після завершення реакції розчинники відганяли практично досуха і додавали воду для осадження сполуки формули (III). Виділену сполуку формули (III) далі обробляли 10 % розчином HCl в етанолі з одержанням солі 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрил гідрохлориду формули (IV), яку виділяли. Наприкінці, одержували 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрил формули (V) шляхом обробки сполуки формули (IV) гідроксидом натрію в розчиннику вода-метанол.

Аналогічний спосіб одержання сполуки формули (V) розкритий в [WO 2012/143599]. Реакцію Сузукі здійснювали в розчиннику THF-толуол-вода і також використовували каталізатор фазового перенесення (TBAB). Виділену сполуку формули (III) здійснювали додаванням води і дистиляцією виділеної органічної фази практично досуха, з подальшим додаванням етанолу і фільтруванням кристалічного продукту. Виділену сполуку формули (III) обробляли 10 % розчином HCl в етанолі з одержанням сполуки формули (IV). Цю сполуку розчиняли в метанолі для обробки активованим вугіллям і целітом. Частину метанолу відганяли і додавали воду і 50 % розчин NaOH. Після завершення реакції метанол відганяли і додавали воду для осадження сполуки формули (V). Сумарний вихід від усіх трьох стадій склав 84,5 %.

Вказані вище способи мають декілька недоліків. Кількість дорогого каталізатора біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлориду, необхідного для ефективного здійснення реакції Сузукі, дуже висока близько 5 моль-%. Використовування етанольного розчину HCl є недоцільним, і обробка для виділення продукту в цьому способі є дуже складною через множину дистиляцій досуха, оскільки такі процедури важко здійснювати у великих масштабах. Більше того, декілька виділень роблять процес трудомістким і знижують вихід.

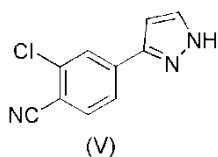
Таким чином, існує потреба у більш практичному і економічному способі, який підходить для одержання проміжних сполук, таких як сполука формули (V), у великому масштабі.

Суть винаходу

Було виявлено, що сполука формули (V) може бути одержана з використанням більш практичного і економічного способу і придатного для використання у великих масштабах. Зокрема, можна значно зменшити кількість дорогого паладієвого каталізатора і уникнути

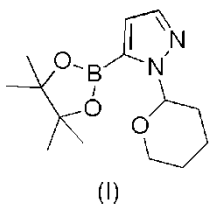
трудомістких стадій дистиляції, а також використання етанольного розчину HCl. Крім того, зменшується кількість стадій виділення, що дасть більш високий вихід. Також суттєво знижені рівні паладієвих залишків, виявлених у кінцевому продукті.

- 5 Таким чином, даний винахід забезпечує спосіб одержання 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрилу формули (V),



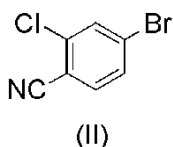
що включає стадії

- а) взаємодії 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу формули (I)

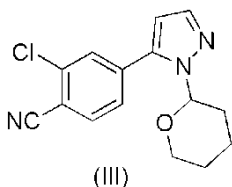


10

- з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II)



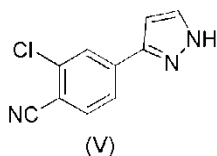
- 15 при підвищеній температурі у присутності Pd(OAc)₂, трифенілфосфіну і основи в розчиннику ацетонітрил-вода з утворюванням 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



- б) обробки сполуки формули (III) каталітичною кількістю HCl у метанольному розчиннику;
 с) додавання основи для нейтралізації суміші; і
 д) виділення сполуки формули (V).

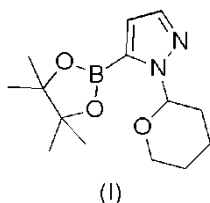
20

- В іншому аспекті, даний винахід забезпечує спосіб одержання 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрилу формули (V)

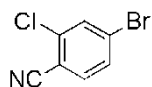


що включає стадії

- 25 а) взаємодії 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу формули (I)



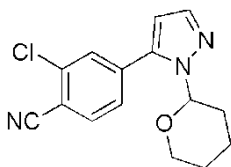
- з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II)



(II)

при підвищеній температурі у присутності $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, трифенілфосфіну і основи в розчиннику ацетонітрил-вода;

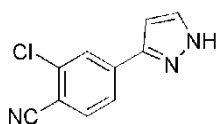
- 5 b) виділення ацетонітрильної фази;
 c) додавання води до охолодженої ацетонітрильної фази;
 d) виділення осадженого 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



(III)

- 10 e) обробки сполуки формули (III) каталітичною кількістю HCl у метанольному розчиннику;
 f) додавання основи для нейтралізації суміші;
 g) додавання води до суміші; i
 h) виділення осадженої сполуки формули (V).

У ще одному аспекті, даний винахід забезпечує спосіб одержання 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрилу формули (V)

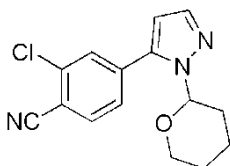


(V)

15

що включає стадії

- a) обробки 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



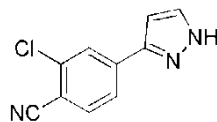
(III)

20

каталітичною кількістю HCl у метанольному розчиннику;

- b) додавання основи для нейтралізації суміші;
 c) виділення осадженої сполуки формули (V).

У ще одному аспекті, даний винахід забезпечує спосіб одержання 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрилу формули (V)

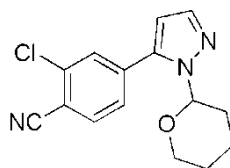


(V)

25

що включає стадії

- a) обробки 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



(III)

каталітичною кількістю HCl у метанольному розчиннику;

- b) додавання основи для нейтралізації суміші;

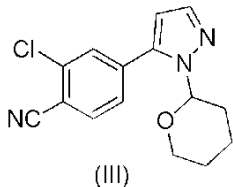
с) додавання води до суміші; і

d) виділення осадженої сполуки формули (V).

У ще одному аспекті, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (V) в одержанні сполуки формули (1A), де сполуку формули (V) одержують відповідно до будь-якого зі способів, описаних вище.

5

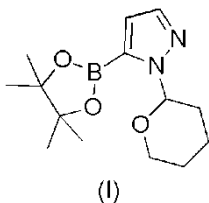
У ще одному аспекті, даний винахід забезпечує спосіб одержання 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



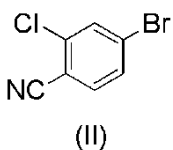
що включає стадії

10

а) взаємодії 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу формули (I)



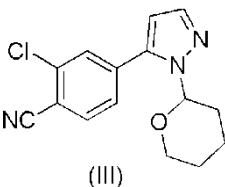
з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II)



15

при підвищеній температурі у присутності $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, трифенілфосфіну і основи в розчиннику ацетонітрил-вода.

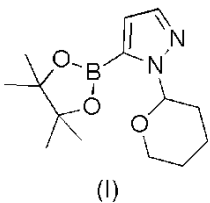
У ще одному аспекті, даний винахід забезпечує спосіб одержання 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



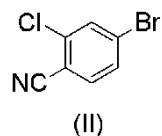
20

що включає стадії

а) взаємодії 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу формули (I)



з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II)



25

при підвищеній температурі у присутності $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, трифенілфосфіну і основи в розчиннику ацетонітрил-вода;

- b) виділення ацетонітрильної фази;
- c) додавання води до охолодженої ацетонітрильної фази;
- d) виділення осадженої сполуки формули (III).

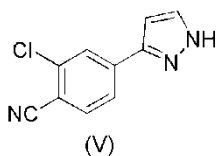
У ще одному аспекті, даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (III) в одержанні сполуки формули (1A), де сполуку формули (III) одержують відповідно до будь-якого зі способів, описаних вище.

Докладний опис винаходу

Термін "моль-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ", використовуваний у даній заявці, належить до вказаної у відсотках кількості каталізатора $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (у молях), використовуваного на стадії реакції, відносно до кількості вихідної сполуки (у молях). Наприклад, якщо 0,005 моль $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ використовують на 1 моль бром-2-хлорбензонітрилу на стадії реакції а), то моль-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, використовуваного на стадії а), становить $(0,005/1) \times 100$ моль-%=0,5 моль-%.

Таутомерія: Оскільки атом водню піразольного кільця може існувати у таутомерній рівновазі між 1- і 2-положенням, фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що формули і хімічні назви, розкриті в даній заявці, що включають атом водню у піразольному кільці, включають таутомер відповідної сполуки. Наприклад, хімічна назва, така як "2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрил" і відповідна формула (V) включає таутомер сполуки, а саме "2-хлор-4-(1H-піразол-5-іл)бензонітрил".

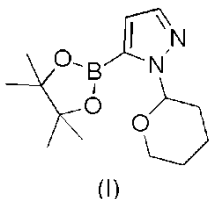
Відповідно до даного винаходу, 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрил формули (V)



20

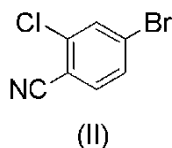
одержують шляхом

а) взаємодії 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу формули (I)

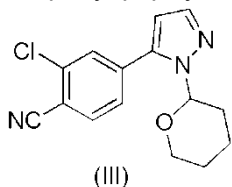


25

з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II)



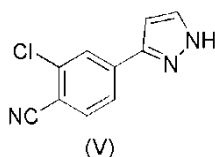
при підвищеній температурі у присутності $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, трифенілфосфіну і основи в розчиннику ацетонітрил-вода з утворюванням 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



30

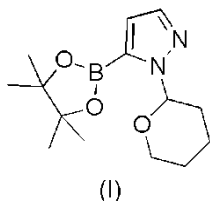
- b) обробки сполуки формули (III) каталітичною кількістю HCl у метанольному розчиннику;
- c) додавання основи для нейтралізації суміші; і
- d) виділення сполуки формули (V).

Відповідно до даного винаходу, зокрема, 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрил формули (V)



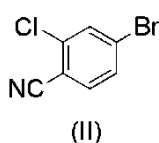
одержують шляхом

а) взаємодії 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу формули (I)



5

з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II)



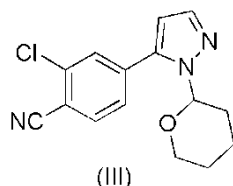
при підвищеній температурі у присутності $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, трифенілфосфіну і основи в розчиннику ацетонітрил-вода;

10

b) виділення ацетонітрильної фази;

c) додавання води до охолодженої ацетонітрильної фази;

d) виділення осадженого 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



15

e) обробки сполуки формули (III) каталітичною кількістю HCl у метанольному розчиннику;

f) додавання основи для нейтралізації суміші;

g) додавання води до суміші; і

h) виділення осадженої сполуки формули (V).

20

Було виявлено, що при заміні розчинника на стадії а) на суміш ацетонітрил-вода і каталізатора на $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ і трифенілфосфін кількість дорогого Pd каталізатора може бути суттєво зменшена. Зокрема, кількість $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ на кількість 4-бром-2-хлорбензонітрилу формули (II), яка необхідна для ефективного здійснення реакції Сузукі, становить всього лише від близько 0,5 до близько 2 моль-%, переважно від близько 0,6 до близько 0,8 моль-%. Крім того, після завершення реакції Сузукі розчинник ацетонітрил-вода утворює дві окремі рідкі фази, і виділення сполуки формули (III) з ацетонітрильної фази відбувається легко без необхідності яких-небудь стадій дистиляції.

25

Сполуки формули (I) і (II) є комерційно доступними, або вони можуть бути одержані згідно зі способами, відомими в даній галузі техніки.

30

Для здійснення реакції Сузукі суміш ацетонітрилу, води, основи і 4-бром-2-хлорбензонітрилу формули (II) спочатку можна кип'ятити зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом приблизно 15-60 хвилин, наприклад, близько 30 хвилин. Реакцію переважно здійснюють під потоком азоту. Таким чином, повітря вилучають, наприклад, шляхом кип'ятіння зі зворотним холодильником, і замінюють азотом. У розчиннику ацетонітрил-вода співвідношення ацетонітрилу до води звичайно становить від близько 25:75 до близько 75:25, переважно від близько 35:65 до близько 65:35, більш переважно від близько 40:60 до близько 60:40, наприклад, 50:50, за об'ємом. Основа являє собою придатну неорганічну основу, переважно карбонат калію.

35

Суміш потім відповідним чином охолоджують до $60-70^\circ\text{C}$ і додають $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ і трифенілфосфін. Молярне співвідношення $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ до трифенілфосфіну для

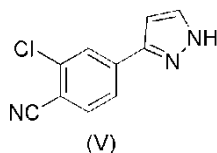
використовування в цьому способі становить, відповідно, приблизно 1:3. Кількість $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ у розрахунку на кількості 4-бром-2-хлорбензонітрилу формули (II) звичайно становить від близько 0,5 до близько 2 моль-%, переважно від близько 0,6 до близько 0,8 моль-%. Сполуку формули (I) можна розчинити в ацетонітрилі і повільно, наприклад, протягом 0,5 години додавати до суміші. Реакційну суміш потім перемішують при температурі від близько 60 до близько 75°C, переважно при 70±3°C, протягом періоду часу, достатнього для завершення реакції, звичайно від близько 1 до близько 5 годин, наприклад, протягом 2 годин. Утворюються окремі фази води і ацетонітрилу, і водну фазу можна вилучити з суміші відповідним чином при температурі 65-70°C. На цій стадії до виділеної ацетонітрильної фази можна додати основу, таку як аміачна вода (25 %), для відвертання можливого від'єднання тетрагідропіранільного кільця від сполуки формули (III). Потім можна здійснити осадження сполуки формули (III) шляхом охолодження суміші, наприклад, до 20±5°C, і поступового додавання води до охолодженої суміші. Кількість води, що додається, становить, відповідно, близько 80-120 %, наприклад, близько 100 %, у розрахунку на об'єм ацетонітрильного розчинника. Суміш перемішують при 20±5°C протягом деякого періоду часу для повного осадження сполуки формули (III), наприклад, протягом приблизно 6-24 годин. Можна здійснити виділення осадженого продукту, наприклад, шляхом фільтрування і промивання сумішшю ацетонітрил-вода і сушіння, наприклад, при зниженому тиску при близько 50-60°C.

Крім того, було виявлено, що перетворення сполуки формули (III) у сполуку формули (V) можна здійснювати в одному реакторі без виділення сполуки формули (IV). Немає необхідності в стадіях дистиляції, і спосіб може бути здійснений з використанням тільки каталітичної кількості 30 % водного розчину HCl , що набагато більш практично, ніж використання етанольного розчину HCl . Виділення сполуки формули (V) є простим, і спосіб в цілому забезпечує покращений вихід.

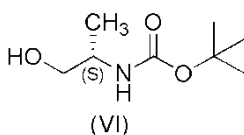
Перетворення сполуки формули (III) у сполуку формули (V) можна здійснити шляхом змішування сполуки формули (III), метанолу і невеликої кількості 30 % розчину HCl (водний розчин) відповідним чином при зниженій температурі, такий як 0-15°C, наприклад 10±3°C. Кількість HCl може становити від близько 0,05 до близько 0,1, наприклад, 0,08 мольних еквівалентів на один моль сполуки формули (III). Суміш перемішують при вказаній вище температурі протягом періоду часу, необхідного для того, щоб відбулося від'єднання тетрагідропіранільного кільця, такого як 0,5-5 годин, наприклад, протягом 2 годин. Потім до суміші додають основу, наприклад, аміачну воду (25 %) при вказаній вище температурі. Після цього поступово додають воду, наприклад, при 10-20°C і суміш перемішують, наприклад, протягом 6-24 годин. Кількість води, що додається, придатно становить близько 30-50 %, наприклад, 35-40 % у розрахунку на об'єм метанольного розчинника. Осадження сполуки формули (V) можна здійснити шляхом охолодження суміші, наприклад, до близько 0-5°C і перемішування при цій температурі протягом часу, достатнього для завершення осадження, придатно від близько 1 до близько 8 годин, наприклад, від близько 3 до близько 5 годин. Осаджений продукт можна виділити, наприклад, шляхом фільтрації з промиванням сумішшю 3:1 холодна вода:метанол і сушінням, наприклад, при зниженому тиску при температурі 50-60°C.

Сполуку формули (1A) можна одержати зі сполуки формули (V), наприклад, з використанням способів, описаних в WO 2011/051540 і WO 2012/143599. Наприклад, згідно з одним варіантом здійснення, спосіб одержання сполуки формули (1A) включає стадії

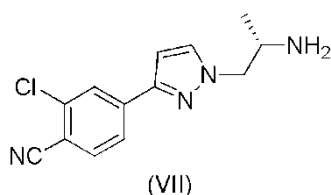
i) взаємодії сполуки формули (V)



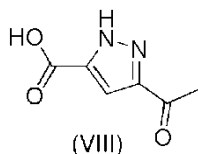
зі сполукою формули (VI)



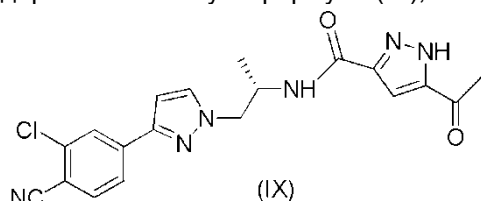
з одержанням сполуки формули (VII);



ж) взаємодії сполуки формули (VII) зі сполукою формули (VIII)



з одержанням сполуки формули (IX); і



к) відновлення сполуки формули (IX) з одержанням сполуки формули (1A).

Реакцію на стадії і) можна здійснити, наприклад, з використанням умов реакції Міцунобу, наприклад, при кімнатній температурі у присутності трифенілфосфіну і DIAD (діізопропіл азодикарбоксилату) у придатному розчиннику, наприклад, THF або EtOAc, з подальшим зняттям Вос захисту шляхом обробки за допомогою HCl і наприкінці основою, такою як NaOH.

Реакцію стадії ж) можна здійснити при кімнатній температурі у присутності придатної системи активуючої і зв'язувальної речовини, такої як комбінація DIPEA (N, N-діізопропілетиламін), EDCI (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід) і безводного HOBt (1-гідрокси-бензотріазол) в придатному розчиннику, наприклад, DCM. Як альтернативу, можна використовувати HOBt, HBTU (O-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат). Альтернативно, комбінацію DIPEA і ТЗР (циклічний ангідрид 1-пропанофосфонової кислоти) можна використовувати як систему активуючої і зв'язувальної речовини.

Реакцію стадії к) можна здійснити при кімнатній температурі шляхом обробки сполуки формули (IX) відновником, наприклад, борогідридом натрію в придатному розчиннику, наприклад, етанолі, з подальшою обробкою суміші водним розчином HCl.

Винахід далі проілюстрований наступними необмежуваними прикладами.

Приклад 1. Одержання 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу формули (I)

1-(Тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол (5 кг), THF (7,0 л) і толуол (28 л) змішували при кімнатній температурі (кімн.темп.) в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до 0°C, по краплях додавали n-BuLi (17,9 кг, 1,42 М у гексані) при 0-5°C протягом 2-3 годин і суміш перемішували при 0-5°C протягом 1 години. По краплях додавали триізопропілборат (6,8 кг) при 0-5°C протягом 45 хвилин. Суміш доводили до кімнатної температури і перемішували протягом 1-2 годин. У суміш при кімнатній температурі порціями додавали пінакол (3,88 кг) протягом 20-30 хвилин, з подальшим перемішуванням протягом 45 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C і по краплях додавали оцтову кислоту (3,9 кг) протягом 30 хвилин при 0-5°C. Суміш доводили до кімнатної температури і підтримували при цій температурі протягом 12-14 годин. Суміш потім охолоджували до 0°C і по краплях додавали воду (20 л) при 0-5°C протягом 30 хвилин. Суміш доводили до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хвилин. Водний шар відокремлювали і екстрагували толуолом (20 л). Об'єднаний органічний шар промивали 10 % розчином NaHCO₃ (22 л), потім водою (20 л). Органічний шар концентрували при зниженому тиску при температурі нижче 60°C. Одержану неочищену сполуку потім піддавали перегонці з гептаном (7 л). До одержаного залишку додавали гептан (5 л) і суміш перемішували при 0-5°C протягом 1-2 годин. Тверду речовину потім фільтрували, промивали холодним гептаном (5 л) і сушили при 25-30°C протягом 2-3 годин. Вихід 6,2 кг (67.8 %), ВЕРХ чистота 99,8.

Приклад 2. Одержання 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу (III)

Завантажували ацетонітрил (50 мл), воду (50 мл), карбонат калію * H₂O (21,7 г, 2,07 екв.) і 4-бром-2-хлорбензонітрил (II) (14,0 г, 1,00 екв.). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом приблизно 0,5 години. Суміш охолоджували до 60-70°C у захисній атмосфері азоту. Під захисним шаром азоту додавали ацетат паладію(II) Pd(OAc)₂ (0,10 г, 0,007 екв.) і трифенілфосфін (0,40 г, 0,024 екв.). 1-(Тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (I) (21,0 г, 1,17 екв.) розчиняли в ацетонітрилі (30 мл). Повітря відкачували під вакуумом і заміняли азотом. Цей розчин додавали до реакційної суміші протягом приблизно 0,5 години при 70±3°C. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 70±3°C. Водну фазу відокремлювали і вилучали з реакційної суміші при 65-70°C. До реакційної суміші додавали 2 мл аміачної води (25 %) і суміш потім охолоджували до 20±5°C. Поступово додавали воду (80 мл) при 20±5°C. Суміш перемішували протягом ночі при 20±5°C. Кристалічний продукт фільтрували і промивали двічі сумішшю ацетонітрил: вода 1:1 (20 мл). Продукт сушили при зниженому тиску при 50-60°C. Вихід 17,18 г (92,3 %). ВЕРХ-чистота 99,8 %.

Приклад 3. Одержання 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрилу (V)

Завантажували 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрил (III) (10,0 г, 1,00 екв.) і метанол (40 мл). Додавали 30 % розчин HCl (0,3 мл, 0,08 екв.) при 10±3°C. Суміш перемішували протягом 2 годин при 10±3°C. Додавали аміачну воду (25 %) (3,0 мл, 1,1 екв.) при 10±5°C. Поступово додавали воду (15 мл) при 10-20°C. Суміш перемішували протягом ночі при 20±5°C. Суміш потім охолоджували до 0-5°C і перемішували протягом 4 годин при 0-5°C. Кристалічний продукт фільтрували і промивали сумішшю холодна вода:метанол 3:1 (30 мл) і сушили при 50-60°C. Вихід 6,78 г (95,8 %). ВЕРХ-чистота 99,7 %.

Приклад 4. Одержання (S)-4-(1-(2-амінопропіл)-1H-піразол-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (VII)

15 г (73,7 ммоль) 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрилу (V), 26,5 г (151 ммоль) (S)-трет-бутил-1-гідрокси пропан-2-ілкарбамату (VI), трифенілфосфін (39,6 г, 151 ммоль) і 84 мл EtOAc поміщали в реакційну посудину в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до 10±5°C. Додавали DIAD (29,7 мл, 151 ммоль) рівномірно протягом 4 годин при перемішуванні, підтримуючи температуру при 10±10°C. Суміш нагрівали до 20±5°C і перемішували протягом ночі. Додавали по краплях концентровану HCl (31,1 мл, 295 ммоль) протягом 10-30 хвилин при перемішуванні, підтримуючи температуру при 30±5°C. Суміш перемішували при 45±5°C до завершення реакції. Додавали воду (82,5 мл) і температуру доводили до 35±5°C. Потім додавали DCM (105 мл) і суміш енергійно перемішували протягом щонайменше 1 хвилини і залишали на 10 хвилин для розділення шарів. Органічний шар виділяли і промивали 60 мл теплої води. Водні фази об'єднували і промивали за допомогою 75 мл DCM. Після цього до водної фази додавали 75 мл DCM і 19,3 мл (125 ммоль) 25 % розчину амонію (NH₄OH). Рівень pH встановлювали вище 9 шляхом додавання 50 % розчину NaOH і суміш перемішували при 40±5°C до завершення реакції. Рівень pH встановлювали вище 9 шляхом додавання 50 % розчину NaOH. Розчин фільтрували через целіт при 35°C, шари розділяли і виділяли органічну фазу. DCM відганяли при нормальному тиску доти, поки не залишилося 25 мл розчину. Додавали 2-пропанол (4,65 мл) і температуру доводили до близько 50°C. Потім додавали 90 мл N-гептану протягом 1 години. У розчин вносили затравку, коли було додано приблизно 22 мл N-гептану. Суміш охолоджували до 0±5°C протягом 6 годин і потім перемішували протягом ночі. Осаджений продукт виділяли шляхом фільтрації, промивали N-гептаном (30 мл) і сушили під вакуумом при 50°C. Вихід 81,8 %.

Приклад 5. Одержання 3-ацетил-1H-піразол-5-карбонової кислоти (VIII)

3-Ацетил-1H-піразол-5-карбоксилат (5 г, 29,7 ммоль), воду (30 мл) і гідроксид натрію 48 % (2,83 мл, 52,0 ммоль) обережно додавали в реакційну посудину. Суміш нагрівали до 60-65°C і перемішували до завершення реакції. Суміш потім охолоджували до 50°C. 30 % Розчин HCl (2,83 мл, 26,8 ммоль) додавали при 50°C протягом 1 години і у суміш вносили затравку по завершенню додавання HCl. Суміш перемішували протягом 2 годин. Потім додавали 30 % розчин HCl (2,451 мл, 23,19 ммоль) при 50°C протягом 3 годин з подальшим перемішуванням при 50°C протягом 30 хвилин. Осаджений продукт виділяли шляхом фільтрації, промивали водою (5 мл) і потім метанолом (2,5 мл) і сушили під вакуумом при 60°C. Вихід 92,8 %.

Приклад 6. Одержання (S)-5-ацетил-N-(1-(3-(3-хлор-4-ціанофеніл)-1H-піразол-1-іл)пропан-2-іл)-1H-піразол-3-карбоксаміду (IX)

6,80 г (44,1 ммоль) 3-ацетил-1H-піразол-5-карбонової кислоти (VIII), DCM (76 мл), 10,33 г (38,3 ммоль) (S)-4-(1-(2-амінопропіл)-1H-піразол-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (VII) і DIPEA (18,04 мл, 104 ммоль) поміщали в реакційну колбу в атмосфері азоту при близько 20°C. Суміш

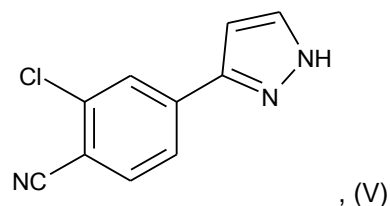
охолоджували до 5°C. Потім додавали протягом 2 годин 28,2 мл (49,9 ммоль) ТЗР (циклічний ангідрид 1-пропанфосфонової кислоти) в EtOAc (50 %) при енергійному перемішуванні при близько 10°C. Суміш перемішували при 10±3°C протягом ночі. Потім до суміші додавали етанол (30 мл). Приблизно 70 мл DCM потім відганяли при близько 60°C і в суміш вносили затравку при близько 60°C, з подальшим перемішуванням протягом 30 хвилин при цій температурі. Суміш води (40 мл), 0,75 мл 30 % розчину HCl у воді і етанолу (10 мл) потім додавали протягом приблизно 2 годин з подальшим перемішуванням при 60±5°C протягом приблизно 2 годин. Суміш охолоджували до 5-10°C протягом 4 годин з подальшим перемішуванням при цій температурі протягом ночі. Осаджений продукт виділяли шляхом фільтрації, промивали за допомогою 2 × 30 мл води і 1 × 20 мл етанолу і сушили під вакуумом при 60°C протягом ночі. Вихід 87,5 %.

Приклад 7. Одержання N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-ціанофеніл)-1H-піразол-1-іл)-пропан-2-іл)-5-(1-гідроксіетил)-1H-піразол-3-карбоксаміду (IA)

100 мг (0,25 ммоль) (S)-5-ацетил-N-(1-(3-(3-хлор-4-ціанофеніл)-1H-піразол-1-іл)пропан-2-іл)-1H-піразол-3-карбоксаміду (IX) і 5 мл EtOH поміщали в реакційну колбу і повільно додавали 19 мг (0,5 ммоль) боргідриду натрію у вигляді суспензії в EtOH. Реакційну суміш перемішували протягом ночі до завершення реакції. Додавали по краплях 0,5 мл води і 1 мл 0,5 М розчину HCl. Розчин упарювали досуха і додавали 20 мл DCM. Суміш промивали за допомогою 10 мл 1 М розчину NaHCO₃ і 10 мл води з подальшим сушінням над Na₂SO₄. Після фільтрації і упарювання одержували 76 мг продукту. Вихід 76 %.

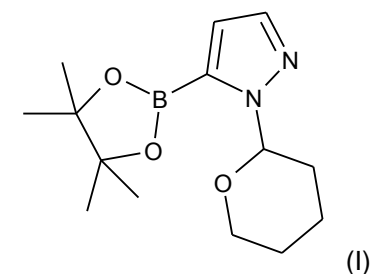
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрилу формули (V)

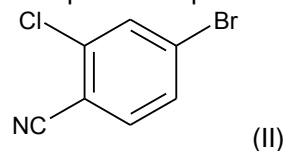


що включає стадії:

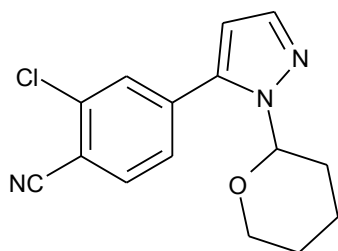
а) взаємодії 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу формули (I)



з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II)



при підвищеній температурі у присутності Pd(OAc)₂, трифенілфосфіну і основи в розчиннику ацетонітрил-вода з утворенням 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



(III);

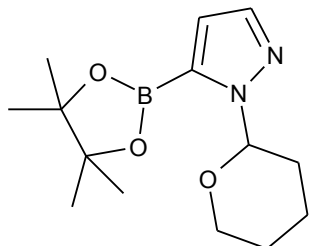
b) обробки сполуки формули (III) у метанольному розчиннику каталітичною кількістю HCl;

c) додавання основи для нейтралізації суміші; і

d) виділення сполуки формули (V).

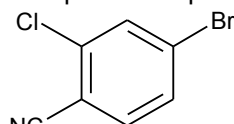
5 2. Спосіб за п. 1, що включає стадії:

a) взаємодії 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу формули (I)



(I)

з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II)



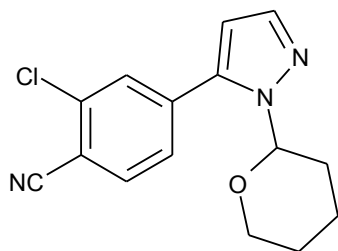
(II)

при підвищеній температурі у присутності Pd(OAc)₂, трифенілфосфіну і основи в розчиннику ацетонітрил-вода;

b) виділення ацетонітрильної фази;

c) додавання води до охолодженої ацетонітрильної фази;

15 d) виділення осажденного 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



(III);

e) обробки сполуки формули (III) у метанольному розчиннику каталітичною кількістю HCl;

f) додавання основи для нейтралізації суміші;

20 g) додавання води до суміші; і

h) виділення осащеної сполуки формули (V).

3. Спосіб за п. 1 або 2, в якому кількість Pd(OAc)₂, використовувана у розрахунку на кількість сполуки формули (II), на стадії а) становить від приблизно 0,5 до приблизно 2, переважно від приблизно 0,6 до приблизно 0,8 моль %.25 4. Спосіб за будь-яким пп. 1, 2 або 3, в якому молярне співвідношення Pd(OAc)₂ і трифенілфосфіну становить 1:3.

5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому основа являє собою карбонат калію.

6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому температура реакції на стадії а) становить від приблизно 60 до приблизно 75 °C, переважно 70±3 °C.

30 7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому стадію а) здійснюють під потоком азоту.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 2-7, в якому основу додають до виділеної ацетонітрильної фази перед стадією c).

9. Спосіб за п. 8, в якому основа являє собою аміачну воду.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 2-9, в якому температура суміші після стадії с) становить 10-40 °С, переважно 20±5 °С.

5 11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому час реакції на стадії а) становить 1-8 годин, переважно 2-4 години.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 2-11, в якому кількість HCl, використовувана у розрахунку на кількість сполуки формули (III), на стадії е) становить від приблизно 0,05 до приблизно 0,2, переважно від приблизно 0,07 до приблизно 0,10 молярних еквівалентів.

10 13. Спосіб за будь-яким з пп. 2-12, в якому температура реакції на стадії е) становить 0-20 °С, переважно 10±5 °С.

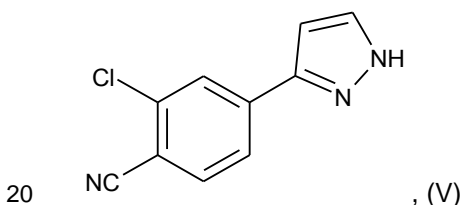
14. Спосіб за будь-яким з пп. 2-13, в якому час реакції на стадії е) становить 1-8 годин, переважно 2-4 години.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 2-14, в якому використовувана основа на стадії f) являє собою аміачну воду.

15 16. Спосіб за будь-яким з пп. 2-15, в якому температура суміші після стадії g) становить 10-20 °С.

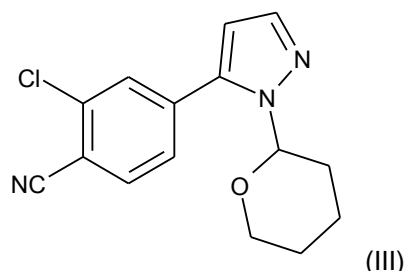
17. Спосіб за будь-яким з пп. 2-16, в якому виділення на стадії h) здійснюють при температурі 0-5 °С.

18. Спосіб одержання 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрилу формули (V)



що включає стадії:

а) обробки 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



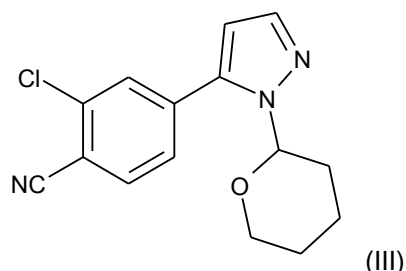
у метанольному розчиннику каталітичною кількістю HCl;

25 b) додавання основи для нейтралізації суміші;

c) виділення осадженої сполуки формули (V).

19. Спосіб за п. 18, що включає стадії:

а) обробки 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



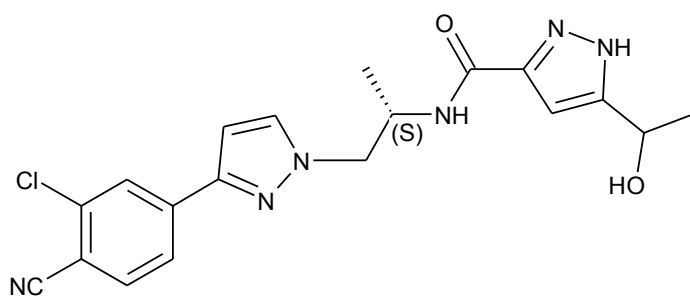
30 у метанольному розчиннику каталітичною кількістю HCl;

b) додавання основи для нейтралізації суміші;

c) додавання води до суміші; i

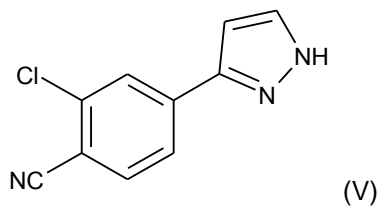
d) виділення осадженої сполуки формули (V).

20. Спосіб одержання сполуки формули (1A)

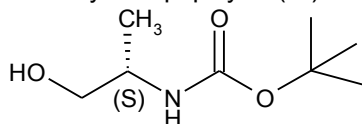


, (1A)

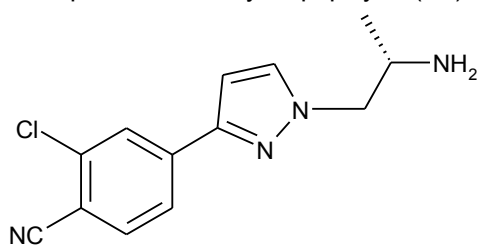
що включає отримання сполуки формули (V) відповідно до способу за будь-яким з пп. 1-19; і
і) взаємодію сполуки формули (V)



5 зі сполукою формули (VI)

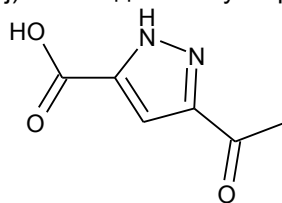


з одержанням сполуки формули (VII)



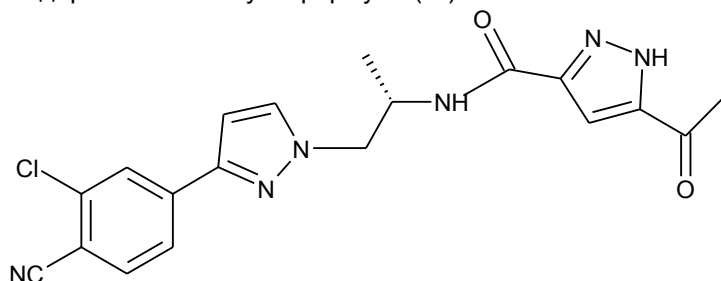
(VII);

і) взаємодію сполуки формули (VII) зі сполукою формули (VIII)



10

з одержанням сполуки формули (IX)



(IX); і

к) відновлення сполуки формули (IX) з одержанням сполуки формули (1A).

Комп'ютерна верстка В. Юкін

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601