



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129608** (13) **C2**  
(51) МПК

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 231/12** (2006.01)

**C07D 231/14** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2022 04661</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>10.05.2021</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>12.06.2025</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>20207081</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>11.05.2020</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>FI</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>10.05.2023, Бюл.№ 19</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>11.06.2025, Бюл.№ 24</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/FI2021/050343, 10.05.2021</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Грумманн Арне (FI), Каріалайнен Оскарі (FI)</b></p> <p>(73) Володілець (володільці): <b>ОРІОН КОРПОРЕЙШН, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finland (FI)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Оцалюк Валентин Михайлович, реєстр. №359</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2016/162604 A1, 13.10.2016 WO 2012/143599 A1, 26.10.2012 Carbon-carbon coupling reactions catalyzed by heterogeneous palladium catalysts / LUNXIANG YIN, JÜRGEN LIEBSCHER // Chem. Rev. 2007. Vol. 107. P. 133-173</b></p>
--	---

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АНТАГОНІСТІВ АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА І ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ДЛЯ НЬОГО**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується вдосконаленого способу одержання 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу (III), який можна використовувати як проміжний продукт при одержанні карбоксамідних антагоністів андрогенового рецептора, де спосіб включає одержання сполуки (III) з використанням гетерогенного паладієвого каталізатора.

**UA 129608 C2**

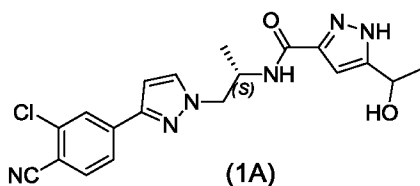


Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до вдосконаленого способу одержання 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл)бензонітрилу (III), який можна використовувати як проміжну сполуку при одержанні карбоксамідних антагоністів андрогенового рецептора, таких як N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-ціанофеніл)-1Н-піразол-1-іл)-пропан-2-іл)-5-(1-гідроксиетил)-1Н-піразол-3-карбоксамід (1A).

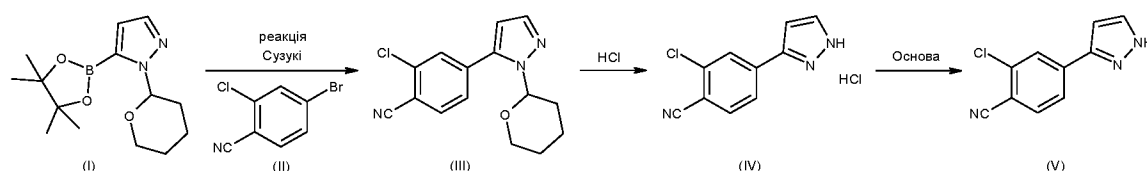
Передумови створення винаходу

Сполука N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-ціанофеніл)-1Н-піразол-1-іл)-пропан-2-іл)-5-(1-гідроксиетил)-1Н-піразол-3-карбоксамід формули (1A) та його похідні були описані в WO 2011/051540. Сполука формули (1A) та її похідні є потужними антагоністами андрогенового рецептора (AP), які корисні при лікуванні раку, зокрема раку передміхурової залози та інших захворювань, де бажаний антагонізм AP.



WO 2011/051540 описує спосіб одержання сполуки формули (1A) через проміжні сполуки (III), (IV) і (V) як показано на Схемі 1:

Схема 1



Сполуку формули (III) або 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл)бензонітрил одержували реакцією пінаколового естеру 1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-борної кислоти (I) з 4-бром-2-хлорбензонітрилом (II) у реакції Сузукі. Реакцію Сузукі проводять у присутності гомогенного (розчинного) каталізатора - хлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II), та основи - карбонат натрію, в розчиннику ТГФ-вода. Після завершення реакції розчинники відганяють майже досуха і додають воду для осадження сполуки формули (III).

Подібний спосіб одержання сполуки формули (III) описано в WO 2012/143599. Реакцію Сузукі проводять у присутності гомогенного каталізатора - хлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II), основи - карбонат натрію, та каталізатора міжфазового переносу (ТВАВ) у розчиннику ТГФ-толуол-вода. Виділення сполуки формули (III) здійснюють шляхом додавання води та відгонки виділеної органічної фази майже до сухого стану з подальшим додаванням етанолу та фільтруванням кристалічного продукту.

Нарешті, WO 2016/162604 описує спосіб одержання сполуки формули (III), де реакцію Сузукі проводять у присутності гомогенного каталізатора Pd(OAc)<sub>2</sub>, основи - карбонат калію, та трифенілфосфіну в розчиннику ацетонітрил-вода. Сполуку формули (III) виділяють видаленням водної фази з реакційної суміші, додаванням аміачної води (25 %) і охолодженням реакційної суміші з подальшим додаванням води та виділенням кристалічного продукту.

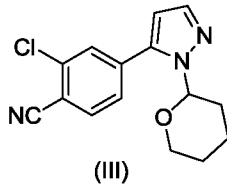
Вищезазначені способи мають той недолік, що дорогий розчинний паладієвий каталізатор утилізується після реакції, що сприяє значній частині виробничих витрат, і що сліди паладієвого каталізатора залишаються в виділеному продукті.

Таким чином, існує потреба у більш практичному та економічному способі, який би був придатним для виробництва проміжних сполук антагоністів AP, таких як сполука формули (III), у великому масштабі.

Короткий опис винаходу

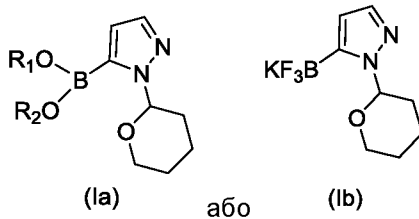
Було виявлено, що сполуку формули (III) можна одержувати у великому масштабі за допомогою гетерогенного каталізатора, що забезпечує високі виходи, високу чистоту кінцевого продукту та короткий час реакції. Оскільки гетерогенний каталізатор іммобілізований або нанесений на твердий носій, його можна легко відновити та переробити, що значно знижує виробничі витрати процесу. Рівень залишків каталізатора в кінцевому продукті також істотно знижується.

Таким чином, даний винахід пропонує спосіб одержання 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III)



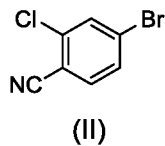
5

що включає, введення в реакцію сполуки формули (Ia) або (Ib)



10

де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є гідрогенами, або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом утворюють нерозгалужений або розгалужений C<sub>2-6</sub> алкільний ланцюг або -C(O)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(O)- ланцюг, з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II)

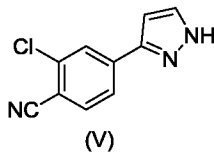


15

при підвищеній температурі в присутності гетерогенного паладієвого каталізатора, розчинника і основи.

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

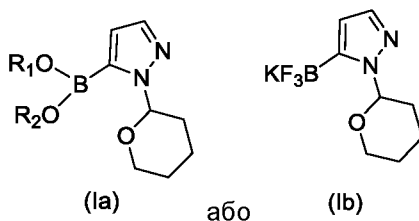
20



що включає стадії

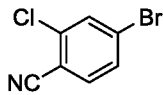
(a) введення в реакцію сполуки формули (Ia) або (Ib)

25



де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є гідрогенами, або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом утворюють нерозгалужений або розгалужений C<sub>2-6</sub> алкільний ланцюг або -C(O)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(O)- ланцюг, з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II)

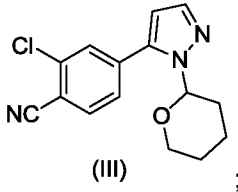
30



(II)

при підвищеній температурі в присутності гетерогенного паладієвого каталізатора, розчинника і основи, з одержанням сполуки формули (III)

5



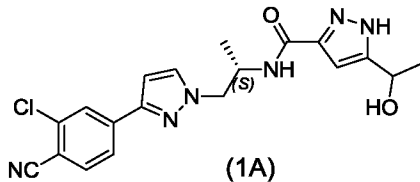
(III)

(б) обробку сполуки формули (III) HCl;

(в) додавання основи, з одержанням сполуки формули (V).

10

В ще одному іншому аспекті, даний винахід забезпечує спосіб одержання сполуки формули (1A)

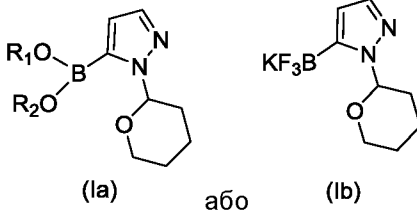


(1A)

15

що включає стадії

(а) введення в реакцію сполуки формули (Ia) або (Ib)



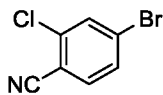
(Ia)

або

(Ib)

20

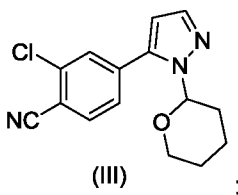
де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є гідрогенами, або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом утворюють нерозгалужений або розгалужений C<sub>2-6</sub> алкільний ланцюг або -C(O)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(O)- ланцюг, з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II)



(II)

25

при підвищеній температурі в присутності гетерогенного паладієвого каталізатора, розчинника і основи, з одержанням сполуки формули (III)

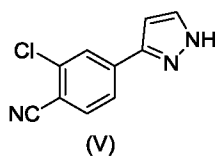


(III)

30

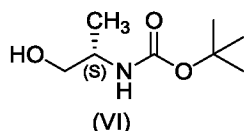
(б) обробку сполуки формули (III) HCl;

(в) додавання основи, з одержанням сполуки формули (V)



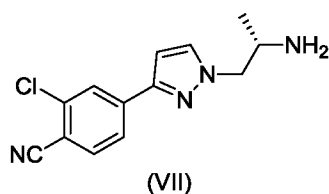
5

(г) введення в реакцію сполуки формули (V) з сполукою формули (VI)

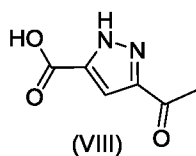


10

з одержанням сполуки формули (VII);

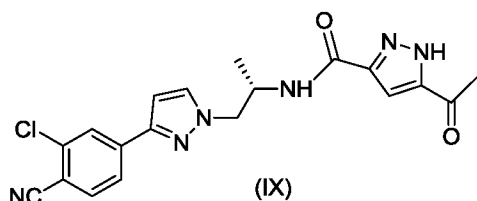


(д) введення в реакцію сполуки формули (VII) з сполукою формули (VIII)



15

з одержанням сполуки формули (IX); і



20

(е) відновлення сполуки формули (IX), з одержанням сполуки формули (1A).

Детальний опис винаходу

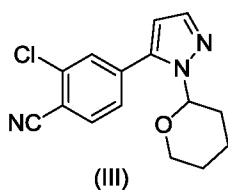
Термін "гетерогенний паладієвий каталізатор", як він використовується в цьому документі, відноситься до паладієвого каталізатора, який іммобілізований або нанесений на твердий носій таким чином, що каталізатор можна легко видалити з реакційного середовища після завершення реакції, наприклад, фільтруванням.

Термін "моль-% паладію", як він використовується в цьому документі, відноситься до відсоткової кількості паладію (у молях), використаного на стадії реакції, по відношенню до кількості вихідної сполуки (у молях). Наприклад, якщо в реакції використовується 0,005 моль паладію на 1 моль бром-2-хлорбензонітрилу, моль-% використаного паладію становить  $(0,005/1) * 100$  моль-% = 0,5 моль-%.

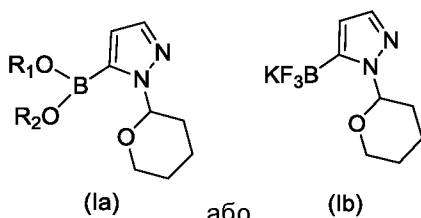
Таутомерія: оскільки атом гідрогену піразольного кільця може існувати в таутомерній рівновазі між 1- і 2-положеннями, фахівець у цій галузі техніки розуміє, що описані в даному документі формули та хімічні назви, які містять атом гідрогену в піразольному кільці, включають таутомер розглянутої сполуки. Наприклад, хімічна назва "2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрил" і відповідна формула (V) містять таутомер сполуки, а саме "2-хлор-4-(1H-піразол-5-іл)бензонітрил".

Відповідно до даного винаходу 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-

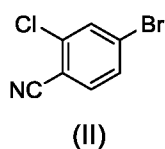
і) бензонітрил формули (III)



5 одержують шляхом введення в реакцію сполуки формули (Ia) або (Ib)

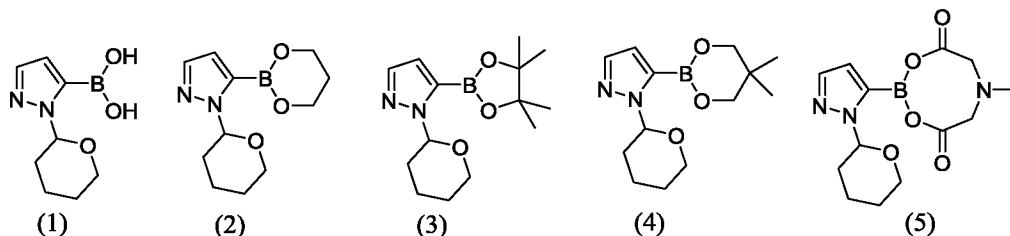


10 де  $R_1$  і  $R_2$  є гідрогенами, або  $R_1$  і  $R_2$  разом утворюють нерозгалужений або розгалужений  $C_{2-6}$  алкільний ланцюг або  $-C(O)-CH_2-N(CH_3)-CH_2-C(O)-$  ланцюг, з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II)



15 при підвищеній температурі в присутності гетерогенного паладієвого каталізатора, розчинника і основи.

Згідно з одним з переважних варіантів реалізації винаходу, сполуку формули (Ia) вибирають з наступних сполук:



20

Відповідно до особливо переважного варіанту реалізації винаходу, 4-бром-2-хлорбензонітрил формули (II) взаємодіє зі сполукою формули (Ia), яка є 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолом (3).

25 Гетерогенний паладієвий каталізатор, що використовується в реакції, є паладієвим каталізатором, який іммобілізований або нанесений на твердий носій. Приклади гетерогенних паладієвих каталізаторів включають паладій на вугіллі, паладій на сульфаті барію, паладій на оксидах металів (таких як оксид алюмінію), паладій на діоксиді кремнію або паладій на цеолітах. Гетерогенні паладієві каталізатори комерційно доступні, наприклад, під торговою маркою Noblyst® від Evonik Industries AG. Приклади включають Noblyst® P1064 (5 % паладію на активованому вугіллі), Noblyst® P1070 (10 % паладію на активованому вугіллі), Noblyst® P1090 (5 % паладію на активованому вугіллі), Noblyst® P1092 (5 % паладію на активованому вугіллі), Noblyst® P1093 (5 % паладію на активованому вугіллі) і Noblyst® P1095 (5 % паладію на активованому вугіллі), що доступні у вигляді вологого сипучого порошку. У способі за даним винаходом кількість використовуваного паладію на кількість сполуки формули (II) зазвичай становить від приблизно 0,2 до приблизно 1 моль-%, переважно від приблизно 0,4 до 30 приблизно 0,8 моль-%, наприклад, 0,5 моль-%. Реакцію переважно проводять за відсутності паладієвих лігандів, таких як трифенілфосфін, оскільки було виявлено, що такі ліганди 35 заважають реакції, коли використовується гетерогенний паладієвий каталіз.

Реакцію проводять у відповідному розчиннику. Хоча можна використовувати будь-який відповідний розчинник, розчинник переважно містить диметилсульфоксид (ДМСО) окремо або, більш переважно, у суміші з водою. Відповідно, співвідношення води до ДМСО становить від приблизно 0:100 до приблизно 50:50, переважно від приблизно 1:99 до приблизно 35:65, більш переважно від приблизно 5:95 до приблизно 20:80, наприклад 10:90, за об'ємом.

Особливо придатними основами для проведення реакції є органічні основи, включаючи триалкіламіни, такі як діізопропілетиламін (DIPEA), триметиламін (TEA) або трибутиламін (TBA). Триалкіламіни є переважними, і, зокрема, діізопропілетиламін (DIPEA), який відповідно використовується в кількості від 1 до 2 молярних еквівалентів, наприклад, від 1,3 до 1,6 молярних еквівалентів по відношенню до сполуки (II).

Реакцію переважно проводять у присутності каталізатора міжфазового переносу, такого як сіль четвертинного амонію. Бромід тетрабутиламонію і хлорид тетрабутиламонію є особливо переважними.

Згідно з одним з особливо переважних варіантів реалізації винаходу, реакцію проводять у розчиннику ДМСО-вода в присутності основи, якою є діізопропілетиламін (DIPEA), і каталізатора міжфазового переносу, яким є бромід тетрабутиламонію або хлорид тетрабутиламонію.

Сполуки формули (Ia), (Ib) і (II) є комерційно доступними або їх можна одержати згідно зі способами, відомими в даній галузі техніки.

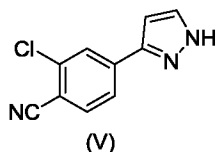
Для проведення реакції Сузукі суміш 4-бром-2-хлорбензонітрилу (II), сполуки формули (Ia) або (Ib), наприклад, 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (3), розчинник, основу та каталізатор міжфазового переносу, можна спочатку перемішати в атмосфері азоту. Реакцію відповідним чином проводять у потоці азоту. Додають каталізатор і суміш нагрівають до температури, яка становить від приблизно 60 °C до приблизно 100 °C, переважно від приблизно 70 °C до приблизно 80 °C, наприклад, від приблизно 72 °C до приблизно 78 °C. Суміш перемішують до завершення реакції, наприклад, протягом від приблизно 1 до приблизно 5 годин, зазвичай протягом від приблизно 2 до приблизно 4 годин. Після цього суміш належним чином охолоджують приблизно до 50-70 °C і гетерогенний паладієвий каталізатор видаляють, наприклад, шляхом фільтрації під тиском азоту. Щоб полегшити видалення гетерогенного паладієвого каталізатора, такого як паладій на вугіллі, з реакційної суміші, до реакційної суміші перед фільтруванням можна додати етанол. Було виявлено, що частинки паладію на вуглєці можуть утворювати дуже дрібну дисперсію в ДМСО, що перешкоджає повному видаленню частинок каталізатора з реакційної суміші шляхом фільтрації. Було виявлено, що додавання етанолу призводить до агрегації дрібних частинок каталізатора в більші частинки, які легше видалити шляхом фільтрації. Придатне співвідношення ДМСО: етанол перед фільтруванням становить від приблизно 10:2 до приблизно 10:10, більш типово від приблизно 10:3 до приблизно 10:5, наприклад, приблизно 10:4.

Потім температуру фільтрату відповідним чином регулюють приблизно до 30-50 °C і осадження сполуки (III) проводять шляхом повільного додавання води до охолодженої суміші. Кількість води, яку потрібно додати, відповідно становить приблизно 60-120 %, наприклад, приблизно 65-80 %, від об'єму розчинника, в якому проводилася реакція. Потім одержану суспензію можна додатково охолодити приблизно до 15-25 °C і перемішувати протягом періоду, необхідного для завершення осадження сполуки (III), наприклад, приблизно від 3 до 12 годин. Осад продукту можна виділити, наприклад, фільтруванням, промити водою та висушити, наприклад, при зниженому тиску приблизно при 40-60 °C. Спосіб зазвичай дає сполуку (III) із чистотою згідно ВЕРХ 99,5 % або вище, більш типово приблизно 99,8 %.

Перетворення сполуки формули (III) у сполуку формули (V) можна здійснити за допомогою способів, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, сполуку формули (III), розчинену в метанолі, можна обробити невеликою кількістю 30 % HCl (водної), відповідно, при зниженій температурі, наприклад 0-15 °C. Суміш перемішують при цій температурі протягом періоду часу, необхідного для відриву тетрагідропіранілового кільця, наприклад, 2 години. Потім до суміші при вищевказаній температурі додають основу, наприклад, аміачну воду (25 %). Після цього поступово додають воду, наприклад, при 10-20 °C з наступним перемішуванням, наприклад, протягом періоду часу від 6 до 24 годин. Сполуку формули (V) можна осадити шляхом охолодження суміші, наприклад, приблизно до 0-5 °C, і перемішуванням при цій температурі протягом періоду часу, достатнього для завершення осадження, відповідно, наприклад, від приблизно 3 до приблизно 5 год. Осаджений продукт можна виділити, наприклад, фільтруванням.

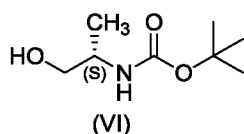
Сполуку формули (1A) можна одержати зі сполуки формули (V), наприклад, використовуючи способи, описані в WO 2011/051540 і WO 2012/143599. Наприклад, згідно з одним з варіантів

реалізації, спосіб одержання сполуки формули (1A) включає стадії  
(г) введення в реакцію сполуки формули (V)



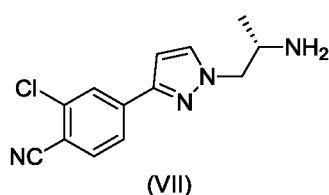
5

з сполукою формули (VI)



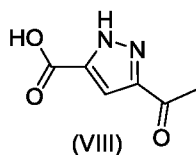
10

з одержанням сполуки формули (VII);

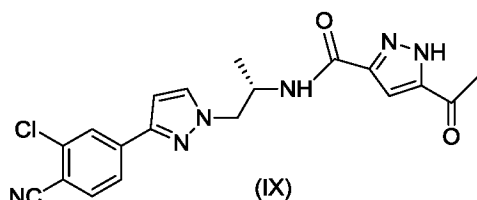


15

(д) введення в реакцію сполуки формули (VII) з сполукою формули (VIII)



з одержанням сполуки формули (IX); і



20

(е) відновлення сполуки формули (IX), з одержанням сполуки формули (1A).

Реакцію стадії (г) можна проводити, наприклад, в умовах реакції Міцунобу, наприклад, при кімнатній температурі в присутності трифенілфосфіну та DIAD (діізопропілазодикарбоксилат) у відповідному розчиннику, наприклад, ТГФ або EtOAc, з подальшим видаленням Вос-захисних груп обробкою HCl і, нарешті, основою, такою як NaOH.

Реакційну стадію (д) можна проводити при кімнатній температурі в присутності відповідної системи активатора та конденсувального агента, такої як комбінація DIPEA (N,N-діізопропілетиламін), EDCI (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід) і безводний HOBt (1-гідроксибензотриазол) у відповідному розчиннику, наприклад, ДХМ. Як альтернативу HOBt можна використовувати HBTU (O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніюгексафторфосфат). В якості альтернативи можна використовувати комбінацію DIPEA і ТЗР (циклічний ангідрид 1-пропанфосфонової кислоти) як систему активуючого та конденсувального агента.

Стадію реакції (е) можна проводити при кімнатній температурі шляхом обробки сполуки формули (IX) відновлювачем, наприклад, борогідридом натрію, у відповідному розчиннику, наприклад, етанолі, з наступною обробкою суміші водним розчином HCl.

Винахід додатково ілюструється наступними необмежуваними прикладами.

Приклад 1. Одержання 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл)бензонітрилу (III) у розчиннику ДМСО/вода з використанням паладію на вугіллі.

У колбу під азотом завантажували 4-бром-2-хлорбензонітрил (II) (20 г, 1 молярний еквівалент), 1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (3) (28,4 г, 1,05 молярний еквівалент), бромід тетрабутиламонію (1,49 г 0,05 молярний еквівалент), диметилсульфоксид (87,5 мл), воду (12,5 мл) і діізопропілетиламін (24,1 мл, 1,5 молярний еквівалент). Суміш дегазували шляхом вакуумування з використанням вакууму з подальшим повторним введенням азоту при інтенсивному перемішуванні. Процедуру повторювали тричі. Додавали каталізатор (5 % паладій на вугіллі, зволожений водою, 1,0 г сухої маси, 0,005 молярний еквівалент) і суміш нагрівали до 75 °С протягом 2 годин. Суміш перемішували до завершення реакції (2-3 години), після чого суміш охолоджували до 65 °С. Додавали целіт (2 г) і етанол (40 мл) і суміш додатково перемішували протягом приблизно години. Каталізатор видаляли фільтруванням під тиском азоту і осад на фільтрі промивали диметилсульфоксидом (10 мл). Температуру фільтрату доводили до 45 °С. Протягом приблизно 30 хвилин повільно додавали воду (67 мл). Одержану суспензію охолоджували до 20 °С і продукт збирали фільтруванням. Осад промивали водою (40 мл), а потім охолодженим етанолом (20 мл). Продукт сушили у вакуумі при 50 °С, одержуючи 24,5 г (92 %) зазначеної в заголовку сполуки (III) з чистотою 99,8 а-%.

Приклад 2. Одержання 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл)бензонітрилу (III) у розчиннику ДМСО/вода з використанням паладію на оксиді алюмінію

У колбу під азотом завантажували 4-бром-2-хлорбензонітрил (II) (5 г, 1 молярний еквівалент), 1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (3) (7,1 г, 1,05 молярний еквівалент), бромід тетрабутиламонію (0,37 г, 0,05 молярний еквівалент), диметилсульфоксид (42,5 мл), воду (7,5 мл) і діізопропілетиламін (6,1 мл, 1,5 молярний еквівалент). Суміш дегазували шляхом вакуумування з використанням вакууму з подальшим повторним введенням азоту при інтенсивному перемішуванні. Процедуру повторювали тричі. Додавали каталізатор (5 % паладію на оксиді алюмінію, 0,37 г сухої маси, 0,0075 молярного еквівалента) і суміш нагрівали до 75 °С протягом 30 хвилин. Суміш перемішували до завершення реакції (2-3 години), після чого суміш охолоджували до 50 °С. Каталізатор видаляли фільтруванням під тиском азоту і осад на фільтрі промивали диметилсульфоксидом (5 мл). Температуру фільтрату доводили до 35 °С. Протягом приблизно 30 хвилин повільно додавали воду (40 мл). Одержану суспензію охолоджували до 20 °С і продукт збирали фільтруванням. Осад промивали водою (25 мл). Продукт сушили під вакуумом при 50 °С, одержуючи 6,4 г (95 %) зазначеної в заголовку сполуки (III) з чистотою 99,8 а-%.

Приклад 3. Одержання 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл)бензонітрилу (III) у розчиннику ДМСО/вода з використанням паладію на вугіллі

У колбу під азотом завантажували 4-бром-2-хлорбензонітрил (II) (5 г, 1 молярний еквівалент), 1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (3) (7,1 г, 1,05 молярний еквівалент), хлорид тетрабутиламонію (0,32 г 0,05 молярний еквівалент), диметилсульфоксид (42,5 мл), воду (7,5 мл) і діізопропілетиламін (6,1 мл, 1,5 молярний еквівалент). Суміш дегазували шляхом вакуумування з використанням вакууму з подальшим повторним введенням азоту при інтенсивному перемішуванні. Процедуру повторювали тричі. Додавали каталізатор (5 % паладій на вугіллі, зволожений водою 0,25 г сухої маси, 0,005 молярний еквівалент) і суміш нагрівали до 75 °С протягом 30 хвилин. Суміш перемішували до завершення реакції (2-3 години), після чого суміш охолоджували до 50 °С. Каталізатор видаляли фільтруванням під тиском азоту і осад на фільтрі промивали диметилсульфоксидом (5 мл). Температуру фільтрату доводили до 35 °С. Протягом приблизно 30 хвилин повільно додавали воду (40 мл). Одержану суспензію охолоджували до 20 °С і продукт збирали фільтруванням. Осад промивали водою (25 мл). Продукт сушили під вакуумом при 50 °С, одержуючи 6,2 г (93 %) зазначеної в заголовку сполуки (III) з чистотою 99,8 а-%.

Приклад 4. Одержання 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл)бензонітрилу (III) у розчиннику ацетонітрил/вода з використанням паладію на вугіллі

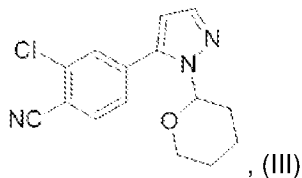
У колбу під азотом завантажували 4-бром-2-хлорбензонітрил (II) (5 г, 1 молярний еквівалент), 1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (3) (7,1 г, 1,05 молярний еквівалент), ацетонітрил (27 мл), воду (18 мл) і карбонат калію (4,5 г, 1,4 молярний еквівалент). Суміш дегазували шляхом вакуумування з використанням вакууму з подальшим повторним введенням азоту при інтенсивному перемішуванні. Процедуру повторювали тричі. Додавали каталізатор (паладій на вугіллі, 1,0 г сухої маси, 0,02 молярний еквівалент) разом з трифенілфосфіном (0,49 г, 0,08 екв.) і суміш нагрівали майже до температури кипіння зі зворотним холодильником, приблизно 74 °С. Суміш перемішували

протягом 2 годин. У цей момент аналіз показав 14,4 % конверсії 4-бром-2-хлорбензонітрилу разом із повним використанням 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (3), що вказує на значне розкладання вихідної сполуки (3).

5

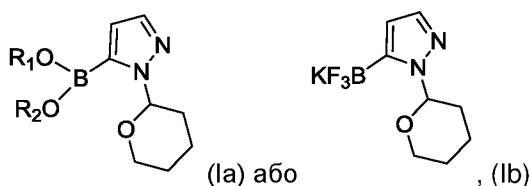
## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання 2-хлор-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)бензонітрилу формули (III):



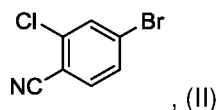
10

що включає введення в реакцію сполуки формули (Ia) або (Ib):



15

де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є гідрогенами або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом утворюють нерозгалужений або розгалужений C<sub>2</sub>-валкільний ланцюг або -C(O)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(O)-ланцюг, з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II):



20

при температурі від 60 до 100 °С в присутності гетерогенного паладієвого каталізатора, розчинника і основи, де розчинник містить диметилсульфоксид (ДМСО).

2. Спосіб за п. 1, за яким гетерогенним паладієвим каталізатором є паладій на вугіллі, паладій на сульфаті барію, паладій на оксидах металів, паладій на діоксиді кремнію або паладій на цеолітах.

25

3. Спосіб за п. 2, за яким паладієм на оксидах металів є паладій на оксиді алюмінію.

4. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, за яким розчинник містить суміш ДМСО і води.

5. Спосіб за п. 4, за яким співвідношення води і ДМСО становить від 0:100 до 50:50, переважно від 1:99 до 35:65, більш переважно від 5:95 до 20:80, наприклад 10:90, за об'ємом.

30

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, за яким основою є діізопропілетиламін (DIPEA).

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, за яким реакцію проводять у присутності каталізатора міжфазового переносу.

8. Спосіб за п. 7, за яким каталізатор міжфазового переносу являє собою сіль четвертинного амонію.

35

9. Спосіб за п. 8, за яким сіль четвертинного амонію являє собою бромід тетрабутиламонію або хлорид тетрабутиламонію.

10. Спосіб за п. 1, за яким реакцію проводять у розчиннику ДМСО-вода в присутності основи, якою є DIPEA, і каталізатора міжфазового переносу, яким є бромід тетрабутиламонію або хлорид тетрабутиламонію.

40

11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, за яким температура реакції становить від 70 до 80 °С, наприклад 72-78 °С.

12. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, за яким кількість використовуваного паладієвого каталізатора на кількість сполуки формули (II) становить від 0,2 до 1 % моль, переважно від 0,4 до 0,8 % моль.

45

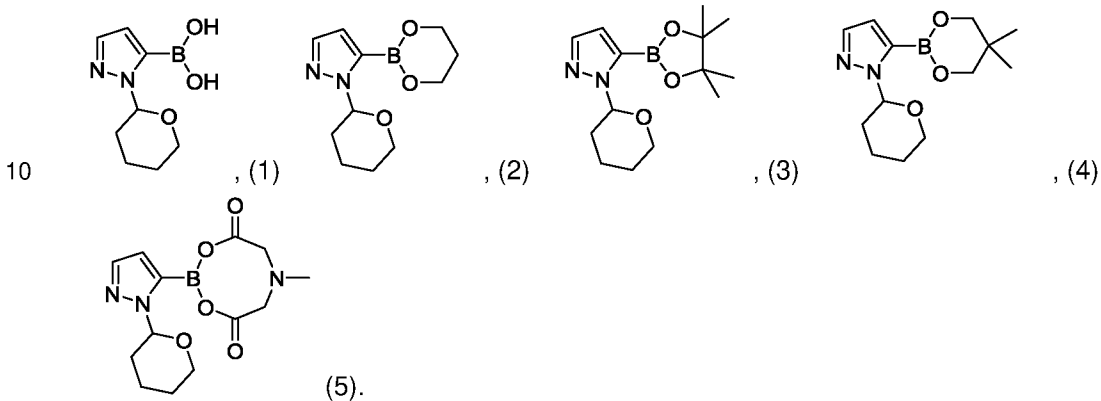
13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, за яким реакцію проводять в атмосфері азоту.

14. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, за яким час реакції становить 1-5 год, переважно 2-4 год.

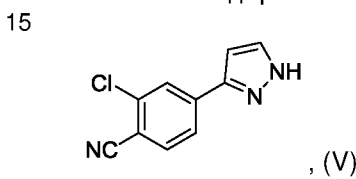
15. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, що додатково включає стадії:

- (б) видалення каталізатора з реакційної суміші;  
 (в) додавання води до охолодженої реакційної суміші; і  
 (г) виділення осадженої сполуки формули (III).

16. Спосіб за п. 15, що додатково включає додавання етанолу до реакційної суміші перед видаленням каталізатора з реакційної суміші.  
 17. Спосіб за п. 15 або 16, за яким виділення сполуки формули (III) проводять при 10-30 °С, переважно при 15-25 °С.  
 18. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, за яким сполуку формули (Ia) вибирають із наступних сполук:

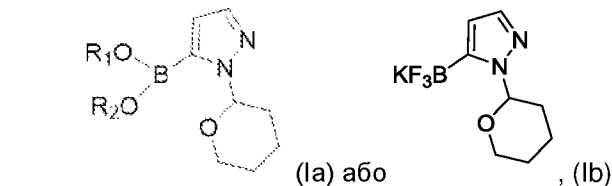


19. Спосіб за п. 18, за яким сполука формули (Ia) являє собою 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (3).  
 20. Спосіб одержання 2-хлор-4-(1H-піразол-3-іл)бензонітрилу формули (V):

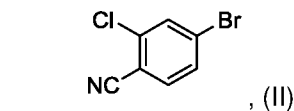


що включає стадії:

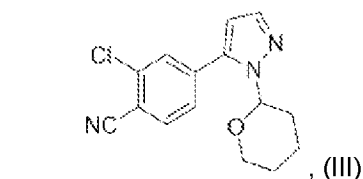
- (а) введення в реакцію сполуки формули (Ia) або (Ib):



- де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є гідрогенами або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом утворюють нерозгалужений або розгалужений C<sub>2</sub>-валентний ланцюг або -C(O)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(O)-ланцюг, з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II):

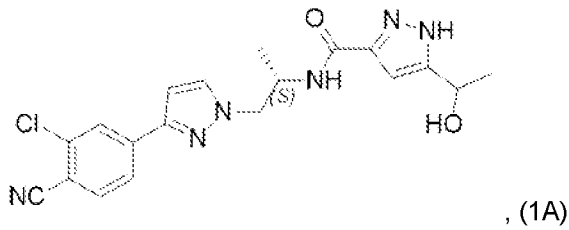


- при температурі від 60 до 100 °С в присутності гетерогенного паладієвого каталізатора, розчинника і основи, де розчинник містить ДМСО, з одержанням сполуки формули (III):



(б) обробку сполуки формули (III) HCl;  
 (в) додавання основи, з одержанням сполуки формули (V).  
 21. Спосіб одержання сполуки формули (1A):

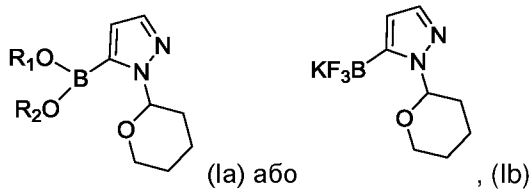
5



що включає стадії:

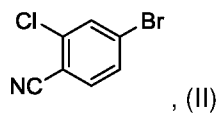
(а) введення в реакцію сполуки формули (Ia) або (Ib):

10



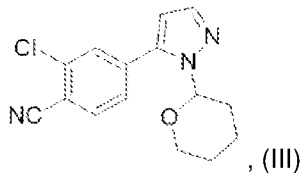
де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є гідрогенами або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> разом утворюють нерозгалужений або розгалужений C<sub>2</sub>-валкільний ланцюг або -C(O)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(O)-ланцюг, з 4-бром-2-хлорбензонітрилом формули (II):

15



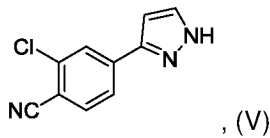
при температурі від 60 до 100 °C в присутності гетерогенного паладієвого каталізатора, розчинника і основи, де розчинник містить ДМСО, з одержанням сполуки формули (III):

20



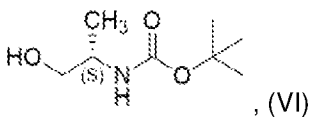
(б) обробку сполуки формули (III) HCl;  
 (в) додавання основи, з одержанням сполуки формули (V):

25

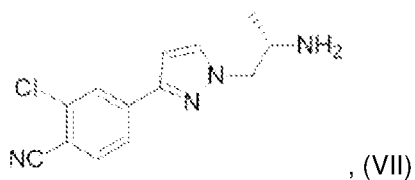


(г) введення в реакцію сполуки формули (V) зі сполукою формули (VI):

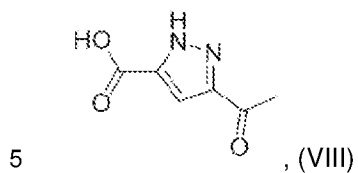
30



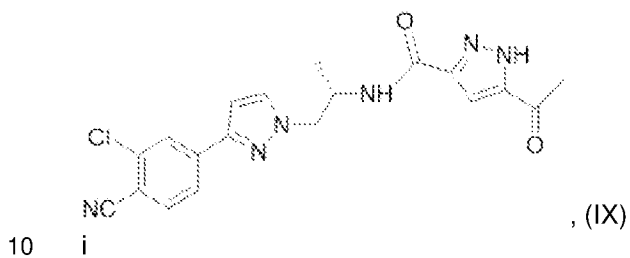
з одержанням сполуки формули (VII):



(д) введення в реакцію сполуки формули (VII) зі сполукою формули (VIII):



з одержанням сполуки формули (IX)



(е) відновлення сполуки формули (IX), з одержанням сполуки формули (1А).