

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038856**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.10.28

(21) Номер заявки
202090385

(22) Дата подачи заявки
2018.07.25

(51) Int. Cl. **C07D 413/14** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

**(54) ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ СИНТЕЗА
ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОПИРИМИДИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ
ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОПИРИМИДИНА С ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ**

(31) **10-2017-0096220**

(32) **2017.07.28**

(33) **KR**

(43) **2020.09.30**

(86) **PCT/KR2018/008381**

(87) **WO 2019/022486 2019.01.31**

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

(72) Изобретатель:
**Ох Санг-Хо, Кхоо Дза-Хеук, 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-A1-2017027768
WO-A1-2016173438
CN-A-104788427
KR-A-1020130006417

(57) В изобретении предложен способ получения N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида или его фармацевтически приемлемой соли, имеющего селективную ингибирующую активность в отношении протеинкиназ, особенно в отношении протеинкиназ для мутантных рецепторов эпидермального фактора роста. Кроме того, в изобретении обеспечены промежуточные соединения, используемые в указанном способе, и способы их получения.

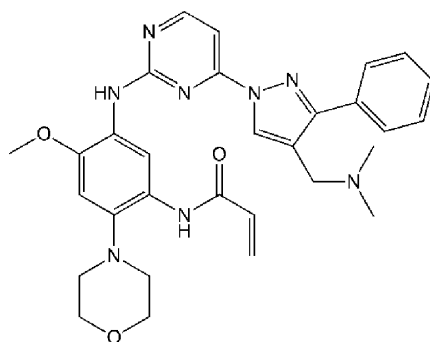
B1**038856****038856****B1**

Область техники

Изобретение относится к новым промежуточным соединениям, используемым для синтеза производных аминопиримидина, и способам их получения. Кроме того, изобретение относится к способу получения производного аминопиримидина или его фармацевтически приемлемой соли с использованием указанных новых промежуточных соединений.

Предпосылки создания изобретения

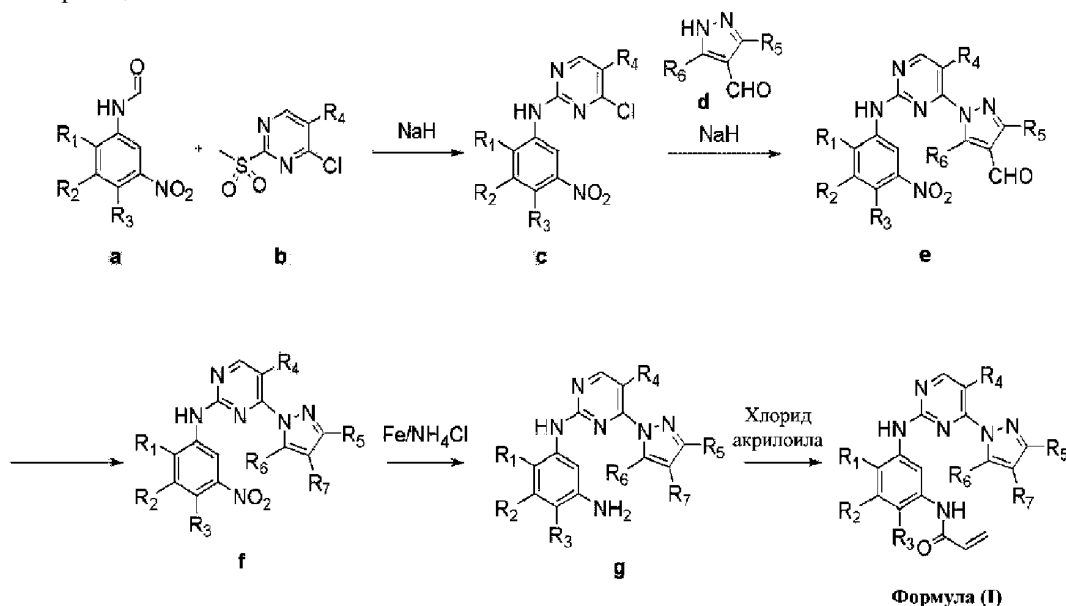
В WO 2016/060443 описаны производное аминопиримидина или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие селективную ингибирующую активность в отношении протеинкиназ, особенно в отношении протеинкиназ для мутантных рецепторов эпидермального фактора роста. Указанное производное аминопиримидина или его фармацевтически 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-1Н-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 хлоридом акрилоила с получением соединения формулы (I).

Указанный способ включает реакции с применением гидрида натрия, чтобы получать соединения формулы (c) и соединения формулы (e). Однако, поскольку для гидрида натрия характерна высокая ве-

роятность 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 хлорид акрилоила, 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 хлоридом акрилоила образуются различные продукты разложения, сложно получать соединение формулы (I), имеющее приемлемую чистоту.

Описание изобретения

Техническая задача.

В настоящем изобретении предложен новый 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.

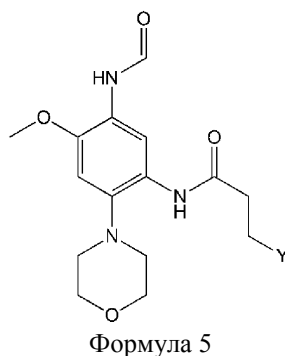
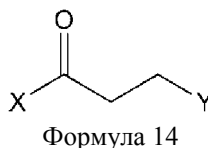
Кроме того, в настоящем изобретении обеспечены новые промежуточные соединения, используемые в указанном способе, и способы их получения.

Решение проблемы.

В соответствии с аспектом настоящего изобретения предложен способ получения N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 1) или его фармацевтически приемлемой соли, и такой способ включает: (а) реакцию N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 2) с диметиламином или его солью присоединения кислоты в присутствии восстанавливающего агента и основания с образованием N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 1); и (б) выделение N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 1) из реакционной смеси на стадии (а).

В варианте осуществления N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 2) можно получать реакцией N-(5-формамидо-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 4) с 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегидом (соединение формулы 10).

В другом варианте осуществления N-(5-формамидо-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 4) может быть получен способом, включающим (i) реакцию N-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)формамида (соединение формулы 6) с соединением формулы 14 с образованием соединения формулы 5; и (ii) реакцию соединения формулы 5 с основанием с получением N-(5-формамидо-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида:



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

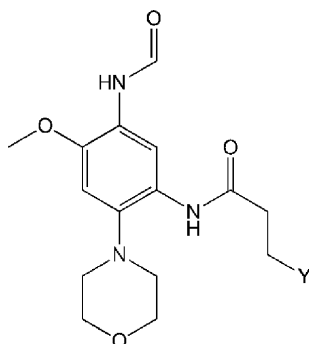
В другом варианте осуществления N-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)формамид (соединение формулы 6) может быть получено выполнением восстановления N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида (соединение формулы 7). Кроме того, N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамид (соединение формулы 7) можно получать выполнением формилирования 2-метокси-4-морфолино-5-нитроанилина (соединение формулы 8).

В еще одном варианте осуществления 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 10) можно получать реакцией 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегида с окислителем. 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид может быть получен реакцией 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина с 3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегидом.

В соответствии с другим аспектом изобретения обеспечен N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 2).

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения обеспечен N-(5-формамидо-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 4).

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения обеспечено соединение формулы 5 или его соль



Формула 5

где Y представляет собой галоген.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения обеспечен N-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)формамид (соединение формулы 6).

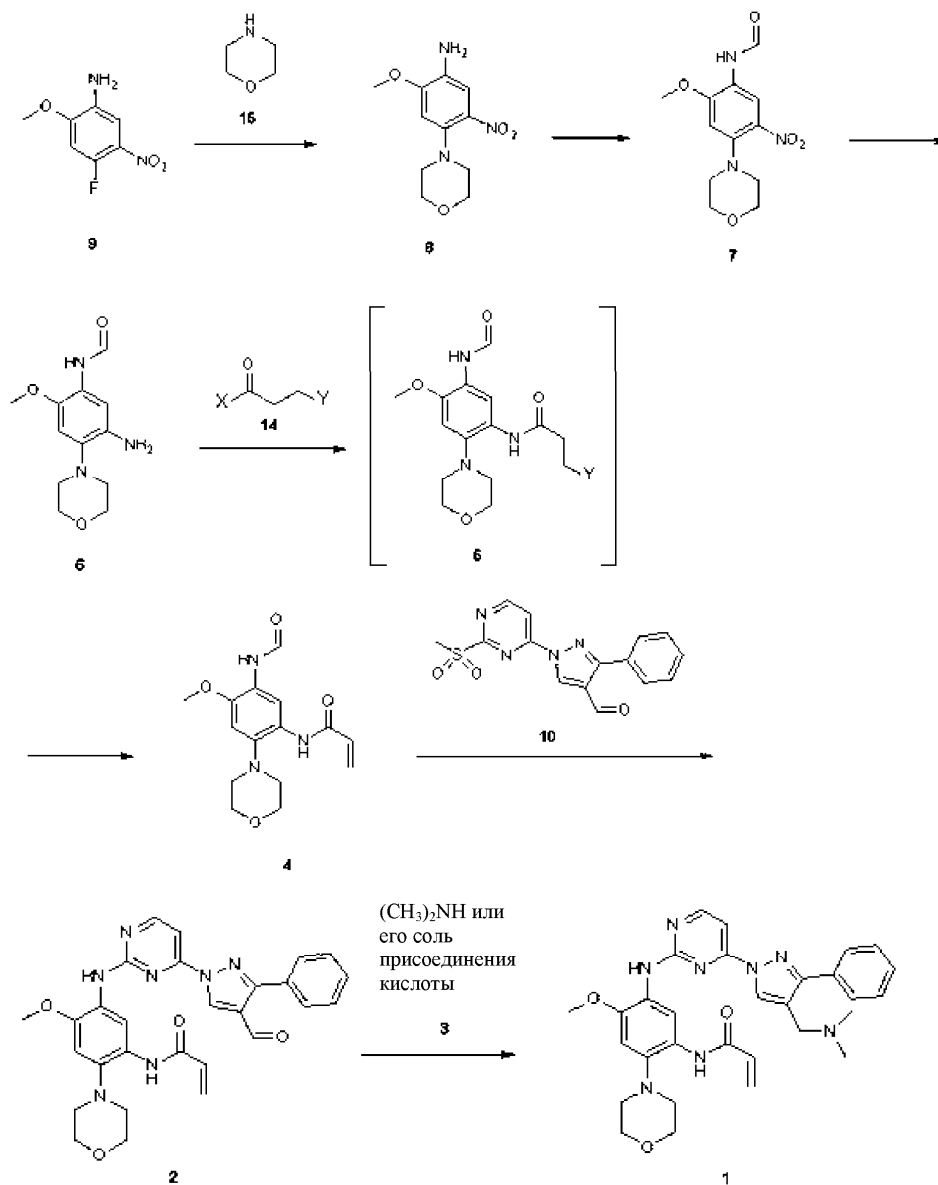
Преимущества изобретения.

Способ настоящего изобретения может эффективно решать проблемы, присущие способу предшествующего уровня техники, позволяя получать N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 1) через новые промежуточные соединения, т.е. соединения формул 2, 4, 5 и 6. Т.е. способ настоящего изобретения включает получение соединения формулы 5 из соединения формулы 6; и впоследствии преобразование соединения формулы 5 в соединение формулы 4, таким образом предотвращая использование хлорида акрилоила. 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 способ получения N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида или его фармацевтически приемлемой соли с использованием новых промежуточных соединений. Общие схемы реакций способа настоящего изобретения представлены на приведенной ниже схеме реакции 1.

Схема реакции 1



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

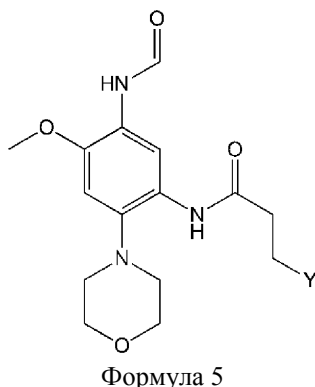
Далее способ настоящего изобретения будет подробно описан со ссылкой на соответствующие стадии схемы реакции 1.

В настоящем изобретении предложен способ получения N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 1) или его фармацевтически приемлемой соли, и такой способ включает: (а) реакцию N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 2) с диметиламином или его солью присоединения кислоты в присутствии восстанавливающего агента и основания с образованием N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 1); и (б) выделение N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 1) из реакционной смеси на стадии (а).

В способе настоящего изобретения стадия (а) реакции 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 1,0 до 5,0 эквивалентов, предпочтительно от 1,0 до 3,0 эквивалентов на 1 эквивалент соединения формулы 2, хотя его количество может изменяться в зависимости от восстанавливающих агентов. Основание, применяемое в указанной реакции, может представлять собой одно или более, 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

В способе изготовления N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 2), применяемый на стадии (а), может быть получен реакцией N-(5-формамидо-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 4) с 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегидом (соединение формулы 10). Реакцию соединения формулы 4 с соединением формулы 10 можно проводить в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из гидрида натрия, $C_1\text{--}C_6$ алкоксида натрия, $C_1\text{--}C_6$ алкоксида калия, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната лития, карбоната цезия, бикарбоната натрия, бикарбоната калия, фосфата калия, 1,8-диазабигло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазабигло[2.2.2]октана (DABCO), 1,5-диазабигло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), пиридина, диметиламина, пиридина и триэтиламина, предпочтительно $C_1\text{--}C_6$ алкоксида натрия или $C_1\text{--}C_6$ алкоксида калия, более предпочтительно $C_1\text{--}C_6$ алкоксида натрия. Основание может быть применено в количестве от 1 до 5 моль, предпочтительно от 1,0 до 2,0 моль на 1 моль соединения формулы 4. Кроме того, реакцию соединения формулы 4 с соединением формулы 10 можно проводить в присутствии инертного растворителя, например в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из диметилформамида, диметилацетамида, дихлорметана, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, гексаметилфосфорамида, $C_1\text{--}C_5$ спирта, диэтилового эфира, этилацетата, ацетонитрила и ацетона. Реакцию можно предпочтительно проводить в диметилформамиде или тетрагидрофуране. Кроме того, реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 50 °C, предпочтительно от 0 до 30°C.

В способе настоящего изобретения N-(5-формамидо-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 4) может быть получен способом, включающим: (i) реакцию N-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)формамида (соединение формулы 6) с соединением формулы 14 с образованием соединения формулы 5; и (ii) реакцию соединения формулы 5 с основанием с получением N-(5-формамидо-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида



В варианте осуществления способа настоящего изобретения стадию (i) и стадию (ii) можно проводить в виде однореакторной реакции без выделения соединения формулы 5. Таким образом, способ на-

стоящего изобретения приемлем для массового промышленного производства.

Реакцию на стадии (i), т.е. реакцию соединения формулы 6 с соединением формулы 14 можно проводить в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из трет-бутоксид калия, гидроксида натрия, гидроксида калия, 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 эквивалентов, предпочтительно от 1 до 3 эквивалентов на 1 эквивалент соединения формулы 6. Реакцию можно проводить в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, метилэтилкетона, диметилформамида, диметилацетамида, дихлорметана, диметилсульфоксида, диметилсульфонамида, тетрагидрофурана, гексаметилфосфорамида, $C_1\sim C_5$ спирта, диметилового эфира, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, этилацетата, диметоксизтана и толуола. Растворителем может предпочтительно быть ацетон, ацетонитрил, метилэтилкетон или $C_1\sim C_5$ 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 на 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 эквивалентов, предпочтительно от 5 до 10 эквивалентов на 1 эквивалент 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, $C_1\sim C_5$ спирта, толуола, этилацетата, изопропилацетата, диэтилового эфира, воды и их смеси. Растворитель может быть предпочтительно выбран из группы, состоящей из $C_1\sim C_5$ спирта, ацетонитрила, тетрагидрофурана, метилэтилкетона, ацетона, дихлорметана, воды и их смеси. Растворитель может более предпочтительно представлять собой $C_1\sim C_5$ спирт. 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 N-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)формамид (соединение формулы 6) может быть получено выполнением восстановления N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида (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 эквивалентов на 1 эквивалент 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, $C_1\sim C_5$ спирта, простого диэтилового эфира, этилацетата, ацетонитрила или ацетона. Растворитель может предпочтительно представлять собой тетрагидрофуран и/или этанол. Кроме того, реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 50°C, предпочтительно от 20 до 30°C.

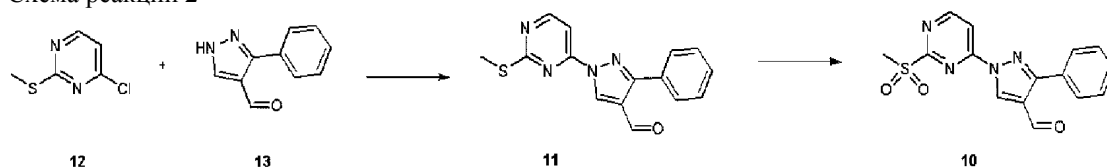
В способе настоящего изобретения N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамид (соединение формулы 7) можно получать выполнением формилирования 2-метокси-4-морфолино-5-нитроанилина (соединение формулы 8). Формилирование можно проводить с помощью смеси уксусной кислоты (например, безводной уксусной кислоты) и муравьиной кислоты. Каждое применяемое количество уксусной кислоты и муравьиной кислоты может находиться в диапазоне от 2 до 5 моль, предпочтительно от 2,5 до 3,5 моль на 1 моль соединения формулы 8. Кроме того, формилирование можно проводить в присутствии инертного растворителя, например в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из диметилформамида, диметилацетамида, дихлорметана, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, гексаметилфосфорамида, $C_1\sim C_5$ спирта, простого диэтилового эфира, этилацетата, ацетонитрила или ацетона. Растворитель может предпочтительно представлять собой диметилформамид,

диметилацетамид, тетрагидрофуран или их смесь. Кроме того, реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 70°C, предпочтительно от 20 до 50°C.

В способе настоящего изобретения 2-метокси-4-морфолино-5-нитроанилин (соединение формулы 8) можно получать реакцией 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (соединение формулы 9) с морфолином (соединение формулы 15). Реакцию можно проводить в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкоксида натрия, C_1 - C_6 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 (DBU), 1,4-диазацикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,5-диазацикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), пиридина, диметиламинопиридина, триэтиламина и диизопропилэтиламина. Основание может предпочтительно представлять собой триэтиламин или диизопропилэтиламин. 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, C_1 - C_5 спирта, простого диэтилового эфира, этилацетата, ацетонитрила или ацетона. Растворитель может предпочтительно представлять собой ацетонитрил или тетрагидрофуран. Кроме того, реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, предпочтительно от 70 до 80°C.

В варианте осуществления соединения формулы 10, применяемое в качестве промежуточного соединения в схеме реакции 1, может быть получено в соответствии с приведенной ниже схемой реакции 2.

Схема реакции 2



1-(2-(Метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 10) можно получать реакцией 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (соединение формулы 11) с окислителем. Окислитель может представлять собой один или более окислителей, выбранных из группы, состоящей из перманганата калия, хромовой кислоты, кислорода, перекиси водорода и 3-хлорпербензойной кислоты. Окислитель может предпочтительно представлять собой перекись водорода. Применяемое количество окислителя может находиться в диапазоне от 1,8 до 10,0 моль, предпочтительно от 2,0 до 5,0 моль на 1 моль соединения формулы 11. Кроме того, скорость реакции можно увеличивать за счет выполнения окисления в присутствии катализатора, такого как тетрагидрат молибдата аммония. Кроме того, реакцию можно проводить в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_5 спирта, тетрахлорида углерода, хлороформа, дихлорметана, ацетона, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, циклогексанона, пентана, гексана, гептана, октана, нонана, декана, ундекана, додекана, циклогексана, петролейного эфира, керосина, толуола, ксилола, мезитилена и бензола.

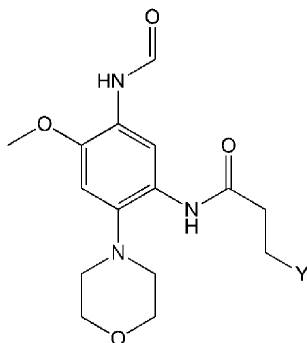
1-(2-(Метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 11) можно получать реакцией 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина (соединение формулы 12) с 3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегидом (соединение формулы 13). Реакцию соединения формулы 12 с соединением формулы 13 можно проводить в присутствии одного 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), 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. Основание может быть предпочтительно выбрано из группы, состоящей из карбоната натрия, карбоната калия и фосфата калия. Реакцию можно проводить в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, диметилацетамида, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, C_1 - C_5 спирта, этилацетата, ацетона, метилэтилкетона, ацетонитрила и толуола. Растворитель может быть предпочтительно выбран из группы, состоящей из дихлорметана, диметилформамида и диметилацетамида. Растворитель может более предпочтительно представлять собой диметилформамид. Кроме того, реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, предпочтительно от 40 до 60°C.

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-(4-(4-формил-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 2).

Кроме того, в изобретении обеспечен N-(5-формамидо-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 4).

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



Формула 5

где Y представляет собой галоген.

Кроме того, в изобретении обеспечен N-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)формамид (соединение формулы 6).

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

Пример 1. Получение 2-метокси-4-морфолино-5-нитроанилина (соединение 8).

Смесь 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (60,0 г, 0,322 моль), ацетонитрила (600,0 мл), диизопропиламина (93,3 г, 0,623 моль) и морфолина (84,2 г, 0,967 моль) кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли очищенную воду (1,8 л). Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 78,0 г заявляемого соединения. (Выход: 96,0%)

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,21 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,69 (т, 4H), 2,92 (т, 4H).

Пример 2. Получение N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида (соединение 7).

Смесь безводной уксусной кислоты (254,0 г, 2,487 моль) и муравьиной кислоты (137,4 г, 2,984 моль) перемешивали при 50°C в течение 30 мин. 2-Метокси-4-морфолино-5-нитроанилин (210,0 г, 0,829 моль) и тетрагидрофуран (219 мл) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали при температуре 20-25°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли метил-трет-бутиловый простой эфир (2,1 л). Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 211,0 г заявляемого соединения. (Выход: 91,0%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,88 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,72-3,74 (т, 4H), 3,03-3,05 (т, 4H).

Пример 3. N-(5-Амино-2-метокси-4-морфолинофенил)формамид (соединение 6).

Смесь N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида (100,0 г, 0,356 моль), этанола (700,0 мл), тетрагидрофурана (700,0 мл), 10% палладий/углерода (5,0 г) и формиата аммония (200,0 г) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч и впоследствии фильтровали с использованием диатомитовой земли. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (1,4 л) и очищенную воду (1,0 л) и впоследствии перемешивали. Отделенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением 61,0 г искомого соединения. (Выход: 68,3%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,33 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,73 (м, 7H), 2,77 (т, 4H).

Пример 4. Получение 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (соединение 11).

Смесь 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина (102,6 г, 0,639 моль), 3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (100,0 г, 0,581 моль), карбоната калия (160,5 г, 1,162 моль) и диметилформамида (700 мл) перемешивали при 40-50°C в течение 2 ч. Очищенную воду (1,6 л) медленно добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 154,0 г заявляемого соединения. (Выход: 89,5%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,10 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 7,84-7,86 (м, 2H), 7,67-7,71 (м, 3H), 2,65 (с, 3H).

Пример 5. Получение 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (соединение 10).

К раствору 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (3,0 г, 10,1 ммоль) в этаноле (21,0 мл) добавляли 35%-ный раствор перекиси водорода (3,4 г, 30,3 ммоль) и тетрагидрат молибдата аммония (0,4 г, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и впоследствии экстрагировали дихлорметаном (30,0 мл) и очищенной водой (30,0 мл). Отделенный органический слой промывали 10%-ным раствором сульфата натрия (21,0 мл) и очищенной водой и впоследствии кон-

центрировали при пониженном давлении. Полученный остаток кристаллизовали путем добавления к нему изопропилового спирта. Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 2,8 г заявляемого соединения. (Выход: 84,3%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,12 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 9,00 (д, 1H), 8,27 (д, 2H), 7,87-7,93 (м, 2H), 7,48-7,54 (м, 3H), 3,44 (с, 3H).

Пример 6. Получение N-(5-формамидо-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение 4).

Смесь N-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)формамида (20,0 г, 0,080 моль), ацетонитрила (200,0 мл), бикарбоната натрия (20,0 г, 0,239 моль) и хлорида 3-хлорпропионила (13,1 г, 0,103 моль) перемешивали при 20-30°C в течение 30 мин. Дихлорметан (300,0 мл) и очищенную воду (200,0 мл) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали. Отделенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-N-(5-формамидо-4-метокси-2-морфолинофенил)пропанамида (соединение 5) и впоследствии к нему добавляли н-пропанол (140,0 мл) и триэтиламин (80,5 г, 0,796 моль) с последующей перегонкой с обратным холодильником при перемешивании в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 24,2 г заявляемого соединения. (Выход: 99,6%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,49 (ш, 1H), 9,55 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,62 (дд, 1H), 6,21 (д, 1H), 5,71 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,76 (т, 4H), 2,82 (т, 4H).

Пример 7. 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-формамидо-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (15,0 г, 0,049 моль), тетрагидрофурана (125,0 мл), 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид (17,7 г, 0,054 моль) и трет-бутоксид натрия (4,5 г, 0,054 моль) перемешивали при 20-30°C в течение 1 ч. Раствор 2н. NaOH (45,0 мл) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Очищенную воду (75,0 мл) медленно добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали при 20-30°C в течение 2 ч. Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 14,4 г заявляемого соединения. (Выход: 55,8%).

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 8. 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 заявляемого 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 (к, 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-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(а) реакцию N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида с диметиламиноном или его солью присоединения кислоты в присутствии восстанавливающего агента и основания с образованием N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида; и

(б) выделение N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида из реакционной смеси со стадии (а).

2. Способ по п.1, в котором восстанавливающим агентом является один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из триацетоксиборгидрида натрия, цианоборогидрида натрия и боргидрида натрия.

3. Способ по п.1, в котором восстанавливающий агент применяют в соотношении от 1 до 5 эквивалентов на 1 эквивалент N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида.

4. Способ по п.1, в котором основание представляет собой одно или более оснований, выбранных из

группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, фосфата калия, фосфата натрия, 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, триэтиламина, диизопропиламина и диизопропилэтиламина.

5. Способ по п.1, в котором реакцию на стадии (а) проводят в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из диметилацетамида, диметилформаида, дихлорметана, тетрагидрофурана, ацетонитрила и этилацетата.

6. Способ по п.1, в котором выделение на стадии (b) проводят посредством кристаллизации при добавлении антирастворителя к реакционной смеси со стадии (а).

7. Способ по п.6, в котором антирастворителем является $C_1\sim C_5$ спирт, вода или их смесь.

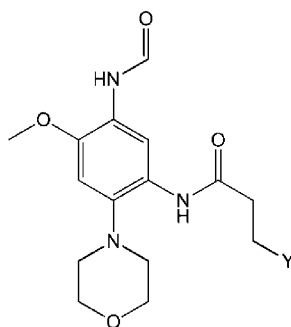
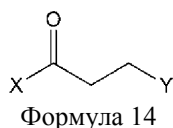
8. Способ по любому из пп.1-7, в котором N-(5-(4-(4-формил-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид получен реакцией N-(5-формаида-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида с 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегидом.

9. Способ по п.8, в котором реакцию проводят в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из гидрида натрия, $C_1\sim C_6$ алкоксида натрия, $C_1\sim C_6$ 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 и триэтиламина.

10. Способ по п.8, в котором N-(5-формаида-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид получен способом, включающим:

(i) реакцию N-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)формаида с соединением формулы 14 с образованием соединения формулы 5; и

(ii) реакцию соединения формулы 5 с основанием с получением N-(5-формаида-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида



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

11. Способ по п.10, в котором стадию (i) и стадию (ii) проводят в одноконтурной реакции без выделения соединения формулы 5.

12. Способ по п.10, в котором реакцию на стадии (i) проводят 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, фосфата натрия, 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, триэтиламина, диизопропиламина и диизопропилэтиламина.

13. Способ по п.10, в котором основание, применяемое на стадии (ii), представляет 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, фосфата натрия, 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, триэтиламина, диизопропиламина и диизопропилэтиламина.

14. Способ по п.10, в котором N-(5-амино-2-метокси-4-морфолинофенил)формаид получен выполнением восстановления N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формаида.

15. Способ по п.14, в котором восстановление проводят с использованием восстанавливающего агента, выбранного из группы, состоящей из муравьиной кислоты и формиата аммония.

16. Способ по п.14, в котором восстановление проводят в присутствии катализатора, выбранного из группы, состоящей из палладия, смеси палладий/углерод, цинка, меди, магния и платины.

17. Способ по п.14, в котором N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формаид получен путем выполнения формилирования 2-метокси-4-морфолино-5-нитроанилина.

18. Способ по п.17, в котором формилирование проводят смесью уксусной кислоты и муравьиной кислоты.

19. Способ по п.8, в котором 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид получен реакцией 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегида с окислителем.

20. Способ по п.19, в котором окислитель представляет собой один или более окислителей, выбранных из группы, состоящей из перманганата калия, хромовой кислоты, кислорода, перекиси водорода и 3-хлорпероксибензойной кислоты.

21. Способ по п.19, в котором реакцию проводят в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из $C_1\sim C_5$ спирта, тетрахлорида углерода, хлороформа, дихлорметана, ацетона, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, циклогексанона, пентана, гексана, гептана, октана, нонана, декана, ундекана, додекана, циклогексана, петролейного эфира, керосина, толуола, ксилола, мезитилена и бензола.

22. Способ по п.19, в котором 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид получен реакцией 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина с 3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегидом.

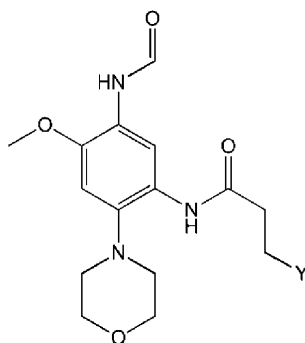
23. Способ по п.22, в котором реакцию проводят в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из трет-бутоксид калия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидрида натрия, карбоната натрия, карбоната калия, фосфата калия, фосфата натрия, 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена, 1,4-диазацикло[2.2.2]октана, 1,5-диазацикло[4.3.0]нон-5-ена, пиридина, триэтиламина, диизопропиламина и диизопропилэтиламина.

24. Способ по п.22, в котором реакцию проводят в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, диметилацетамида, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, $C_1\sim C_5$ спирта, этилацетата, ацетона, метилэтилкетона, ацетонитрила и толуола.

25. N-(5-(4-(4-Формил-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид.

26. N-(5-Формамино-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид.

27. Соединение формулы 5 или его соль



Формула 5

где Y представляет собой галоген.

28. N-(5-Амино-2-метокси-4-морфолинофенил)формамид.

