

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038078

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.02

(21) Номер заявки
202090384

(22) Дата подачи заявки
2018.07.25

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

(54) ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ СИНТЕЗА СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА ПРОТЕИНКИНАЗЫ, И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 10-2017-0096226

(32) 2017.07.28

(33) KR

(43) 2020.05.31

(86) PCT/KR2018/008383

(87) WO 2019/022487 2019.01.31

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮХАН КОРПОРЕЙШН (KR)

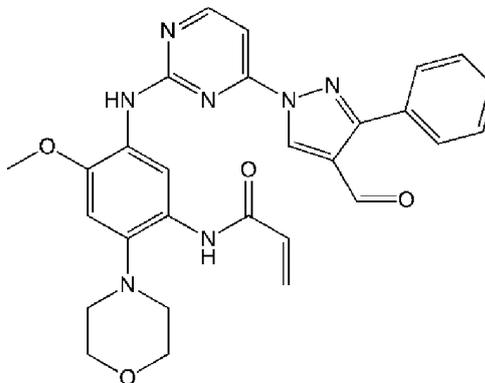
(72) Изобретатель:
Ох Санг-Хо, Кхоо Дза-Хеоук, Лим
Дзонг-Чул, Ли Доо-Биунг, Ли Дзунг-
Ае, Ли Дзун-Суп, Дзу Хиун, Шин Ву-
Сеоб, Дзеон Санг-Сеол (KR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20160102076
WO-A1-2013096630
US-A1-20100029610
CN-A-104788427
WO-A1-2011060295
WO-A1-2013014448

HU, J. et al., "Discovery of selective EGFR modulator to inhibit L858R/T790M double mutants bearing a N-9-Diphenyl-9H-purin-2-amine scaffold", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2018, [Epub.] 17 February 2018, Vol. 26, pages 1810-1822. See abstract; scheme 1; compounds 10c, 11c, 12c, 13c.

(57) В настоящем изобретении предложены промежуточные соединения, используемые для синтеза N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида



или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих селективную ингибирующую активность в отношении протеинкиназ, особенно в отношении протеинкиназ для мутантных рецепторов эпидермального фактора роста; и способы их получения. Кроме того, в настоящем изобретении обеспечены новые промежуточные соединения, используемые в указанном способе, и способы их получения.

038078 B1

038078 B1

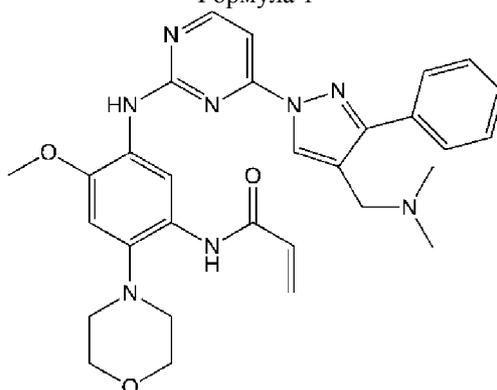
Область техники

Настоящее изобретение относится к промежуточным соединениям, используемым для синтеза производного аминопиримидина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющего избирательную ингибирующую активность в отношении протеинкиназы; и к способам их получения.

Предпосылки создания изобретения

В WO 2016/060443 описаны производное аминопиримидина или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие селективную ингибирующую активность в отношении протеинкиназ, особенно в отношении протеинкиназ для мутантных рецепторов эпидермального фактора роста. Указанное производное аминопиримидина или его фармацевтически приемлемая соль могут обеспечивать эффективную и безопасную терапию немелкоклеточных раков легкого. В WO 2016/060443 в качестве производного аминопиримидина описан, например, N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид следующей формулы 1, а также способ его получения.

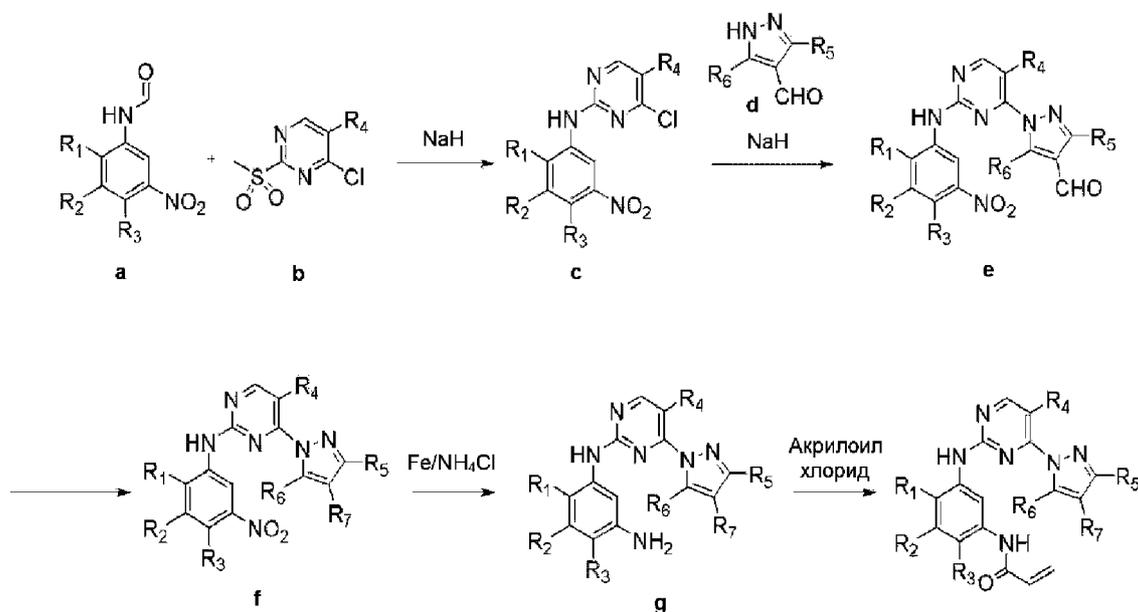
Формула 1



В WO 2016/060443 также описан способ получения производного аминопиримидина формулы (I), например способ в соответствии со следующей схемой реакции. В следующей схеме реакции R_1 может представлять собой метокси, R_2 может представлять собой водород, R_3 может представлять собой морфолинил, R_4 может представлять собой водород, R_5 может представлять собой фенил, R_6 может представлять собой водород, а R_7 может представлять собой диметиламино.

Схема реакции

Формула (I)



В частности, способ получения соединения формулы (I) в соответствии с приведенной выше схемой реакции включает реакцию соединения формулы (a) с соединением формулы (b) с применением гидрида натрия с получением соединения формулы (c); реакцию соединения формулы (c) с соединением формулы (d) посредством применения гидрида натрия с получением соединения формулы (e); выполнение восстановительного аминирования соединения формулы (e) с получением соединения формулы (f); восстановление соединения формулы (f) с помощью железа и хлорида аммония с получением соединения формулы (g); и реакцию соединения формулы (g) с акрилоил хлоридом с получением соединения формулы (I).

Указанный способ включает реакции с применением гидрида натрия, чтобы получать соединения

формулы (с) и соединения формулы (е). Однако, поскольку для гидрида натрия характерна высокая вероятность возгорания и взрыва, существует проблема, связанная с трудностью его применения в массовом промышленном производстве.

Кроме того, указанный способ включает применение железа на стадии восстановления нитрогруппы соединения формулы (f) до аминогруппы этого соединения. Однако из-за применения железа может возникать коррозия и загрязнение в реакторе, что затрудняет его применение в массовом производстве. Кроме того, в процессе восстановления с помощью железа и хлорида аммония для получения соединения формулы (g) образуются неизвестные смолы и продукты разложения; и получают продукт (т.е. соединение формулы (g)) черного цвета. Поэтому, чтобы получать конечный продукт (соединение формулы (I), имеющее приемлемую чистоту), требуется выполнение процесса очистки с помощью колоночной хроматографии, применение которой в массовом производстве затруднительно.

Кроме того, поскольку акрилоил хлорид, применяемый на последней стадии получения соединения формулы (I), имеет низкую устойчивость, с ним сложно обращаться на производственном участке. Кроме того, поскольку в процессе реакции соединения формулы (g) с акрилоил хлоридом образуются различные продукты разложения, сложно получать соединения формулы (I), имеющее приемлемую чистоту.

Описание изобретения

Техническая задача

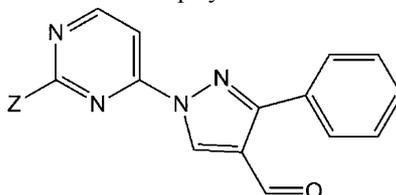
В настоящем изобретении предложен улучшенный способ, который приемлем для массового промышленного производства и с помощью которого можно получать N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 1) или его фармацевтически приемлемую соль с высокой чистотой и выходом. В частности, в настоящем изобретении обеспечены промежуточные соединения, используемые для синтеза соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли, и способы их получения.

Кроме того, в настоящем изобретении обеспечены новые промежуточные соединения, используемые в указанном способе, и способы их получения.

Решение проблемы

В соответствии с аспектом настоящего изобретения предложен способ получения N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 2), причем способ включает реакцию трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение формулы 4) или N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 3) с соединением формулы 13.

Формула 13

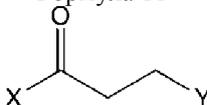


где Z представляет собой галоген.

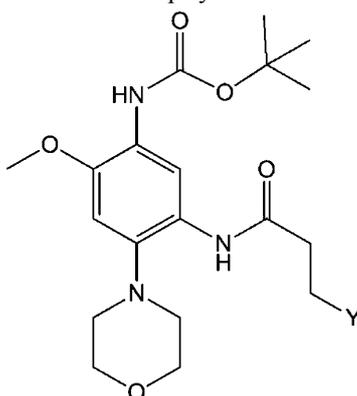
N-(5-Амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 3) можно получать реакцией трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение формулы 4) с кислотой. Например, реакцию трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение формулы 4) с соединением формулы 13 можно проводить в присутствии кислоты. Кроме того, например, реакцию N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 3) с соединением формулы 13 можно проводить в присутствии металлического катализатора, лиганда и основания. Более того, например, реакцию N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 3) с соединением формулы 13 можно проводить в присутствии кислоты.

В варианте осуществления трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамат (соединение формулы 4) можно получать способом, включающим (i) реакцию трет-бутил-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение формулы 6) с соединением формулы 11 с образованием соединения формулы 5; и (ii) реакцию соединения формулы 5 с основанием с получением трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение формулы 4)

Формула 11



Формула 5

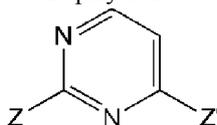


где X и Y независимо друг от друга представляют собой галоген.

В другом варианте осуществления трет-бутил-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамат (соединение формулы 6) может быть получено выполнением восстановления трет-бутил-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)карбамата (соединение формулы 7). трет-Бутил-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)карбамат (соединение формулы 7) можно получать реакцией трет-бутил-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)карбамата (соединение формулы 8) с морфолином. трет-Бутил-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)карбамат (соединение формулы 8) получают реакцией 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (соединение формулы 9) с дибутилдикарбонатом.

В еще одном варианте осуществления соединение формулы 13 можно получать реакцией соединения формулы 14 с 3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегидом (соединение формулы 15).

Формула 14



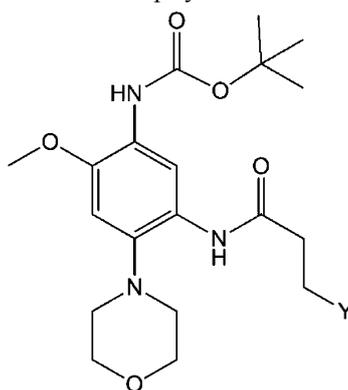
где Z и Z' независимо друг от друга представляют собой галоген.

В другом аспекте настоящего изобретения обеспечен N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 3).

В еще одном аспекте настоящего изобретения обеспечивают трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамат (соединение формулы 4).

В еще одном аспекте настоящего изобретения обеспечено соединение формулы 5 или его соль.

Формула 5



где Y представляет собой галоген.

В еще одном аспекте настоящего изобретения обеспечен трет-бутил-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамат (соединение формулы 6).

В еще одном аспекте настоящего изобретения обеспечен трет-бутил-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)карбамат (соединение формулы 7).

Преимущества изобретения

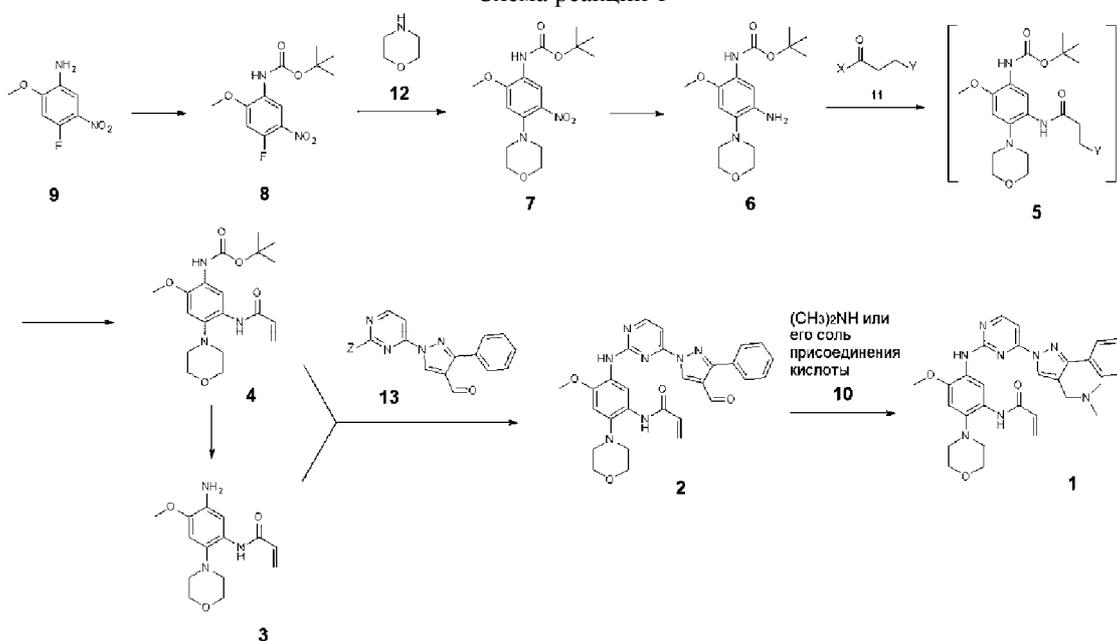
Способ настоящего изобретения может эффективно решать проблемы, присущие способу предшествующего уровня техники, получением N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 1) через новые промежуточные соединения, т.е. соединения формул 2, 3, 4, 5, 6 и 7. То есть способ настоящего изобретения включает получение соединения формулы 5 из соединения формулы 6; и впоследствии превращения соединения формулы 5 в соединение формулы 4 с последующим превращением соединения

формулы 4 в соединение формулы 3 в альтернативном варианте осуществления, таким образом, предотвращая использование акрилоил хлорида. Кроме того, способом настоящего изобретения можно легко удалять примеси и контролировать их содержание. Кроме того, поскольку в настоящем изобретении можно обойтись без применения железа и хлорида аммония на стадии получения соединения формулы 6 (т.е. на стадии восстановления), указанным способом можно решать проблемы коррозии и загрязнения реактора, которые связаны с применением железа; и поэтому он приемлем для массового промышленного производства.

Наилучший вариант осуществления изобретения

В настоящем изобретении предложен новый способ получения N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 2), который является одним из основных синтетических производных N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида или его фармацевтически приемлемой соли (соединение формулы 1). То есть в настоящем изобретении предложен новый способ получения соединения формулы 2 через новые промежуточные соединения; и способ получения соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли с использованием тех же промежуточных соединений. Общие схемы реакций способа настоящего изобретения представлены на приведенной ниже схеме реакции 1.

Схема реакции 1

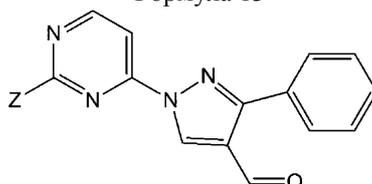


На схеме 1 реакции X, Y и Z независимо друг от друга представляют собой галоген.

Далее способы настоящего изобретения будут подробно описаны со ссылкой на соответствующие стадии схемы реакции 1.

В настоящем изобретении предложен способ получения N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 2), причем способ включает реакцию трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение формулы 4) или N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 3) с соединением формулы 13

Формула 13



где Z представляет собой галоген.

В способе настоящего изобретения N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 3) можно получать реакцией трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение формулы 4) с кислотой. Кислота может быть одной или более кислотой, выбранной из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, сульфоновой кислоты и п-толуолсульфоновой кислоты. Кислота может предпочтительно представлять собой п-толуолсульфоновую кислоту или соля-

ную кислоту. Хотя количество применяемой кислоты не имеет конкретных ограничений, кислоту можно применять, например, в отношении в диапазоне от 1 до 10 экв. на 1 экв. соединения формулы 4. Кроме того, реакцию соединения формулы 4 с кислотой можно проводить в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, диметилацетамида, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, C₁-C₅ спирта, этилацетата и толуола. Растворитель может предпочтительно представлять собой C₁-C₅ спирт, например метанол, этанол, изопропиловый спирт или бутанол.

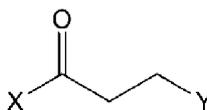
Реакцию трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение формулы 4) с соединением формулы 13 можно проводить в присутствии кислоты. Кислота может быть одной или более кислот, выбранных из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, сульфоновой кислоты и п-толуолсульфоновой кислоты. Кислота может предпочтительно представлять собой п-толуолсульфоновую кислоту или соляную кислоту. Хотя количество применяемой кислоты не имеет конкретных ограничений, кислоту можно применять, например, в отношении в диапазоне от 0,01 до 1 экв. на 1 экв. соединения формулы 4. Кроме того, реакцию соединения формулы 4 с соединением формулы 13 можно проводить в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, диметилацетамида, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, C₁-C₅ спирта, этилацетата и толуола. Растворитель может предпочтительно представлять собой C₁-C₅ спирт, например метанол, этанол, изопропиловый спирт или бутанол.

Кроме того, реакцию N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 3) с соединением формулы 13 можно проводить в присутствии металлического катализатора, лиганда и основания. Металлический катализатор может представлять собой один или более катализаторов, выбранных из группы, состоящей из палладия, меди, железа, кадмия, цинка и никеля. Металлический катализатор может предпочтительно представлять собой ацетат палладия, ацетилацетонат палладия, бис(дибензилиденацетон)палладий или трис(дибензилиденацетон)дипалладий. Лиганд может представлять собой один или более лигандов, выбранных из группы, состоящей из 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (BINAP), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (DPPF) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos). Лиганд может предпочтительно представлять собой 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos). Металлический катализатор и лиганд могут быть применены в соотношении в диапазоне от 0,05 до 1 экв. на 1 экв. соединения формулы 3, хотя их количества могут варьироваться в зависимости от этого соединения. Кроме того, основание может представлять собой одно или более оснований, выбранных из группы, состоящей из трет-бутоксид калия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидрида натрия, карбоната натрия, карбоната калия, фосфата калия (включая однозамещенный фосфат калия, двухосновный фосфат калия и ортофосфат калия), фосфата натрия (включая однозамещенный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия и ортофосфат натрия), карбоната цезия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), пиридина, триэтиламина, диизопропиламина и диизопропилэтиламина. Кроме того, реакцию соединения формулы 3 с соединением формулы 13 можно проводить в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, диметилацетамида, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, C₁-C₅ спирта, этилацетата и толуола. Растворитель может предпочтительно представлять собой C₁-C₅ спирт, например метанол, этанол, изопропиловый спирт или бутанол, более предпочтительно тетрагидрофуран. Кроме того, реакцию соединения формулы 3 с соединением формулы 13 можно проводить при температуре в диапазоне от 40 до 150°C, предпочтительно от 70 до 90°C.

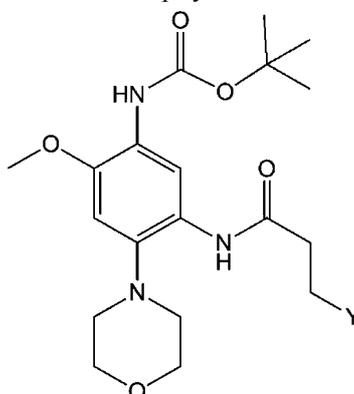
Более того, реакцию соединения формулы 3 с соединением формулы 13 можно проводить в присутствии кислоты. Кислота может быть одной или более кислотой, выбранной из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, сульфоновой кислоты и п-толуолсульфоновой кислоты. Кислота может предпочтительно представлять собой п-толуолсульфоновую кислоту или соляную кислоту. Хотя количество применяемого антирастворителя не имеет конкретных ограничений, антирастворитель может быть применен, например, в массовом отношении в диапазоне от 0,01 до 1 экв. на 1 экв. соединения формулы 3. Кроме того, реакцию соединения формулы 3 с соединением формулы 13 можно проводить в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, диметилацетамида, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, C₁-C₅ спирта, этилацетата и толуола. Растворитель может предпочтительно представлять собой C₁-C₅ спирт, например метанол, этанол, изопропиловый спирт или бутанол.

В способе настоящего изобретения трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамат (соединение формулы 4) можно получать способом, включающим (i) реакцию трет-бутил-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение формулы 6) с соединением формулы 11 с образованием соединения формулы 5; и (ii) реакцию соединения формулы 5 с основанием с получением трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение формулы 4)

Формула 11



Формула 5



где X и Y независимо друг от друга представляют собой галоген.

В варианте осуществления способа настоящего изобретения стадию (i) и стадию (ii) можно проводить в виде одnoreакторной реакции без выделения соединения формулы 5. Таким образом, способ настоящего изобретения приемлем для массового промышленного производства.

Реакцию со стадии (i), т.е. реакцию соединения формулы 6 с соединением формулы 11, можно проводить в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из трет-бутоксид калия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида лития, гидрида натрия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, фосфата калия (включая однозамещенный фосфат калия, двухосновный фосфат калия и ортофосфат калия), фосфата натрия (включая однозамещенный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия и ортофосфат натрия), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), пиридина, триэтиламина, диизопропиламина и диизопропилэтиламина. Основание может быть применено в количестве от 1 до 5 экв., предпочтительно от 1 до 3 экв. на 1 экв. соединения формулы 6. Кроме того, реакцию можно проводить в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, метилэтилкетона, диметилформамида, диметилацетамида, дихлорметана, диметилсульфоксида, диметилсульфонамида, тетрагидрофурана, гексаметилфосфорамида, C₁-C₅ спирта, диметилового эфира, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, этилацетата, диметоксиэтана и толуола. Растворителем может предпочтительно быть ацетон, ацетонитрил, метилэтилкетон или C₁-C₅ спирт (например, метанол, этанол, пропанол, изопропиловый спирт, бутанол и т.д.). Растворитель может более предпочтительно представлять собой ацетонитрил. Реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, предпочтительно от 10 до 30°C.

В реакции со стадии (ii), т.е. в реакции соединения формулы 5 с основанием, основание может представлять собой одно или более оснований, выбранных из группы, состоящей из трет-бутоксид калия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида лития, гидрида натрия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, фосфата калия (включая однозамещенный фосфат калия, двухосновный фосфат калия и ортофосфат калия), фосфата натрия (включая однозамещенный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия и ортофосфат натрия), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), пиридина, триэтиламина, диизопропиламина и диизопропилэтиламина. Основание может предпочтительно представлять собой гидроксид натрия, триэтиламин или диизопропиламин, более предпочтительно триэтиламин. Основание может быть применено в количестве от 1 до 20 экв., предпочтительно от 5 до 10 экв. на 1 экв. соединения формулы 6. Кроме того, реакцию можно проводить в присутствии растворителя, выбранного из группы, состоящей из ацетонитрила, метилэтилкетона, ацетона, метилизобутилкетона, дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, диметилацетамида, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, C₁-C₅ спирта, толуола, этилацетата, изопропилацетата, диэтилового эфира, воды и их смеси. Растворитель может быть предпочтительно выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, тетрагидрофурана, метилэтилкетона, ацетона, дихлорметана, воды и их смеси. Растворитель может более предпочтительно представлять собой ацетонитрил. Реакцию соединения формулы 5 с основанием можно проводить при температуре в диапазоне от 40 до 150°C, предпочтительно при температуре в диапазоне от 60 до 100°C, более предпочтительно при температуре кипения применяемого растворителя с обратным холодильником.

В способе настоящего изобретения трет-бутил-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамат (соединение формулы 6) можно получать путем восстановления трет-бутил-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)карбамата (соединение формулы 7). Восстановление можно проводить с использованием

восстанавливающего агента, выбранного из группы, состоящей из муравьиной кислоты и формиата аммония. Восстанавливающий агент можно использовать в количестве в диапазоне от 1 до 15 экв. на 1 экв. соединения формулы 7. Кроме того, восстановление можно проводить в присутствии катализатора, выбранного из группы, состоящей из палладия, смеси палладий/углерод, цинка, меди, магния и платины, предпочтительно в присутствии смеси палладий/углерод. Реакцию можно проводить в присутствии инертного растворителя, например в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из диметилформамида, диметилацетамида, дихлорметана, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, гексаметилфосфорамида, C₁-C₅ спирта, диэтилового эфира, этилацетата, ацетонитрила или ацетона. Растворитель может предпочтительно представлять собой тетрагидрофуран или этанол. Кроме того, реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 50°C, предпочтительно от 20 до 30°C.

В способе настоящего изобретения трет-бутил-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)карбамат (соединение формулы 7) можно получать реакцией трет-бутил-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)карбамата (соединение формулы 8) с морфолином. Реакцию соединения формулы 8 с морфолином можно проводить в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из гидроксида натрия, C₁-C₆ алкоксида натрия, C₁-C₆ алкоксида калия, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната лития, карбоната цезия, бикарбоната натрия, бикарбоната калия, фосфата калия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), пиридина, диметиламинопиридина, триэтиламина и диизопропилэтиламина. Основание может предпочтительно представлять собой триэтиламин или диизопропилэтиламин. Кроме того, реакцию соединения формулы 8 с морфолином можно проводить в присутствии инертного растворителя, например в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из диметилформамида, диметилацетамида, дихлорметана, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, гексаметилфосфорамида, C₁-C₅ спирта, диэтилового эфира, этилацетата, ацетонитрила и ацетона. Растворитель может предпочтительно представлять собой ацетонитрил и/или тетрагидрофуран. Кроме того, реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, предпочтительно от 70 до 80°C.

В способе настоящего изобретения трет-бутил-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)карбамат (соединение формулы 8) получают реакцией 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (соединение формулы 9) с дибутилдикарбонатом. Реакцию соединения формулы 9 с дибутилдикарбонатом можно проводить в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из C₁-C₆ алкоксида натрия, C₁-C₆ алкоксида калия, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната лития, карбоната цезия, бикарбоната натрия, бикарбоната калия, фосфата калия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), пиридина, диметиламинопиридина и триэтиламина. Основание может предпочтительно представлять собой триэтиламин. Кроме того, чтобы улучшить реакционную способность, можно дополнительно использовать 4-диметиламинопиридин. Реакцию можно проводить в присутствии инертного растворителя, например в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из диметилформамида, диметилацетамида, дихлорметана, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, гексаметилфосфорамида, C₁-C₅ спирта, диэтилового эфира, этилацетата, ацетонитрила или ацетона. Растворитель может предпочтительно представлять собой дихлорметан. Кроме того, реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 50°C, предпочтительно от 20 до 30°C.

В варианте осуществления соединения формулы 13, используемое в качестве промежуточного соединения в схеме реакции 1, можно получить путем реакции соединения формулы 14 с 3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегидом (соединение формулы 15).



где Z и Z' независимо друг от друга представляют собой галоген.

Реакцию соединения формулы 14 с соединением формулы 15 можно проводить в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из гидроксида натрия, C₁-C₆ алкоксида натрия, C₁-C₆ алкоксида калия, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната лития, карбоната цезия, бикарбоната натрия, бикарбоната калия, фосфата калия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), пиридина, диметиламинопиридина и триэтиламина. Основание может предпочтительно представлять собой карбонат калия. Реакцию можно проводить в присутствии инертного растворителя, например в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из диметилформамида, диметилацетамида, дихлорметана, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, гексаметилфосфорамида, C₁-C₅ спирта, диэтилового эфира, этилацетата, ацетонитрила или ацетона. Растворитель может предпочтительно представлять собой диметилформамид. Кроме того, реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до

50°C, предпочтительно от 0 до 10°C.

N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 2), полученный с использованием вышеописанного способа настоящего изобретения, можно превращать в соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с вышеуказанной схемой реакции 1. Например, превращение может включать в себя (а) реакцию соединения формулы 2 с диметиламином или его соль присоединения кислоты в присутствии восстанавливающего агента и основания с образованием N-(5-(4-(4-((диметиламинометил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 1); и (б) выделение N-(5-(4-(4-((диметиламинометил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 1) из реакционной смеси со стадии (а).

Реакция стадии (а) представляет собой восстановительное аминирование. В качестве восстанавливающего агента в указанном восстановительном аминировании может быть применен один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из триацетоксиборгидрида натрия, цианоборгидрида натрия и боргидрида натрия. Восстанавливающим агентом может предпочтительно быть триацетоксиборгидрид натрия. Восстанавливающий агент можно применять в количестве от 1 до 5 экв., предпочтительно от 1 до 3 экв. на 1 экв. соединения формулы 2, хотя его количество может изменяться в зависимости от восстанавливающих агентов. Основание, применяемое в указанной реакции, может представлять собой одно или более оснований, выбранных из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, фосфата калия (включая однозамещенный фосфат калия, двухосновный фосфат калия и ортофосфат калия), фосфата натрия (включая однозамещенный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия и ортофосфат натрия), 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазацикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,5-диазацикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), пиридина, триэтиламина, диизопропиламина и диизопропилэтиламина. Указанное восстановительное аминирование можно проводить в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из диметилацетамида, диметилформамида, дихлорметана, тетрагидрофурана, ацетонитрила и этилацетата. Кроме того, указанную реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 50°C, предпочтительно от 20 до 30°C. Поэтому способ настоящего изобретения можно осуществлять в мягких условиях; и поэтому он приемлем для массового промышленного производства.

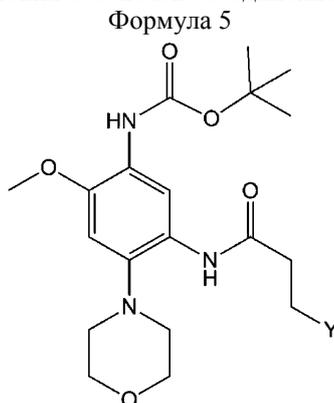
Выделение на стадии (б) можно осуществлять посредством кристаллизации из реакционной смеси со стадии (а). Например, выделение на стадии (б) можно осуществлять посредством кристаллизации при добавлении антирастворителя к реакционной смеси со стадии (а). Антирастворитель может представлять собой C₁-C₅ спирт (например, метанол, этанол, изопропанол, бутанол и т.д.), воду или их смесь, предпочтительно воду. Хотя количество применяемого антирастворителя не имеет конкретных ограничений, антирастворитель может быть применен, например, в массовом отношении в диапазоне от 2 до 20 раз, предпочтительно от 3 до 10 раз, на основании соединения формулы 2. Стадию выделения можно также проводить при температуре в диапазоне от 0 до 40°C, предпочтительно от 20 до 30°C. Поэтому способ настоящего изобретения можно осуществлять в мягких условиях; поэтому он приемлем для массового промышленного производства.

Настоящее изобретение в рамках своего объема включает в себя новые промежуточные соединения, используемые в указанных новых способах.

Таким образом, в настоящем изобретении обеспечен N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 3).

Кроме того, в настоящем изобретении обеспечен трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамат (соединение формулы 4).

Кроме того, в настоящем изобретении обеспечено соединение формулы 5 или его соль



где Y представляет собой галоген.

Кроме того, в настоящем изобретении обеспечен трет-бутил-(5-амино-2-метокси-4-

морфолинофенил)карбамат (соединение формулы 6).

Более того, в настоящем изобретении обеспечен трет-бутил-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)карбамат (соединение формулы 7).

Приведенные ниже примеры предложены только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1. Получение 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (соединение 13).

Смесь 2,4-дихлорпиримидина (30,0 г, 0,201 моль), карбоната калия (55,6 г, 0,402 моль) и диметилформамида (180,0 мл) охлаждали до 0-5°C и впоследствии добавляли к ней 3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (41,6 г, 0,242 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч и впоследствии к ней добавляли очищенную воду (1,2 л). Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 48,8 г указанного в заголовке соединения (выход: 85,1%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,08 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,94-8,95 (д, 1H), 8,09-8,10 (д, 1H), 7,96-8,01 (м, 2H), 7,52-7,55 (м, 3H).

Пример 2. Получение трет-бутил-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)карбамата (соединение 8).

Смесь 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (60,0 г, 0,322 моль) и дихлорметана (500,0 мл) охлаждали до 0-5°C. К смеси добавляли раствор дибутилдикарбоната (91,5 г, 0,419 моль) в дихлорметане (120,0 мл), 4-диметиламинопиридин (3,9 г, 0,032 моль) и триэтиламин (65,2 г, 0,645 моль). Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C в течение 4 ч и впоследствии концентрировали при пониженном давлении с получением 92,3 г указанного в заголовке соединения (выход 100,0%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (д, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,72 (д, 1H), 3,95 (с, 3H), 1,54 (с, 9H).

Пример 3. Получение трет-бутил-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)карбамата (соединение 7).

Смесь трет-бутил-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)карбамата (92,3 г, 0,322 моль), ацетонитрила (600,0 мл), диизопропилэтиламина (54,1 г, 0,419 моль) и морфолина (36,5 г, 0,419 моль) нагревали с обратным холодильником при перемешивании в течение около 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 99,0 г указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,86 (т, 4H), 3,03 (т, 4H), 1,53 (с, 9H).

Пример 4. Получение трет-бутил-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение 6).

Смесь трет-бутил-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)карбамата (120,0 г, 0,340 моль), тетрагидрофурана (1,2 л), этанола (1,2 л), формиата аммония (180,0 г, 2,854 моль) и смеси палладий/углерод (12,0 г) перемешивали при 15-25°C в течение 2 ч и впоследствии фильтровали через целитовую подложку. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Впоследствии к полученному остатку добавляли дихлорметан (1,4 л) и очищенную воду (1,0 л), после чего перемешивали в течение 1 ч. Отделенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением 100,5 г указанного в заголовке соединения (выход 91,5%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,95 (т, 4H), 3,80 (с, 3H), 2,87 (т, 4H), 1,51 (с, 9H).

Пример 5. Получение трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение 4).

Смесь трет-бутил-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (10,0 г, 0,031 моль), ацетонитрила (100,0 мл), бикарбоната натрия (7,8 г, 0,093 моль) и хлорида 3-хлорпропионила (5,1 г, 0,040 моль) перемешивали при 20-30°C в течение 1 ч с образованием трет-бутил-(5-(3-хлорпропанамидо)-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (соединение 5). К реакционной смеси добавляли триэтиламин (31,3 г, 0,309 моль) и нагревали с обратным холодильником при перемешивании в течение около 7 ч, охлаждали до 20-30°C и впоследствии фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 11,5 г указанного в заголовке соединения (выход 98,5%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,11 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,27 (т, 1H), 5,74 (д, 1H), 3,85 (м, 7H), 2,84 (т, 4H), 1,52 (с, 9H).

Пример 6. Получение N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение 3).

Смесь трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (38,0 г, 0,100 моль), этанола (380,0 мл) и концентрированной соляной кислоты (52,4 г, 0,503 моль) перемешивали при 50-60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20-30°C. К реакционной смеси добавляли дихлорметан (500 мл), очищенную воду (500 мл) и бикарбонат натрия (63,4 г, 0,755 моль) и впоследствии перемешивали в течение 1 ч. Отделенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением 25,4 г указанного в заголовке соединения (выход 91,7%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,36 (д, 1H), 6,25 (т, 1H), 5,74 (д, 1H), 3,83 (м, 9H), 2,83 (т, 4H).

Пример 7. Получение N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение 2).

Смесь N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (0,2 г, 0,721 ммоль), тетрагидрофурана (2,0 мл), 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (0,2 г, 0,721 ммоль),

трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0,03 г, 0,036 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,04 г, 0,072 ммоль) и карбонат цезия (0,47 г, 1,442 ммоль) кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20-30°C и впоследствии медленно добавляли очищенную воду (2,0 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 0,32 г указанного в заголовке соединения (выход 84,4%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,15 (с, 1H), 9,95 (ш, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,98 (ш, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,51 (м, 3H), 7,38 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,30 (д, 1H), 5,80 (д, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,82 (т, 4H), 2,86 (т, 4H).

Пример 8. Получение N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение 2).

Смесь N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (1,0 г, 3,606 ммоль), 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (1,0 г, 3,512 ммоль), бутанола (15 мл) и конц. соляной кислоты (0,03 мл, 0,361 ммоль) перемешивали при около 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 50°C и впоследствии к ней медленно добавляли этилацетат (20,0 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 1,23 г указанного в заголовке соединения (выход 64,9%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,15 (с, 1H), 9,95 (ш, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,98 (ш, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,02 (м, 2), 7,51 (м, 3H), 7,38 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,30 (д, 1H), 5,80 (д, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,82 (т, 4H), 2,86 (т, 4H).

Пример 9. Получение N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение 2).

Смесь трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата (0,25 г, 0,662 ммоль), 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (0,20 г, 0,702 ммоль), бутанола (2 мл) и конц. соляной кислоты (0,08 мл, 0,066 ммоль) перемешивали при около 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 50°C и впоследствии к ней медленно добавляли этилацетат (20,0 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 0,2 г указанного в заголовке соединения (выход 57,4%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,15 (с, 1H), 9,95 (ш, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,98 (ш, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,02 (м, 2), 7,51 (м, 3H), 7,38 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,30 (д, 1H), 5,80 (д, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,82 (т, 4H), 2,86 (т, 4H).

Пример 10. Получение N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение 1).

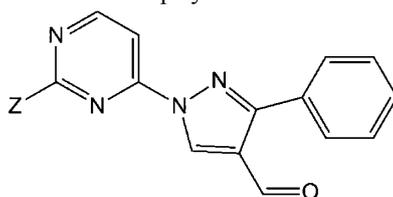
Смесь N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (3,0 г, 0,006 моль), диметилацетамида (30,0 мл), гидрохлорида диметиламина (0,9 г, 0,011 моль) и диизопропилэтиламина (3,7 г, 0,029 моль) перемешивали при 20-30°C в течение 1 ч. Триацетоксиборгидрид натрия (3,6 г, 0,017 моль) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали при 20-30°C в течение 1 ч. Очищенную воду (30,0 мл) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали в течение 1 ч. Полученное твердое вещество фильтровали при пониженном давлении и впоследствии сушили в вакууме с получением 2,9 г указанного в заголовке соединения (выход 92,0%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,15 (с, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (д, 2H), 7,48 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,34 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,74 (кв, 1H), 6,44 (д, 1H), 5,85 (д, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (с, 4H), 3,46 (1с, 1H), 2,86 (с, 4H), 2,21 (с, 6H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида, включающий реакцию трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата или N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида с соединением формулы 13

Формула 13



где Z представляет собой галоген.

2. Способ по п.1, в котором N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид получен реакцией трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата с кислотой.

3. Способ по п.2, в котором кислота представляет собой одну или более кислот, выбранных из

группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, сульфоновой кислоты и п-толуолсульфоновой кислоты.

4. Способ по п.1, в котором реакцию трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата с соединением формулы 13 проводят в присутствии кислоты.

5. Способ по п.4, в котором кислота представляет собой одну или более кислот, выбранных из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, сульфоновой кислоты и п-толуолсульфоновой кислоты.

6. Способ по п.1, в котором реакцию N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида с соединением формулы 13 проводят в присутствии металлического катализатора, лиганда и основания.

7. Способ по п.6, в котором металлический катализатор представляет собой один или более катализаторов, выбранных из группы, состоящей из палладия, меди, железа, кадмия, цинка и никеля.

8. Способ по п.7, в котором металлический катализатор представляет собой ацетат палладия, ацетилацетонат палладия, бис(добензилиденацетон)палладий или трис(добензилиденацетон)дипалладий.

9. Способ по п.6, в котором лиганд представляет собой один или более лигандов, выбранных из группы, состоящей из 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена.

10. Способ по п.6, в котором основание представляет собой одно или более оснований, выбранных из группы, состоящей из трет-бутоксиды калия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидрида натрия, карбоната натрия, карбоната калия, фосфата калия, фосфата натрия, карбоната цезия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена, пиридина, триэтиламина, диизопропиламина и диизопропилэтиламина.

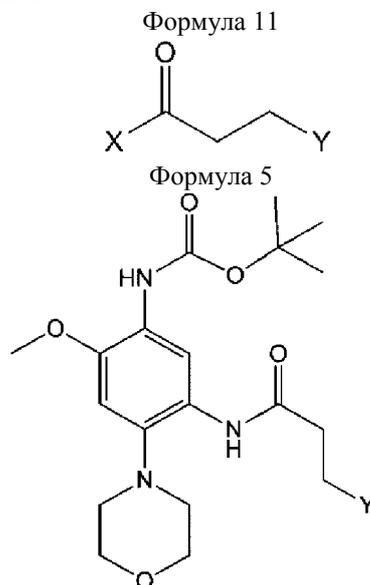
11. Способ по п.1, в котором реакцию N-(5-амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида с соединением формулы 13 проводят в присутствии кислоты.

12. Способ по п.11, в котором кислота представляет собой одну или более кислот, выбранных из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, сульфоновой кислоты и п-толуолсульфоновой кислоты.

13. Способ по любому из пп.1-12, в котором трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамат получен способом, включающим

(i) реакцию трет-бутил-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата с соединением формулы 11 с образованием соединения формулы 5; и

(ii) реакцию соединения формулы 5 с основанием с получением трет-бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамата:



где X и Y независимо друг от друга представляют собой галоген.

14. Способ по п.13, в котором стадию (i) и стадию (ii) проводят в однореакторной реакции без выделения соединения формулы 5.

15. Способ по п.13, в котором реакцию стадии (i) или реакцию стадии (ii) проводят в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из трет-бутоксиды калия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида лития, гидрида натрия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, фосфата калия, фосфата натрия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена, пиридина, триэтиламина, диизопропиламина и диизопропилэтиламина.

16. Способ по п.13, в котором трет-бутил-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамат полу-

чен выполнением восстановления трет-бутил-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)карбамата.

17. Способ по п.16, в котором восстановление проводят с использованием восстанавливающего агента, выбранного из группы, состоящей из муравьиной кислоты и формиата аммония.

18. Способ по п.16, в котором восстановление проводят в присутствии катализатора, выбранного из группы, состоящей из палладия, смеси палладий/углерод, цинка, меди, магния и платины.

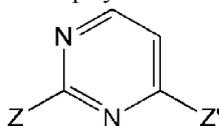
19. Способ по п.16, в котором трет-бутил-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)карбамат получен реакцией трет-бутил-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)карбамата с морфолином.

20. Способ по п.19, в котором реакцию проводят в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из гидрида натрия, C₁-C₆ алкоксида натрия, C₁-C₆ алкоксида калия, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната лития, карбоната цезия, бикарбоната натрия, бикарбоната калия, фосфата калия, 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена, 1,4-диазацикло[2.2.2]октана, 1,5-диазацикло[4.3.0]нон-5-ена, пиридина, диметиламинопиридина, триэтиламина и диизопропилэтиламина.

21. Способ по п.19, в котором трет-бутил-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)карбамат получен реакцией 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина с дибутилдикарбонатом.

22. Способ по любому из пп.1-12, в котором соединение формулы 13 получено реакцией соединения формулы 14 с 3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегидом

Формула 14



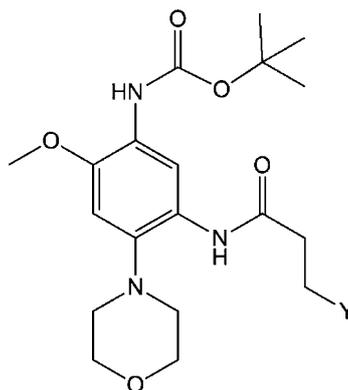
где Z и Z' независимо друг от друга представляют собой галоген.

23. N-(5-Амино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид.

24. трет-Бутил-(5-акриламидо-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамат.

25. Соединение формулы 5 или его соль

Формула 5



где Y представляет собой галоген.

26. трет-Бутил-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)карбамат.

27. трет-Бутил-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)карбамат.

