

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041485**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.28

(21) Номер заявки
202090383

(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) **УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
АМИНОПИРИМИДИНА**

(31) **10-2017-0096212**

(32) **2017.07.28**

(33) **KR**

(43) **2020.06.15**

(86) **PCT/KR2018/008379**

(87) **WO 2019/022485 2019.01.31**

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

(72) Изобретатель:
**Ох Санг-Хо, Кхоо Дза-Хеук, Лим
Дзонг-Чул, Ли Сеонг-Ран, Дзу Хиун,
Шин Ву-Сеоб, Парк Дас-Гиу, Парк Су-
Мин, Хванг Йоон-Ах (KR)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А. (RU)**

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

(57) В изобретении предложен усовершенствованный способ получения производного аминопиримидина или его фармацевтически приемлемой соли, имеющих селективную ингибирующую активность в отношении протеинкиназ, особенно в отношении протеинкиназ для мутантных рецепторов эпидермального фактора роста. Кроме того, в настоящем изобретении обеспечены новые промежуточные соединения, используемые в указанном способе, и способы их получения.

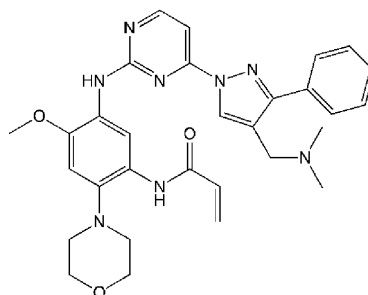
B1**041485****041485****B1**

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к усовершенствованному способу получения производного аминопиримидина или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, настоящее изобретение относится к новым промежуточным соединениям, используемым в указанном способе, и к способам их получения.

Предпосылки создания изобретения

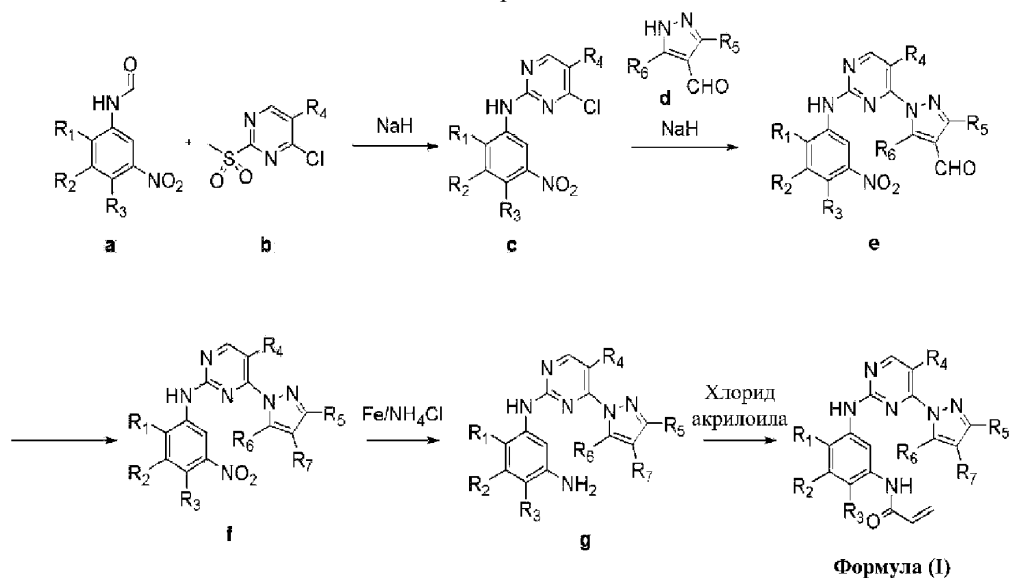
В WO 2016/060443 описаны производное аминопиримидина или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие селективную ингибирующую активность в отношении протеинкиназ, особенно в отношении протеинкиназ для мутантных рецепторов эпидермального фактора роста. Указанное производное аминопиримидина или его фармацевтически 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 со следующей формулой 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 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, выход стадии получения соединения формулы (g) составляет всего около 60%.

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

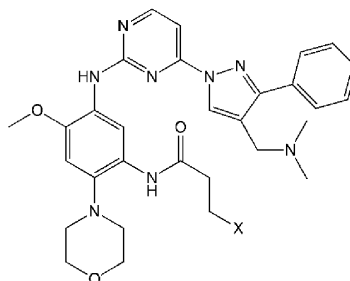
Техническая задача

В настоящем изобретении предложен 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.

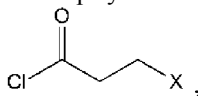
Кроме того, в настоящем изобретении обеспечены новые промежуточные соединения, используемые в указанном способе, и способы их получения.

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-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 1) или его фармацевтически приемлемой соли, причем способ включает (a) реакцию N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина (соединение формулы 3) с соединением формулы 4 с получением соединения формулы 2; и (b) реакцию соединения формулы 2 с основанием с получением N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида.



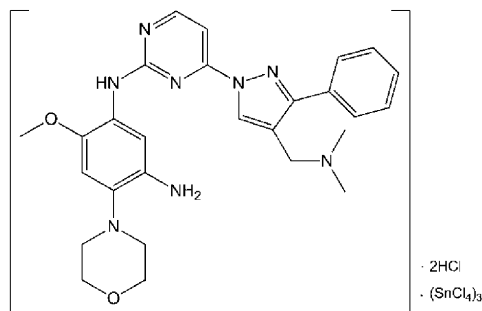
Формула 2



Формула 4

где X представляет собой галоген.

В варианте осуществления N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамин (соединение формулы 3), применяемый на стадии (a), можно получать способом, включающим (i) реакцию 4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (соединение формулы 6) с хлоридом олова в присутствии соляной кислоты с получением комплекса формулы 5 и (ii) реакцию комплекса формулы 5 с основанием с получением N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина.



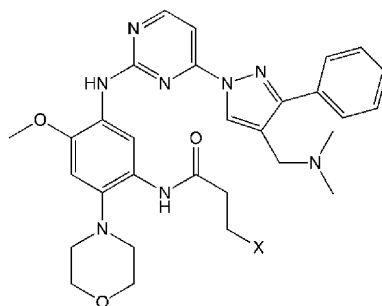
Формула 5

В другом варианте осуществления 4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (соединение формулы 6), применяемый на стадии (i), можно получать реакцией 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (соединение формулы 7) с диметиламином или его солью.

В еще одном варианте осуществления 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 7) можно получать реакцией 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (соединение формулы 9) с 3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегидом (соединение формулы 10). 4-Хлор-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (соединение формулы 9) можно получать реакцией N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида (соединение формулы 11) с 4-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидином (соединение формулы 12). Кроме того, N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамид (соединение формулы 11) можно получать выполнением формилирования 2-метокси-4-морфолино-5-нитроанилина (соединение формулы 13). 4-Хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин (соединение формулы 12) можно получать выполнением окисления 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина (соединение формулы 18). 2-Метокси-4-морфолино-5-нитроанилин (соединение формулы 13) можно получать реакцией 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (соединение формулы 14) с морфолином (соединение формулы 15).

В еще одном варианте осуществления 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 7) можно получать реакцией N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида (соединение формулы 11) с 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегидом (соединение формулы 16). 1-(2-(Метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 16) можно получать реакцией 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (соединение формулы 17) с окислителем. 1-(2-(Метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 17) можно получать реакцией 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина (соединение формулы 18) с 3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегидом (соединение формулы 10).

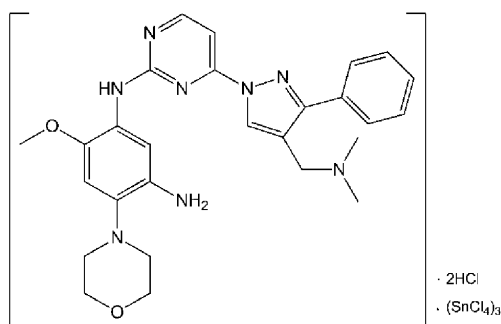
В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения обеспечено соединение формулы 2 или его соль.



Формула 2

где X представляет собой галоген.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения обеспечен комплекс формулы 5.



Формула 5

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения обеспечен 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 16).

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения обеспечен 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 17).

Преимущества изобретения

С помощью способа настоящего изобретения можно избежать применения хлорида акрилоила на стадии превращения N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина (соединение формулы 3, т.е. соответствующее соединению формулы (g) в WO 2016/060443) в N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (соединение формулы 1, т.е. соответствующее соединению формулы (I) в WO 2016/060443). То есть способ настоящего изобретения включает реакцию соединения формулы 3 с хлоридом 3-галогенпропионила с получением соединения формулы 2 (которое представляет собой новое промежуточное соединение) и реакцию соединения формулы 2 с основанием с получением соединения формулы 1, причем этот способ сводит к минимуму образование продуктов разложения и таким образом позволяет получать соединение формулы 1 с высокой чистотой и выходом.

Кроме того, с помощью усовершенствованного способа настоящего изобретения можно избежать применения железа и хлорида аммония на стадии превращения 4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина (соединение формулы 6, т.е. соответствующее соединению формулы (f) в WO 2016/060443) в N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамин (соединение формулы 3, т.е. соответствующее соединению формулы (g) в WO 2016/060443). То есть способ настоящего изобретения включает реакцию соединения формулы 6 с хлоридом олова в присутствии кислоты с получением комплекса соединения формулы 6 и хлорида олова; и реакцию этого комплекса с основанием с получением соединения формулы 3, причем с помощью способа можно получать соединение формулы 3 с высоким выходом (например, 75% или более) и высокой чистотой. Кроме того, с помощью указанного способа можно решить проблемы коррозии и загрязнения в реакторе, вызванные применением железа. Кроме того, с помощью указанного способа можно предотвратить образование неизвестных смол и продуктов разложения; и поэтому избежать выполнения процесса очистки с помощью колоночной хроматографии, неприемлемой для массового промышленного производства.

Кроме того, с помощью усовершенствованного способа настоящего изобретения можно избежать применения гидрида натрия, имеющего высокую вероятность возгорания и взрыва, на стадиях получения ключевых промежуточных соединений, т.е. 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина (соединение формулы 9, т.е. соответствующее соединению формулы (c) в WO 2016/060443) и 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (соединение формулы 7, т.е. соответствующее соединению формулы (e) в WO 2016/060443). Таким образом, способ настоящего изобретения приемлем для массового промышленного производства.

Наилучший вариант осуществления данного изобретения

В настоящем изобретении предложен усовершенствованный 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.

Общие схемы реакций способа настоящего изобретения представлены в виде следующих схем реакций 1 или 2.

Схема реакции 1

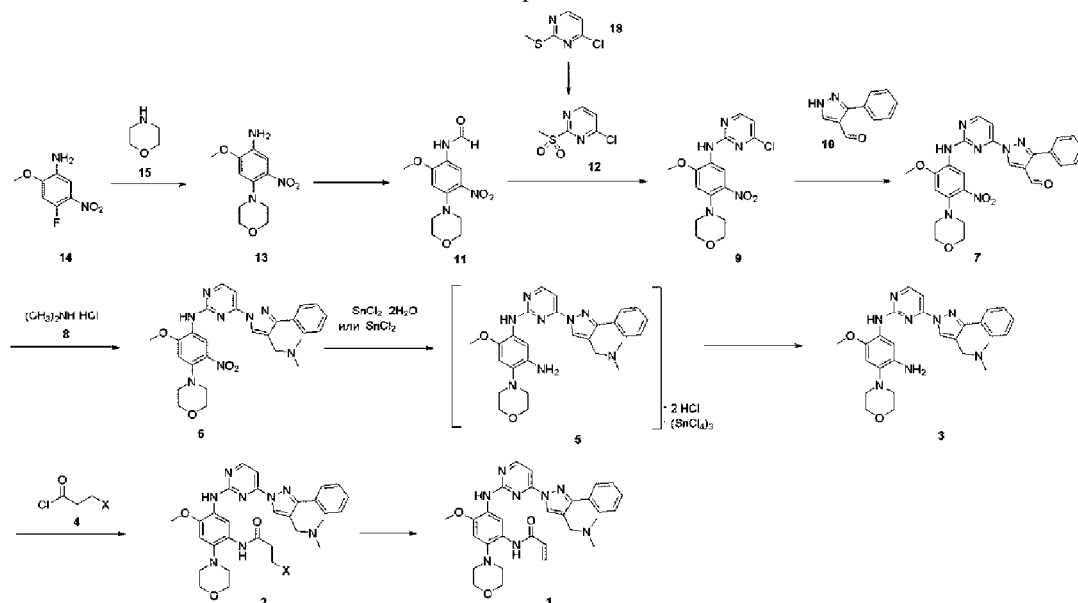
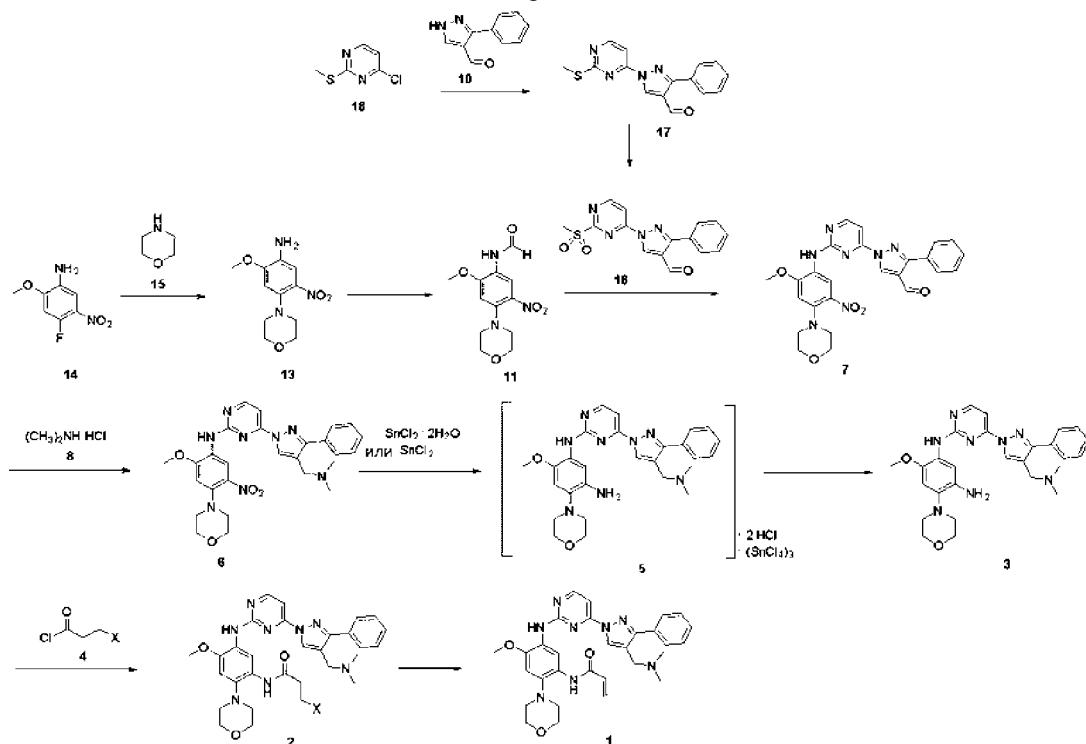
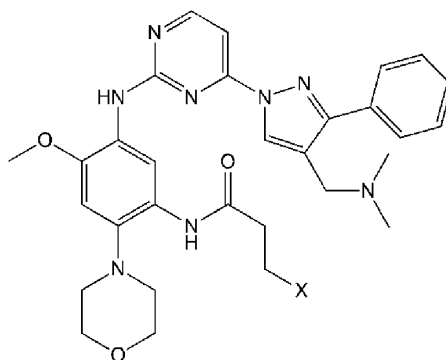


Схема реакции 2

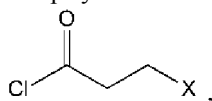


Далее способ настоящего изобретения будет подробно описан со ссылкой на соответствующие стадии схем реакций 1 и 2.

В настоящем изобретении предложен способ получения N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение формулы 1) или его фармацевтически приемлемой соли, причем способ включает (а) реакцию N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамин (соединение формулы 3) с соединением формулы 4 с получением соединения формулы 2; и (б) реакцию соединения формулы 2 с основанием с получением N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида.



Формула 2



Формула 4

где X представляет собой галоген.

В способе настоящего изобретения X предпочтительно представляет собой хлор или бром.

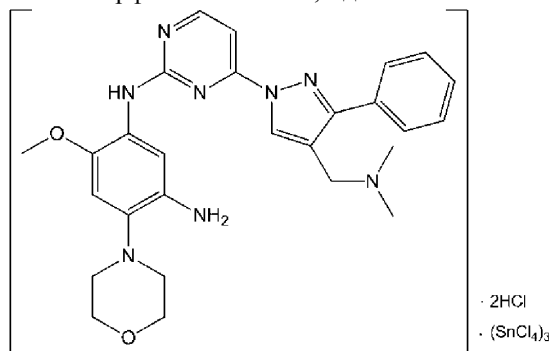
В способе настоящего изобретения реакцию на стадии (а) можно проводить в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из трет-бутоксид калия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида лития, гидрида натрия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, фосфата 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 предпочтительно представлять собой бикарбонат натрия. Основание может быть применено в количестве от 1,0 до 5,0 экв., предпочтительно от 1,0 до 3,0 экв. на 1 экв. соединения формулы 3. Реакцию на стадии (а) 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, простого диэтилового эфира, воды и их смеси. Растворитель может быть предпочтительно выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, тетрагидрофурана, метилэтилкетона, ацетона, дихлорметана, воды и их смеси. Более предпочтительно растворитель может представлять собой смешанный растворитель из ацетонитрила и воды, смешанный растворитель из метилэтилкетона и воды или смешанный растворитель из тетрагидрофурана и воды. Реакцию соединения формулы 3 с соединением формулы 4 можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 50°C, предпочтительно от 0 до 30°C. Соединение формулы 2 можно выделить в соответствии с традиционными способами, такими как концентрирование (например, концентрирование при пониженном давлении и т.д.), фильтрация, сушка и т.п.

Основание, применяемое на стадии (b), 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 одно или более оснований, выбранных из группы, состоящей из гидроксида натрия, триэтиламина и диизопропиламина. Более предпочтительно основание может представлять собой триэтиламин. Основание может быть применено в количестве от 1,0 до 20,0 экв., предпочтительно от 5,0 до 10,0 экв. на 1 экв. соединения формулы 2. Реакцию на стадии (b) 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, простого диэтилового эфира, воды и их смеси. Растворитель может быть предпочтительно выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, тетрагидрофурана, метилэтилкетона, ацетона, дихлорметана, воды и их смеси. Более предпочтительно растворитель может представлять собой смешанный растворитель из ацетонитрила и воды, смешанный растворитель из метилэтилкетона и воды или смешанный растворитель из тетрагидрофурана и воды. Реакцию соединения формулы 2 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 холодильни-

ком. Соединение формулы 1, полученное с помощью указанной реакции, можно выделять в виде свободного основания или в виде органической или неорганической соли (например, в виде мезилатной соли) в соответствии с традиционными способами.

В варианте осуществления способа настоящего изобретения стадию (а) и стадию (b) можно проводить в виде одnoreакторной реакции без выделения соединения формулы 2. Таким образом, способ настоящего изобретения приемлем для массового промышленного производства.

В способе настоящего изобретения N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамин (соединение формулы 3), применяемый на стадии (а), можно получать способом, включающим (i) реакцию 4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (соединение формулы 6) с хлоридом олова в присутствии соляной кислоты с получением комплекса формулы 5 и (ii) реакцию комплекса формулы 5 с основанием с получением N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина.



Формула 5

На стадии (i) указанный хлорид олова можно применять в виде безводного соединения или гидрата (например, дигидрата). Хлорид олова может быть применен в количестве от 2,0 до 10,0 экв., предпочтительно от 3,0 до 5,0 экв. на 1 экв. соединения формулы 6. Кислота может быть применена в количестве от 2,0 до 10,0 экв. на 1 экв. соединения формулы 6. Кроме того, реакцию на стадии (i) можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, предпочтительно от 40 до 85°C. Таким образом, реакцию можно проводить в мягких условиях; и поэтому она приемлема для массового промышленного производства. Реакцию можно проводить в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из воды, C₁-C₁₀ спирта (например, метанола, этанола, пропанола, изопропанола, бутанола и т.д.), дихлорметана, тетрагидрофурана, ацетонитрила и этилацетата. В варианте осуществления растворитель может представлять собой этанол или смешанный растворитель из этанола и дихлорметана. Полученный на стадии (i) комплекс формулы 5 можно подвергать последующей стадии [т.е. стадии (ii)] без его выделения. Кроме того, полученный на стадии (i) комплекс формулы 5 можно выделять из реакционной смеси в чистом виде или выделять путем кристаллизации с помощью антирастворителя. Антирастворитель может представлять собой одно или более соединений, выбранных из группы, состоящей из дихлорметана, этилацетата, C₁-C₅ спирта (например, метанола, этанола, изопропанола, бутанола и т.д.), ацетона, ацетонитрила, метилэтилкетона, тетрагидрофурана, гексаметилфосфорамида, простого диметилового эфира, простого диэтилового эфира, простого диизопропилового эфира, этилацетата, диметоксизтана и толуола. Антирастворитель может предпочтительно представлять собой дихлорметан. Хотя количество применяемого антирастворителя не имеет конкретных ограничений, антирастворитель может быть применен в массовом отношении в диапазоне от 2 до 20 раз, предпочтительно от 3 до 10 раз, на основании комплекса формулы 5. Кристаллизацию можно также проводить при температуре в диапазоне от 0 до 40°C, предпочтительно от 0 до 25°C.

На стадии (ii) получают N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамин (соединение формулы 3) посредством реакции комплекса формулы 5 с основанием. Основание может представлять собой одно или более оснований, выбранных из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, фосфата калия (включая однозамещенный фосфат калия, двухосновный фосфат калия и ортофосфат калия) и фосфата натрия (включая однозамещенный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия и ортофосфат натрия). Основание может предпочтительно представлять собой гидроксид натрия.

В способе настоящего изобретения 4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (соединение формулы 6), применяемый на стадии (i), можно получать реакцией 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (соединение формулы 7) с диметиламином или его солью. Реакцию можно проводить в присутствии одного или более восстанавливающих агентов, выбранных из группы, состоящей из триацетоксиборогидрида натрия, цианоборогидрида натрия и борогидрида натрия, предпочтительно в присутствии триацетоксиборогидрида натрия. Восстанавливающий агент можно приме-

нять в количестве от 1,0 до 5,0 экв., предпочтительно от 1,0 до 2,0 экв. на 1 экв. соединения формулы 7, хотя его количество может изменяться в зависимости от восстановителей. Реакцию можно проводить в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из диизопропилэтиламина и триэтиламина. Кроме того, реакцию можно проводить в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_{10} спирта (например, метанола, этанола, пропанола, изопропанола, бутанола и т.д.), диметилацетамида, диметилформамида, дихлорметана, тетрагидрофурана, ацетонитрила и этилацетата. Реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 50°C, предпочтительно от 20 до 30°C. Таким образом, реакцию можно проводить в мягких условиях; и поэтому она приемлема для массового промышленного производства. Полученное с помощью указанной реакции соединение формулы 6 можно выделять из реакционной смеси в чистом виде или выделять путем кристаллизации с помощью антирастворителя. Антирастворитель может представлять собой C_1 - C_5 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 в массовом отношении в диапазоне от 2 до 20 раз, предпочтительно от 3 до 10 раз, на основании комплекса формулы 7. Кристаллизацию можно также проводить при температуре в диапазоне от 0 до 40°C, предпочтительно от 20 до 30°C.

В варианте осуществления 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 7) можно получать реакцией 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (соединение формулы 9) с 3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегидом (соединение формулы 10) (см. схему реакции 1). Реакцию соединения формулы 9 с соединением формулы 10 можно проводить в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из трет-бутоксид калия, гидроксид натрия, гидроксид 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-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,5-диазабисцикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), пиридина, триэтиламина, диизопропиламина и диизопропилэтиламина. Основание может предпочтительно представлять собой одно или более оснований, выбранных из группы, состоящей из карбоната натрия, карбоната калия и фосфата калия. Кроме того, 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.

В способе настоящего изобретения 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (соединение формулы 9) можно получать реакцией N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида (соединение формулы 11) с 4-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидином (соединение формулы 12) (см. схему реакции 1). Реакцию соединения формулы 11 с соединением формулы 12 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-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,5-диазабисцикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), пиридина, диметиламинопиридина и триэтиламина. Основание может предпочтительно представлять собой C_1 - C_6 алкоксид натрия или C_1 - C_6 алкоксид калия. Кроме того, 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 диметилформамид, диметилацетамид, тетрагидрофуран или их смесь. Кроме того, реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 50°C, предпочтительно от 0 до 10°C.

В способе настоящего изобретения N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамид (соединение формулы 11) можно получать выполнением формилирования 2-метокси-4-морфолино-5-нитроанилина (соединение формулы 13) (см. схему реакции 1). 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 13. 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 - C_5 спирта, простого диэтилового эфира, этилацетата, ацетонитрила или ацетона. Растворитель может предпочтительно пред-

ставлять 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 4-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин (соединение формулы 12) можно получать выполнением окисления 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина (соединение формулы 18). Окисление можно проводить с помощью одного или более окислителей, выбранных из группы, состоящей из перманганата калия, хромовой кислоты, кислорода, перекиси водорода и 3-хлорпероксибензойной 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 18. 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 C₁-C₅ спирта, тетрахлорида углерода, хлороформа, дихлорметана, ацетона, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, циклогексанона, пентана, гексана, гептана, октана, нонана, декана, ундекана, додекана, циклогексана, петролейного эфира, керосина, толуола, ксилола, мезителена и бензола. Растворитель может предпочтительно представлять собой C₁-C₅ спирт.

В способе настоящего изобретения 2-метокси-4-морфолино-5-нитроанилин (соединение формулы 13) можно получать реакцией 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (соединение формулы 14) с морфолином (соединение формулы 15). Реакцию 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, 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, C₁-C₅ спирта, простого диэтилового эфира, этилацетата, ацетонитрила или ацетона. Растворитель может быть предпочтительно выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, диметилформамида и диметилацетамида. Кроме того, реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0 до 100°C, предпочтительно от 70 до 80°C.

В другом варианте осуществления 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 7) можно получать реакцией N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида (соединение формулы 11) с 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегидом (соединение формулы 16) (см. схему реакции 2). Реакцию соединения формулы 11 с соединением формулы 16 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 одно или более оснований, выбранных из группы, состоящей из C₁-C₆ алкоксида натрия, C₁-C₆ алкоксида калия, карбоната натрия, карбоната калия и фосфата калия. При получении соединения формулы 7 в соответствии со схемой реакции 2 можно избежать применения гидрида натрия. Кроме того, 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, 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 50°C, предпочтительно от 0 до 10°C.

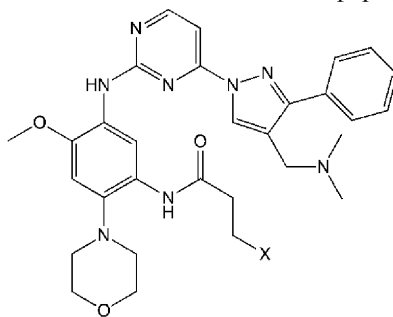
В способе настоящего изобретения 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 16) можно получать реакцией 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (соединение формулы 17) с окислителем (см. схему реакции 2). Окисление можно проводить с помощью одного или более окислителей, выбранных из группы, состоящей из перманганата калия, хромовой кислоты, кислорода, перекиси водорода и 3-хлорпероксибензойной 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 17. 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 C₁-C₅ спирта, тетрахлорида углерода, хлороформа, дихлорметана, ацетона, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, циклогексанона, пентана, гексана, гептана, октана, нонана, декана, ундекана, додекана, циклогексана, петролейного эфира, керосина, толуола, ксилола, мезителена и

бензола.

В способе настоящего изобретения 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 17) можно получать реакцией 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина (соединение формулы 18) с 3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегидом (соединение формулы 10). Реакцию соединения формулы 18 с соединением формулы 10 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 дихлорэтана, диметилформамида, диметилацетамида, диметилсульфоксида, тетрагидрофурана, C₁-C₅ 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 новые промежуточные соединения, используемые в указанных усовершенствованных способах.

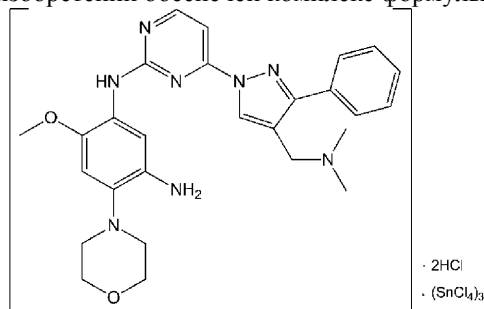
То есть в настоящем изобретении обеспечено соединение формулы 2 или его соль.



Формула 2

где X представляет собой галоген.

Кроме того, в настоящем изобретении обеспечен комплекс формулы 5



Формула 5

Кроме того, в настоящем изобретении обеспечен 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 16).

Кроме того, в настоящем изобретении обеспечен 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (соединение формулы 17).

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 13).

Смесь 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (60,0 г, 0,322 моль), ацетонитрила (600,0 мл), диизопропилэтиламина (83,3 г, 0,645 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: 95,5%).

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 11).

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 (219,0 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: 90,5%).

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. Получение 4-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидина (соединение 12).

К раствору 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина (50,0 г, 0,311 моль) в этаноле (250,0 мл) добавляли 35%-й раствор перекиси водорода (90,7 г, 0,933 моль) и тетрагидрат молибдата аммония (11,5 г, 0,01 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и впоследствии экстрагировали дихлорметаном (200,0 мл) и очищенной водой (250,0 мл). Отделенный органический слой промывали 10%-м раствором сульфита натрия и очищенной водой и впоследствии концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток кристаллизовали путем добавления к нему изопропилового спирта. Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 51,2 г заявляемого соединения (выход: 85,4%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,05 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 3,42 (с, 3H).

Пример 4. Получение 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (соединение 9).

Смесь N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида (15,0 г, 0,05 моль), тетрагидрофурана (40,0 мл) и диметилацетамида (60,0 мл) охлаждали до 0-5°C. трет-Бутоксид натрия (5,6 г, 0,06 моль) и 4-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин (11,3 г, 0,06 моль) добавляли к смеси, которую впоследствии перемешивали при 0-10°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 2н. раствор NaOH (75,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и впоследствии добавляли к ней очищенную воду (150,0 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 16,1 г заявляемого соединения (выход: 82,6%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,94 (с, 1H), 8,38-8,40 (т, 2H), 6,95 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,73-3,75 (т, 4H), 3,06-3,08 (т, 4H).

Пример 5. Получение 1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (соединение 17).

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 (700,0 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: 81,4%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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 6. Получение 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (соединение 16).

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%-й 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%-м раствором сульфита натрия (21,0 мл) и очищенной водой и впоследствии концентрировали 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 7. Получение 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (соединение 7).

Смесь 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (3,2 г, 0,009 моль), диметилформамида (22,4 мл), карбоната калия (2,4 г, 0,017 моль) и 3-фенил-1H-пиразол-4-карбальдегида (1,7 г, 0,010 моль) перемешивали при 40-50°C в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли очищенную воду (32,0 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 4,3 г заявляемого соединения (выход: 98,0%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO), 8,94 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,73-3,75 (т, 4H), 3,06-3,09 (т, 4H).

Пример 8. Получение 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-

фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (соединение 7).

Смесь N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида (0,4 г, 1,4 ммоль), тетрагидрофурана (2,6 мл), диметилацетамида (1,8 мл) и трет-бутоксид натрия (0,2 г, 2,0 ммоль) перемешивали при 10°C в течение 2 ч. После доведения температуры реакционной смеси до комнатной температуры к ней добавляли 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (0,5 г, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. 2н. раствор NaOH (2,1 мл) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали в течение около 1 ч. Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 0,67 г заявляемого соединения (выход: 93,9%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO), 8,94 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,73-3,75 (т, 4H), 3,06-3,09 (т, 4H).

Пример 9. Получение 4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (соединение 6).

К раствору 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (160,0 г, 0,319 моль) в диметилформамиде (1120 мл) добавляли гидрохлорид диметиламина (39,0 г, 0,479 моль) и триэтиламин (161,4 г, 1,595 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Триэтоксисборгидрид натрия (121,7 г, 0,574 моль) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Очищенную воду (2240 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 164,0 г заявляемого соединения (выход: 96,9%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,92 (с, 1H), 8,57-8,61 (к, 3H), 7,98 (д, 2H), 7,52 (д, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,75-3,77 (т, 4H), 3,41 (с, 2H), 3,07-3,10 (т, 4H), 2,24 (с, 6H).

Пример 10. Получение комплекса N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина с оловом (соединение 5).

Смесь 4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (10 г, 0,019 моль), дигидрата хлорида олова (21,3 г, 0,094 моль), этанола (200,0 мл) и 35%-го раствора соляной кислоты (13,1 мл, 0,151 моль) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20-30°C. Дихлорметан (100,0 мл) медленно добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали в течение 2 ч. Полученное твердое вещество фильтровали при пониженном давлении и впоследствии сушили в вакууме с получением 21,6 г заявляемого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,07 (уш., 1H), 10,01 (уш., 1H), 9,24 (с, 1H), 8,62-8,63 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,73-7,74 (д, 2H), 7,51-7,58 (м, 3H), 7,39-7,40 (д, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,81 (с, 4H), 2,91 (с, 4H), 2,70 (с, 6H).

Пример 11. Получение комплекса N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина с оловом (соединение 5).

Смесь 4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин (20 г, 0,038 моль), этанола (400,0 мл), дихлорметана (200,0 мл) и 35%-го раствора соляной кислоты (26,2 мл, 0,302 моль) перемешивали в течение 30 мин. Дигидрат хлорида олова (42,5 г, 0,189 моль) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и впоследствии перемешивали в течение 2 ч. Полученное твердое вещество фильтровали при пониженном давлении и впоследствии сушили в вакууме с получением 40,6 г заявляемого соединения (выход по содержанию: 82,1%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,07 (уш., 1H), 10,01 (уш., 1H), 9,24 (с, 1H), 8,62-8,63 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,73-7,74 (д, 2H), 7,51-7,58 (м, 3H), 7,39-7,40 (д, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,81 (с, 4H), 2,91 (с, 4H), 2,70 (с, 6H).

Пример 12. Получение N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина (соединение 3).

Смесь комплекса N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина с оловом (40,6 г), дихлорметана (200,0 мл) и 2н. раствора NaOH (200,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и впоследствии фильтровали. После отстаивания полученного фильтрата отделенный органический слой обрабатывали активированным углем и впоследствии концентрировали при пониженном давлении. Этанол (100,0 мл) добавляли к смеси, которую впоследствии перемешивали. Полученное твердое вещество фильтровали и впоследствии сушили в вакууме с получением 14,2 г заявляемого соединения (выход: 75,2%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,57 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,41-7,49 (м, 4H), 7,28 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,75-3,77 (т, 7H), 3,42 (с, 2H), 2,83 (т, 3H), 2,22 (с, 6H).

Пример 13. Получение 3-хлор-N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)пропанамида (соединение 2, X=Cl).

К смеси N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина (0,5 г, 0,99 ммоль), бикарбоната натрия (0,25 г, 2,99 ммоль) и ацетонитрила (5,0 мл) добавляли хлорид 3-хлорпропионила (0,16 г, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C в течение 3 ч. Очищенную воду (5,0 мл) добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали в течение 1 ч и впоследствии фильтровали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество сушили в вакууме с получением 0,50 г заявляемого соединения (выход: 85,0%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,09 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,50-8,51 (д, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02 (д, 2H), 7,45-7,48 (т, 2H), 7,39-7,42 (т, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,98-3,99 (т, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,78-3,80 (т, 4H), 3,43 (с, 2H), 2,85-2,86 (т, 4H), 2,21 (с, 6H).

Пример 14. Получение 3-бром-N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)пропанамида (соединение 2, X=Br).

К смеси N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина (0,5 г, 0,998 ммоль), бикарбоната натрия (0,25 г, 3,00 ммоль) и ацетонитрила (5,0 мл) добавляли хлорид 3-бромпропионила (0,13 г, 1,297 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C в течение 3 ч. Очищенную воду (5,0 мл) добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали в течение 1 ч и впоследствии фильтровали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество сушили в вакууме с получением 0,52 г заявляемого соединения (выход: 81,9%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,08 (с, 2H), 8,80 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,02 (д, 2H), 7,45-7,48 (т, 2H), 7,39-7,42 (т, 1H), 7,31 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,83-3,85 (т, 2H), 3,79-3,81 (т, 4H), 3,43 (с, 2H), 3,09-3,12 (т, 2H), 2,85-2,87 (т, 4H), 2,19 (с, 6H).

Пример 15. Получение N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение 1).

Смесь 3-бром-N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)пропанамида (10,0 г, 16,9 ммоль), ацетонитрила (200,0 мл) и триэтиламина (17,1 г, 169,2 ммоль) кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20-30°C и впоследствии концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Дихлорметан (100,0 мл) и очищенную воду (100,0 мл) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали. Отделенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и впоследствии к нему добавляли n-пропанол (200,0 мл) с последующей перегонкой с обратным холодильником при перемешивании. Реакционную смесь медленно охлаждали до 20-30°C и впоследствии перемешивали в течение 2 ч. Полученное твердое вещество фильтровали при пониженном давлении и впоследствии сушили в вакууме с получением 8,0 г заявляемого соединения (выход: 85,0%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,15 (с, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,53-8,55 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,04-8,06 (д, 2H), 7,47-7,50 (м, 2H), 7,34-7,36 (м, 1H), 7,34 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,71-6,78 (к, 1H), 6,43-6,44 (д, 1H), 5,84-5,85 (д, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (с, 4H), 3,46 (1с, 1H), 2,86 (с, 4H), 2,21 (с, 6H).

Пример 16. Получение N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение 1).

К смеси N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина (1,0 г, 1,99 ммоль), ацетонитрила (20,0 мл) и бикарбоната натрия (0,5 г, 5,99 ммоль) добавляли хлорид 3-хлорпропионила (0,3 г, 2,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C в течение 2 ч. Триэтиламин (2,0 г, 19,9 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20-30°C и впоследствии концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Дихлорметан (15,0 мл) и очищенную воду (10,0 мл) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали. Отделенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и впоследствии к нему добавляли n-пропанол (20,0 мл) с последующей перегонкой с обратным холодильником при перемешивании. Реакционную смесь медленно охлаждали до 20-30°C и впоследствии перемешивали в течение 2 ч. Полученное твердое вещество фильтровали при пониженном давлении и впоследствии сушили в вакууме с получением 0,83 г заявляемого соединения (выход: 75,0%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,15 (с, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,53-8,55 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,04-8,06 (д, 2H), 7,47-7,50 (м, 2H), 7,34-7,36 (м, 1H), 7,34 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,71-6,78 (к, 1H), 6,43-6,44 (д, 1H), 5,84-5,85 (д, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (с, 4H), 3,46 (1с, 1H), 2,86 (с, 4H), 2,21 (с, 6H).

Пример 17. Получение N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение 1).

К смеси N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина (1,0 г, 1,99 ммоль), тетрагидрофурана (17,0 мл), очищенной воды (1,7 мл) и бикарбоната натрия (1,1 г, 5,99 ммоль) добавляли хлорид 3-хлорпропионила (0,3 г, 2,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C в течение 2 ч. Триэтиламин (2,0 г, 19,9 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20-30°C и впоследствии концентрировали при понижен-

ном давлении для удаления растворителя. Дихлорметан (10,0 мл) и очищенную воду (10,0 мл) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали. Отделенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и впоследствии к нему добавляли п-пропанол (20,0 мл) с последующей перегонкой с обратным холодильником при перемешивании. Реакционную смесь медленно охлажда-ли до 20-30°C и впоследствии перемешивали в течение 2 ч. Полученное твердое вещество фильтровали при пониженном давлении и впоследствии сушили в вакууме с получением 0,88 г заявляемого соединения (выход: 79,5%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,15 (с, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,53-8,55 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,04-8,06 (д, 2H), 7,47-7,50 (м, 2H), 7,34-7,36 (м, 1H), 7,34 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,71-6,78 (к, 1H), 6,43-6,44 (д, 1H), 5,84-5,85 (д, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (с, 4H), 3,46 (1с, 1H), 2,86 (с, 4H), 2,21 (с, 6H).

Пример 18. Получение N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (соединение 1).

К смеси N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6- метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина (20,0 г, 0,039 моль), метилэтилкетона (160,0 мл) и бикарбоната натрия (10,1 г, 0,120 моль) добавляли хлорид 3-хлорпропионила (6,6 г, 0,052 моль). Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C в течение 2 ч. Дихлорметан (10,0 мл) и очищенную воду (10,0 мл) добавляли к реакционной смеси, которую впоследствии перемешивали. Отделенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и впоследствии добавляли к нему метилэтилкетон (300,0 мл) и триэтиламин (40,4 г, 0,400 моль) с последующей перегонкой с обратным холодильником при перемешивании в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C и впоследствии перемешивали в течение 2 ч. Полученное твердое вещество фильтровали при пониженном давлении и впоследствии сушили в вакууме с получением 17,7 г заявляемого соединения (выход: 79,9%).

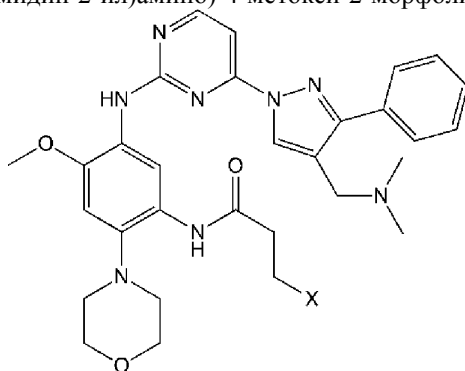
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,15 (с, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,53-8,55 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,04-8,06 (д, 2H), 7,47-7,50 (м, 2H), 7,34-7,36 (м, 1H), 7,34 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,71-6,78 (к, 1H), 6,43-6,44 (д, 1H), 5,84-5,85 (д, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (с, 4H), 3,46 (1с, 1H), 2,86 (с, 4H), 2,21 (с, 6H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

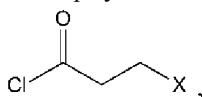
1. Способ получения соединения, представляющего собой N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид или его фармацевтически приемлемую соль, причем способ включает

(а) реакцию соединения, представляющего собой N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамин, с соединением формулы 4 с получением соединения формулы 2; и

(b) реакцию соединения формулы 2 с основанием с получением N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида



Формула 2



Формула 4

где X представляет собой галоген.

2. Способ по п.1, в котором реакцию на стадии (а) проводят в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из бикарбоната натрия и триэтиламина.

3. Способ по п.1, в котором реакцию на стадии (а) проводят в присутствии растворителя, выбранного из группы, состоящей из ацетонитрила, метилэтилкетона, дихлорметана, тетрагидрофурана, воды и их смеси.

4. Способ по п.3, в котором растворитель выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, тетрагидрофурана, метилэтилкетона, воды и их смеси.

5. Способ по п.1, в котором основание, применяемое на стадии (b), представляет собой одно или более оснований, выбранных из группы, состоящей из бикарбоната натрия и триэтиламина.

6. Способ по п.5, в котором основание представляет собой триэтиламин.

7. Способ по п.1, в котором реакцию на стадии (b) проводят в присутствии растворителя, выбранного из группы, состоящей из ацетонитрила, метилэтилкетона, дихлорметана, тетрагидрофурана, воды и их смеси.

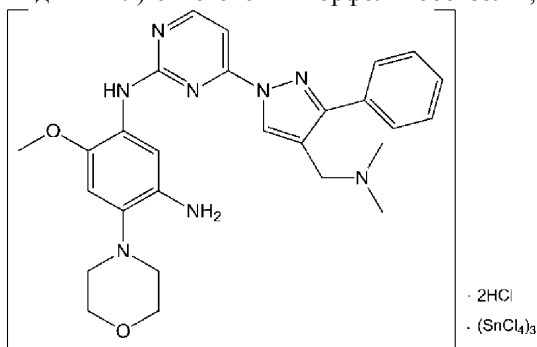
8. Способ по п.7, в котором растворитель выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, тетрагидрофурана, метилэтилкетона, воды и их смеси.

9. Способ по п.1, в котором стадию (а) и стадию (б) проводят в виде одnoreакторной реакции.

10. Способ по любому из пп.1-9, в котором указанное соединение, представляющее собой N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамин, на стадии (а) получено способом, включающим

(i) реакцию 4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина с хлоридом олова в присутствии соляной кислоты с получением комплекса формулы 5 и

(ii) реакцию комплекса формулы 5 с основанием с получением N1-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)-6-метокси-4-морфолинобензол-1,3-диамина



Формула 5

11. Способ по п.10, в котором реакцию на стадии (i) проводят в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из воды, C₁-C₁₀ спирта и дихлорметана.

12. Способ по п.10, в котором основание, применяемое на стадии (ii), представляет собой бикарбонат натрия.

13. Способ по п.10, в котором 4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин получен реакцией 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегида с диметиламином или его солью.

14. Способ по п.13, в котором реакцию проводят в присутствии восстанавливающего агента, представляющего собой триацетоксиборогидрид натрия.

15. Способ по п.13, в котором 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид получен реакцией 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин с 3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегидом.

16. Способ по п.15, в котором 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин получен реакцией N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида с 4-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидином.

17. Способ по п.16, 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.16, в котором 4-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин получен путем выполнения окисления 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина.

20. Способ по п.19, в котором окисление проводят с помощью окислителя, представляющего собой перекись водорода.

21. Способ по п.13, в котором 1-(2-((2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегид получен реакцией N-(2-метокси-4-морфолино-5-нитрофенил)формамида с 1-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-карбальдегидом.

22. Способ по п.21, в котором реакцию проводят в присутствии одного или более оснований, выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкоксида натрия.

23. Способ по п.21, в котором реакцию проводят в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из диметилацетамида и тетрагидрофурана.

24. Способ по п.21, 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.

25. Способ по п.24, в котором окислитель представляет собой перекись водорода.

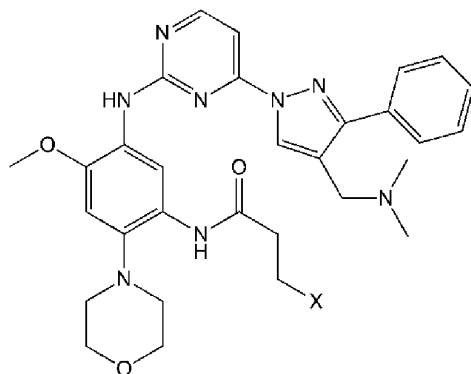
26. Способ по п.24, в котором реакцию проводят в присутствии одного или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_5 спирта и дихлорметана.

27. Способ по п.24, 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.

28. Способ по п.27, в котором реакцию проводят в присутствии основания, представляющего собой карбонат калия.

29. Способ по п.27, в котором реакцию проводят в присутствии растворителя, представляющего собой диметилформамид.

30. Соединение формулы 2 или его соль



Формула 2

где X представляет собой галоген.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2