



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0039007

(51)^{2019.01} C07D 413/14; A61K 31/506; A61K
31/5377

(13) B

(21) 1-2020-00452

(22) 25/07/2018

(86) PCT/KR2018/008381 25/07/2018

(87) WO/2019/022486 31/01/2019

(30) 10-2017-0096220 28/07/2017 KR

(45) 26/02/2024 431

(43) 25/05/2020 386

(73) YUHAN CORPORATION (KR)

74, Noryangjin-ro, Dongjak-gu, Seoul 06927, KR

(72) OH, Sang-Ho (KR); KHOO, Ja-Heouk (KR); LIM, Jong-Chul (KR); LEE, Doo-Byung (KR); LEE, Jung-Ae (KR); LEE, Jun-Sup (KR); JU, Hyun (KR); SHIN, Woo-Seob (KR); JEON, Sang-Seol (KR).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) CHẤT TRUNG GIAN HỮU DỤNG CHO VIỆC TỔNG HỢP CHẤT DẪN XUẤT AMINOPYRIMIDIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CHẤT TRUNG GIAN NÀY, VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CHẤT DẪN XUẤT AMINOPYRIMIDIN BẰNG CÁCH SỬ DỤNG CHẤT TRUNG GIAN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình để điều chế chất dẫn xuất aminopyrimidin hoặc muối được dùng của nó có hoạt tính ức chế chọn lọc kháng các kinaza protein, đặc biệt kháng các kinaza protein đối với thụ thể yếu tố tăng trưởng qua da đột biến. Sáng chế còn đề cập đến chất trung gian dùng cho quy trình này và các quy trình điều chế chất trung gian.

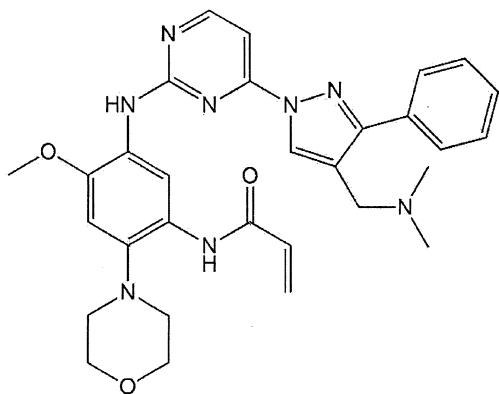
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất trung gian hữu dụng cho việc tổng hợp chất dẫn xuất aminopyrimidin và các quy trình điều chế chất trung gian này. Và ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế chất dẫn xuất aminopyrimidin hoặc muối được dụng của nó bằng cách sử dụng các chất trung gian mới nói trên.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

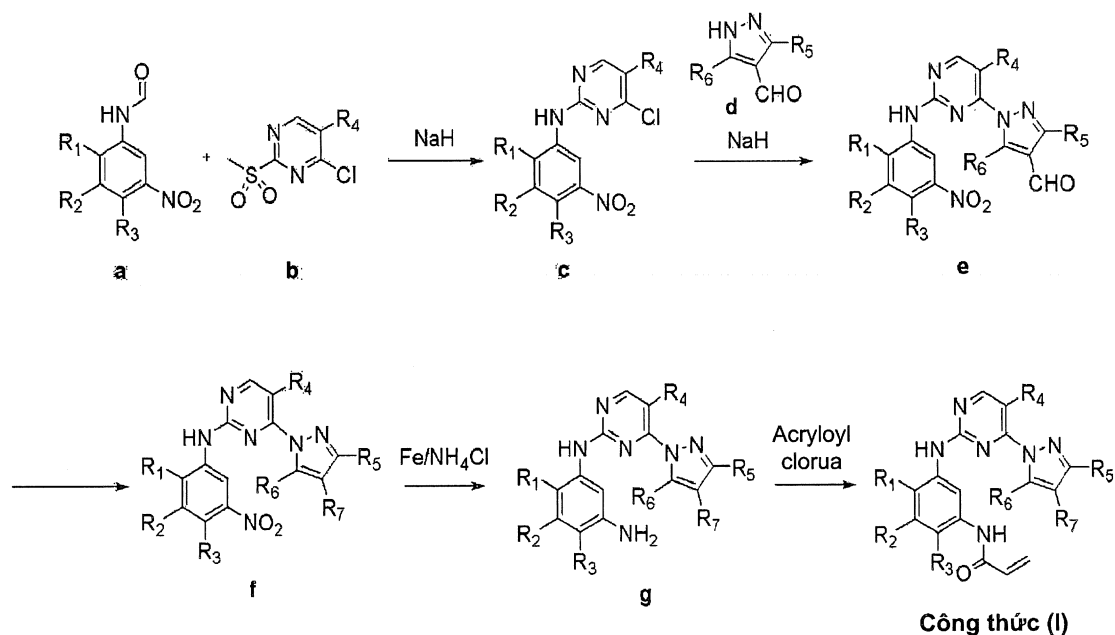
WO 2016/060443 bộc lộ chất trung gian aminopyrimidin hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính ức chế chọn lọc kháng các kinaza protein, đặc biệt kháng các kinaza protein đối với thụ thể yếu tố tăng trưởng qua da đột biến. Muối trung gian aminopyrimidin này hoặc muối được dụng của nó có thể cung cấp liệu pháp an toàn và hiệu quả kháng bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ. WO 2016/060443 bộc lộ chất trung gian aminopyrimidin ví dụ N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit của công thức 1 sau đây và quy trình điều chế chất trung gian này.

<Công thức 1>



WO 2016/060443 cũng bộc lộ quy trình điều chế chất dẫn xuất aminopyrimidin có công thức (I), ví dụ quy trình theo sơ đồ phản ứng sau đây. Theo sơ đồ phản ứng sau đây, R₁ có thể là methoxy, R₂ có thể là hydro, R₃ có thể là morpholinyl, R₄ có thể là hydro, R₅ có thể là phenyl, R₆ có thể là hydro, và R₇ có thể là dimethylamino.

< Sơ đồ phản ứng >



Cụ thể, quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sơ đồ phản ứng nêu trên bao gồm phản ứng hợp chất có công thức (a) với hợp chất có công thức (b) bằng cách sử dụng natri hydrua để thu được hợp chất có công thức (c); cho hợp chất có công thức (c) phản ứng với hợp chất có công thức (d) bằng cách sử dụng natri hydrua để thu được hợp chất có công thức (e); thực hiện sự amin hóa khử hợp chất của công thức (e) để thu được hợp chất có công thức (f); khử hợp chất có công thức (f) bằng cách sử dụng sắt và amoni clorua để thu được hợp chất có công thức (g); và cho hợp chất có công thức (g) phản ứng với acryloyl clorua để thu được hợp chất có công thức (I).

Quá trình này bao gồm các phản ứng sử dụng natri hydrua, để điều chế hợp chất có công thức (c) và hợp chất có công thức (e). Tuy nhiên, vì natri hydrua có khả năng cháy nổ cao, nên có vấn đề là rất khó sử dụng trong sản xuất công nghiệp đại trà.

Ngoài ra, quá trình này cũng bao gồm việc sử dụng sắt trong bước để khử nhóm nitro của hợp chất có công thức (f) thành nhóm amino của chúng. Tuy nhiên, việc sử dụng sắt có thể gây ra sự ăn mòn và ô nhiễm trong lò phản ứng, điều này gây khó khăn khi áp dụng vào sản xuất đại trà. Hơn nữa, trong quá trình khử sử dụng sắt và amoni clorua để thu được hợp chất của công thức (g), các sản phẩm nhựa đường không xác định và các thứ phẩm được sản xuất; và sản phẩm (nghĩa là hợp chất có công thức (g)) thu được có màu đen. Do đó, để thu được sản phẩm cuối cùng, hợp chất có công thức (I), có độ tinh khiết phù hợp, cần phải thực hiện quy trình tinh chế bằng sắc ký cột khó áp dụng cho sản xuất đại trà.

Ngoài ra, vì acryloyl clorua được sử dụng ở bước cuối cùng để điều chế hợp chất có công thức (I) có độ ổn định thấp, nên rất khó xử lý tại địa điểm sản xuất. Ngoài ra, do các sản phẩm phân hủy khác nhau được tạo ra trong phản ứng hợp chất có công thức (g) với acryloyl clorua, rất khó để điều chế hợp chất có công thức (I) có độ tinh khiết phù hợp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Sáng chế này đề xuất quy trình mới phù hợp với sản xuất công nghiệp đại trà và có thể sản xuất N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 1) hoặc muối được dụng của nó với độ tinh khiết và sản lượng cao.

Và ngoài ra sáng chế còn cung cấp chất trung gian mới cho quy trình này và các quy trình điều chế chất trung gian.

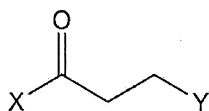
Giải pháp đối với vấn đề

Theo phương án của sáng chế, sáng chế cung cấp quá trình điều chế N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 1) hoặc muối được dụng của nó, quy trình bao gồm (a) cho N-(5-(4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 2) phản ứng với đimetylamin hoặc muối cộng axit của nó với sự có mặt của chất khử và bazơ để tạo thành N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 1); và (b) phân lập N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 1) từ hỗn hợp phản ứng của bước (a).

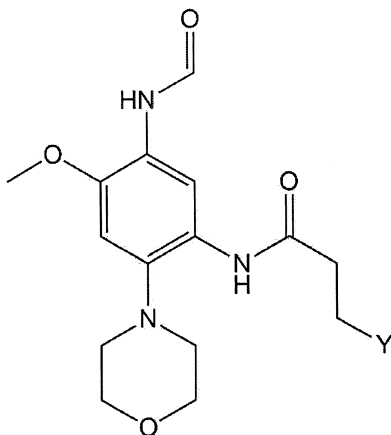
Trong một phương án, N-(5-(4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 2) có thể thu được bằng cách cho N-(5-formamido-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 4) phản ứng với 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 10).

Trong một phương án khác, N-(5-formamido-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 4) có thể thu được bằng quy trình bao gồm các bước (i) cho N-(5-amino-2-metoxi-4-morpholinophenyl)formamit (hợp chất có công thức 6) phản ứng với hợp chất có công thức 14 để tạo thành hợp chất có công thức 5; và (ii) cho hợp chất có công thức 5 phản ứng với bazơ để thu được N-(5-formamido-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit:

<Công thức 14>



<Công thức 5>



trong đó, X và Y là halogen độc lập với nhau.

Vẫn theo phương án khác, có thể thu được N-(5-amino-2-metoxy-4-morpholinophenyl)formamit (hợp chất có công thức 6) bằng cách khử N-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (hợp chất có công thức 7). N-(2-metoxy-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (hợp chất có công thức 7) cũng có thể thu được bằng cách thực hiện formyl hóa 2-metoxy-4-morpholino-5-nitroanilin (hợp chất có công thức 8).

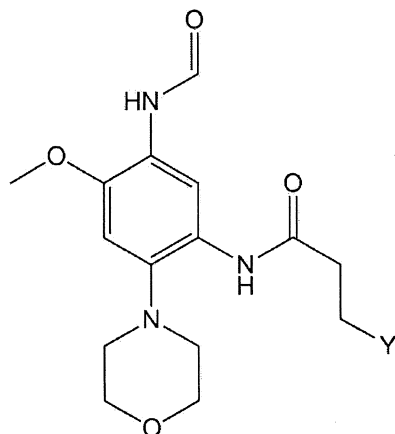
Vẫn theo phương án khác, có thể thu được 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 10) bằng cách cho 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt phản ứng với chất oxy hóa. Có thể thu được 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt bằng cách cho 4-cloro-2-(metylthio)pyrimidin phản ứng với 3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt.

Theo một phương án khác của sáng chế, N-(5-(4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 2) được cung cấp.

Vẫn theo một phương án khác của sáng chế, N-(5-formamido-4-metoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 4) được cung cấp.

Cũng theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức 5 hoặc muối của chúng được cung cấp:

<Công thức 5>



trong đó, Y là halogen.

Vẫn theo một phương án khác của sáng chế, N-(5-amino-2-metoxi-4-morpholinophenyl)formamit (hợp chất có công thức 6) được cung cấp.

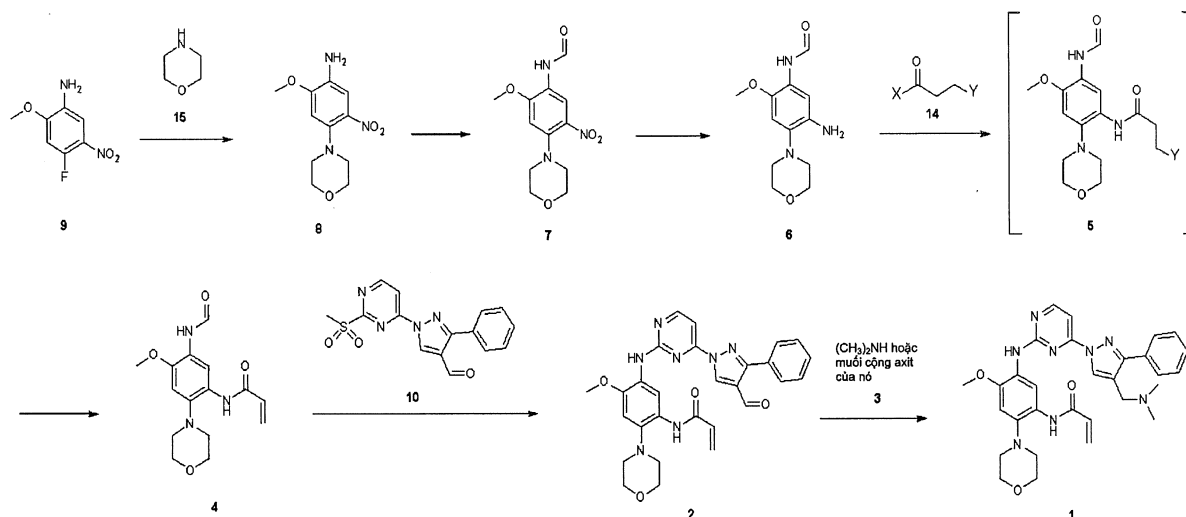
Hiệu quả có lợi của sáng chế

Quy trình của sáng chế có thể giải quyết hiệu quả các vấn đề liên quan đến quy trình của kỹ thuật trước đây, bằng cách điều chế N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 1) thông qua các chất trung gian mới, tức là các hợp chất có công thức 2, 4, 5 và 6. Theo đó, quy trình của sáng chế bao gồm việc điều chế hợp chất có công thức 5 từ hợp chất có công thức 6; và sau đó chuyển hóa hợp chất có công thức 5 thành hợp chất có công thức 4, nhờ đó có thể tránh sử dụng acryloyl clorua. Và ngoài ra, trong quy trình của sáng chế, có thể dễ dàng loại bỏ và kiểm soát tạp chất. Ngoài ra, do sáng chế có thể tránh việc sử dụng sắt và amoni clorua trong bước điều chế hợp chất có công thức 6 (tức là trong bước khử), quy trình này có thể giải quyết các vấn đề về ăn mòn và ô nhiễm xuất phát từ nguyên nhân sử dụng sắt trong lò phản ứng; và vì vậy, phù hợp với sản xuất công nghiệp đại trà.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế cung cấp quy trình điều chế N-(5-((4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit hoặc muối được dùng của nó, thông qua chất trung gian mới. Sơ đồ phản ứng tổng thể của quy trình của sáng chế được trình bày dưới dạng sơ đồ phản ứng 1 sau đây.

< Sơ đồ phản ứng 1 >



Trong sơ đồ phản ứng 1, X và Y là halogen độc lập với nhau.

Sau đây, quy trình của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết cùng với các bước tương ứng của sơ đồ phản ứng 1.

Sáng chế cung cấp quy trình điều chế N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 1) hoặc muối được dùng của nó, quy trình bao gồm (a) cho N-(5-(4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 2) phản ứng với dimethylamin hoặc muối cộng axit của nó với sự có mặt của chất khử và bazơ để tạo thành N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 1); và (b) phân lập N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 1) từ hỗn hợp phản ứng của bước (a).

Trong quy trình của sáng chế, phản ứng ở bước (a) là sự amin hóa khử. Chất khử được sử dụng trong sự amin hóa khử này có thể là một hoặc nhiều chất khử được chọn từ nhóm bao gồm natri triaxetoxiborohydrua, natri xyanoborohydrua và natri borohydrua. Tốt hơn là, chất khử có thể là natri triaxetoxiborohydrua. Chất khử có thể được sử dụng với lượng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng, tốt hơn là từ 1,0 đến 3,0 đương lượng, trên 1 đương lượng hợp chất có công thức 2 mặc dù khối lượng của nó có thể thay đổi theo các chất khử. Bazơ được sử dụng trong phản ứng này có thể là một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri cacbonat, natri bicacbonat, kali cacbonat, kali phosphat (bao gồm kali phosphat một bazơ, kali phosphat hai bazơ, và kali phosphat ba bazơ), natri phosphat (bao gồm natri phosphat một bazơ, natri phosphat hai bazơ, và natri phosphat hai bazơ, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-điazabixyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridine, trietylamin, diisopropylamin và diisopropyletylamin. Sự amin khử này có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dimethylacetamid, dimethylformamid, diclometan, tetrahydrofuran, axetonitril và etyl axetat. Và ngoài ra, phản ứng nói trên cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 50°C tốt hơn là 20 đến 30°C. Do đó, phản ứng có thể được thực hiện trong điều kiện trung bình; và vì vậy phù hợp cho sản xuất công nghiệp đại trà.

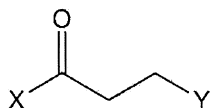
Bước phân lập ở bước (b) có thể được thực hiện bằng cách kết tinh từ hỗn hợp phản ứng ở bước (a). Ví dụ, bước phân lập ở bước (b) có thể được thực hiện bằng cách kết tinh thông qua việc thêm đối dung môi vào hỗn hợp phản ứng ở bước (a). Đối dung môi có thể là rượu C₁~C₅ (ví dụ metanol, etanol, isopropanol, butanol, và v.v.), nước, hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn là nước. Mặc dù lượng đối dung môi được sử dụng không được hạn chế cụ thể, nhưng đối dung môi có thể được sử dụng theo tỷ lệ khối lượng, ví dụ từ 2 đến 20 lần, tốt hơn là từ 3 đến 10 lần, dựa trên hỗn hợp có công thức 2. Bước phân lập cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C tốt hơn là 20 đến 30°C. Do đó, quy trình của sáng chế có thể được thực hiện trong điều kiện vừa phải; và vì vậy phù hợp cho sản xuất công nghiệp đại trà.

Trong quy trình của sáng chế, N-(5-(4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 2) được sử dụng ở bước (a) có thể thu được bằng cách cho N-(5-formamido-4-metoxi-2-

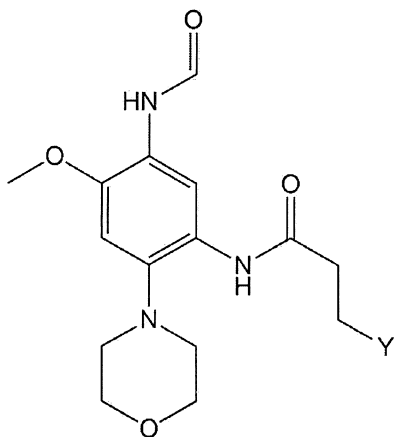
morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 4) phản ứng với 1-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (hợp chất có công thức 10). Phản ứng của hợp chất có công thức 4 với hợp chất có công thức 10 có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri hydrua, natri $C_1\sim C_6$ alkoxit, kali $C_1\sim C_6$ alkoxit, natri cacbonat, kali cacbonat, lithi cacbonat, xesi cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat, kali phosphat, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-điazabixyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin, đimetylaminopyridin, và trietylamin, tốt hơn là natri $C_1\sim C_6$ alkoxit hoặc kali $C_1\sim C_6$ alkoxit, tốt hơn nữa là natri $C_1\sim C_6$ alkoxit. Bazơ có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến 5 mol, tốt hơn là từ 1,0 đến 2,0, trên 1 mol hợp chất có công thức 4. Và ngoài ra, phản ứng của hợp chất có công thức 4 với hợp chất có công thức 10 cũng có thể được thực hiện khi có mặt dung môi trơ, ví dụ với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm đimetylformamit, đimetylaxetamit, điclorometan, đimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, hexametylphosphoramit, rượu $C_1\sim C_5$, dietyl ete, etyl axetat, axetonitril và axeton. Tốt nhất là phản ứng có thể được thực hiện trong đimetylformamit hoặc tetrahydrofuran. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 50°C tốt hơn là 0 đến 30°C.

Trong quy trình của sáng chế, N-(5-formamido-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 4) có thể thu được bằng quy trình bao gồm các bước (i) cho N-(5-amino-2-metoxi-4-morpholinophenyl)formamit (hợp chất có công thức 6) phản ứng với hợp chất có công thức 14 để tạo thành hợp chất có công thức 5; và (ii) cho hợp chất có công thức 5 phản ứng với bazơ để thu được N-(5-formamido-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit:

<Công thức 14>



<Công thức 5>



trong đó, X và Y là halogen độc lập với nhau.

Trong phương án của quy trình của sáng chế, bước (i) và bước (ii) có thể được thực hiện trong phản ứng một bình, mà không cần phân lập hợp chất có công thức 5. Vì vậy, quy trình của sáng chế phù hợp cho việc sản xuất công nghiệp đại trà.

Bước phản ứng của bước (i), tức phản ứng của hợp chất có công thức 6 với hợp chất có công thức 14 có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrua, natri cacbonat, natri bicarbonat, kali cacbonat, kali phosphate (bao gồm kali phosphate một bazơ, kali phosphate hai bazơ, và kali phosphate ba bazơ), natri phosphate (bao gồm natri phosphate một bazơ, natri phosphate hai bazơ, và natri phosphate ba bazơ), 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-điazabixyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin, trietylamin, diisopropylamin và diisopropyletylamin. Bazơ có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến 5 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng, trên 1 đương lượng hợp chất có công thức 6. Có thể thực hiện phản ứng với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axeton, axetonitril, metyl etyl keton, dimetylformamit, dimetylaxetamit, điclorometan, dimetyl sulfoxit, dimetylsulfonamit, tetrahydrofuran, hexametylphosphoromit, rượu C₁~C₅, dimetyl ete, dietyl ete diisopropyl ete, etyl axetat, dimetoxietan và toluen. Tốt hơn là, dung môi có thể là axeton, axetonitril, metyl etyl keton, hoặc rượu C₁~C₅ (như metanol, etanol, propanol, rượu isopropyl, butanol, và v.v). Tốt hơn nữa là dung môi có thể là axetonitril. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 100°C tốt hơn là 10 đến 30°C.

Bước phản ứng của bước (i), tức phản ứng của hợp chất có công thức 5 với bazơ, bazơ có thể là một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrua, natri cacbonat, natri bicarbonat, kali cacbonat, kali phosphate (bao gồm kali phosphate một bazơ, kali phosphate hai bazơ, và kali phosphate ba bazơ), natri phosphate (bao gồm natri phosphate một bazơ, natri phosphate hai bazơ, và natri phosphate ba bazơ), 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-điazabixyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin, trietylamin, diisopropylamin và diisopropyletylamin. Tốt hơn là bazơ có thể là natri hydroxit, trietylamin hoặc diisopropylamin, tốt hơn nữa là trietylamin. Bazơ có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến 20 đương lượng, tốt hơn là từ 5 đến 10 đương lượng, trên 1 đương lượng hợp chất có công thức 6. Và ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, metyl etyl keton, axeton, metyl isobutyl keton, điclorometan, đicloetan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, rượu C₁~C₅, toluen, etyl axetat, isopropyl axetat, dietyl ete, nước và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là, dung môi có thể được chọn từ nhóm bao gồm rượu C₁~C₅, axetonitril, tetrahydrofuran, metyl etyl keton, axeton, điclorometan, nước và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là, dung môi có thể là rượu C₁~C₅. Phản ứng hợp chất có công thức 5 với bazơ có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 40 đến 150°C, tốt hơn là ở nhiệt độ từ 60 đến 100°C, tốt hơn nữa là ở nhiệt độ hồi lưu của dung môi được sử dụng.

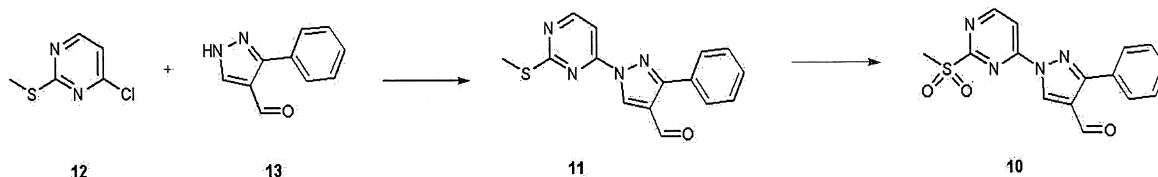
Trong quy trình của sáng chế, có thể thu được N-(5-amino-2-metoxi-4-morpholinophenyl)formamit (hợp chất có công thức 6) bằng cách khử N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (hợp chất có công thức 7). Có thể khử bằng chất khử được chọn từ nhóm bao gồm axit formic và amoni format. Chất khử có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến 15 đương lượng, trên 1 đương lượng hợp chất có công thức 7. Ngoài ra, bước khử cũng có thể được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác được chọn từ nhóm bao gồm paladi, paladi/cacbon, kẽm, đồng, magie, và platin, tốt hơn là với sự có mặt của paladi/cacbon. Có thể thực hiện phản ứng khi có mặt dung môi trơ, ví dụ với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dimetylformamit, dimetylaxetamit, diclorometan, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, hexametylphosphoramit, rượu C₁~C₅, dietyl ete, etyl axetonitril và axeton. Tốt hơn là, dung môi có thể là tetrahydrofuran và/hoặc etanol. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 50°C tốt nhất là 20 đến 30°C.

Trong quy trình của sáng chế, N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (hợp chất có công thức 7) có thể thu được bằng cách thực hiện formyl hóa 2-metoxi-4-morpholino-5-nitroanilin (hợp chất có công thức 8). Có thể thực hiện quá trình formyl hóa với hỗn hợp axit axetic (ví dụ: axit axetic khan) và axit formic. Mỗi lượng axit axetic và axit formic được sử dụng có thể dao động từ 2 đến 5 mol, tốt hơn là từ 2,5 đến 3,5 mol, trên 1 mol hợp chất có công thức 8. Và formyl hóa cũng có thể được thực hiện khi có mặt dung môi trơ, ví dụ với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dimetylformamit, dimetylaxetamit, diclorometan, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, hexametylphosphoramit, rượu C₁~C₅, dietyl ete, etyl axetat, axetonitril và axeton. Tốt hơn là, dung môi có thể là dimetylformamit, dimetylaxetamit, tetrahydrofuran hoặc hợp chất của chúng. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 70°C tốt hơn là 20 đến 50°C.

Trong quy trình của sáng chế, 2-metoxi-4-morpholino-5-nitroanilin (hợp chất có công thức 8) có thể thu được bằng cách cho 4-floro-2-metoxi-5-nitroanilin (hợp chất có công thức 9) phản ứng với morpholin (hợp chất có công thức 15). Có thể thực hiện phản ứng với sự có mặt của natri C₁~C₆ alkoxit, kali C₁~C₆ alkoxit, natri cacbonat, kali cacbonat, lithi cacbonat, xesi cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat, kali phosphat, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-điazabixyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin, dimetylaminopyridin, trietylamin và diisopropyletylamin. Tốt hơn nữa là bazơ có thể là trietylamin hoặc diisopropyletylamin. Có thể thực hiện phản ứng khi có mặt dung môi trơ, ví dụ với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dimetylformamit, dimetylaxetamit, diclorometan, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, hexametylphosphoramit, rượu C₁~C₅, dietyl ete, etyl axetonitril và axeton. Tốt hơn là, dung môi có thể là axetonitril hoặc tetrahydrofuran. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 100°C tốt hơn là 70 đến 80°C.

Trong một phương án, hợp chất có công thức 10 được sử dụng làm chất trung gian trong sơ đồ phản ứng 1 có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 2 sau đây.

< Sơ đồ phản ứng 2 >



1-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt (hợp chất có công thức 10) có thể thu được bằng cách cho 1-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt (hợp chất có công thức 11) phản ứng với chất oxy hóa. Chất oxy hóa có thể là một hoặc nhiều chất oxy hóa được chọn từ nhóm bao gồm kali permanganat, axit cromic, oxy, hydro peroxit và axit 3-cloperbenzoic. Tốt hơn là chất ôxy hóa có thể là hydro peroxit. Lượng chất ôxy hóa được sử dụng có thể dao động từ 1,8 đến 10,0 mol, tốt hơn là từ 2,0 đến 5 mol, trên 1 mol hợp chất của công thức 11. Và có thể tăng tốc độ phản ứng bằng cách thực hiện sự oxy hóa với sự có mặt của chất xúc tác như amoni molybdat tetrahydrat. Có thể thực hiện phản ứng với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm rượu C₁~C₅, cacbon tetraclohua, cloroform, điclotetan, axeton, methyl etyl keton, methyl isobutyl keton, xyclohexanon, pentan, hexan, heptan, octan, nonan, đecan, undecan, đodecan, xyclohexan, xăng ete, dầu hỏa, toluen, xylen, mesitylen và benzen.

1-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt (hợp chất có công thức 11) có thể thu được bằng cách cho 4-cloro-2-(methylthio)pyrimidin (hợp chất có công thức 12) phản ứng với 3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt (hợp chất có công thức 13). Phản ứng của hợp chất có công thức 12 với hợp chất có công thức 13 có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrua, natri cacbonat, kali cacbonat, kali phosphat (bao gồm kali phosphat một bazơ, kali phosphat hai bazơ, và kali phosphat ba bazơ), natri phosphat (bao gồm natri phosphat một bazơ, natri phosphat hai bazơ, và natri phosphat ba bazơ), 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-điazabixyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), pyridin, trietylamin, diisopropylamin và diisopropyletylamin. Tốt hơn là có thể chọn bazơ từ nhóm bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat và kali phosphat. Có thể thực hiện phản ứng với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm điclotetan, đicloetan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, rượu C₁~C₅, etyl axeton, methyl etyl keton, axetonitril và toluen. Tốt hơn là dung môi có thể được lựa chọn từ nhóm bao gồm điclotetan, dimetylformamit và dimetylaxetamit. Tốt hơn nữa là dung môi có thể là dimetylformamit. Và phản ứng cũng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 100°C, tốt hơn là 40 đến 60°C.

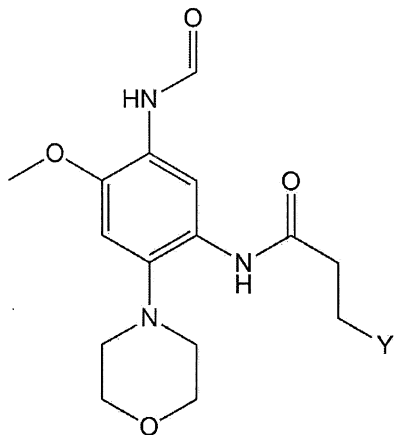
Sáng chế bao gồm, trong phạm vi của sáng chế, các chất trung gian mới hữu dụng cho các quy trình mới này.

Theo đó, sáng chế đề xuất N-(5-(4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 2).

Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất, N-(5-formamido-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 4).

Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất hợp chất của công thức 5 hoặc muối của chúng:

<Công thức 5>



trong đó, Y là halogen.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất, N-(5-amino-2-metoxi-4-morpholinophenyl)acrylamit (hợp chất có công thức 6).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra chỉ với mục đích minh họa và không có ý làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1. Điều chế 2-metoxi-4-morpholino-5-nitroanilin (Hợp chất 8)

Hỗn hợp 4-floro-2-metoxi-5-nitroanilin (60,0 g, 0,322 mol), axetonitril (600,0 mL), diisopropyletylamin (93,3 g, 0,623 mol), và morpholin (84,2 g, 0,967 mol) được hồi lưu bằng cách khuấy trong 4 giờ. Thành hỗn hợp phản ứng là nước tinh chế (1,8 L) được thêm vào. Chất rắn thu được được lọc và sau đó được làm khô *trong chân không* để thu 78,0 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 96,0%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7,21(s, 1H), 6,76(s, 1H), 5,03(s, 2H), 3,89(s, 3H), 3,69(t, 4H), 2,92(t, 4H)

Ví dụ 2. Điều chế N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (Hợp chất 7)

Hỗn hợp axit axetic khan (254,0 g, 2,487 mol) và axit formic (137,4 g, 2,984 mol) được khuấy ở 50°C trong 30 phút. 2-metoxi-4-morpholino-5-nitroanilin (210,0 g, 0,829 mol) và tetrahydrofuran (219 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở 20-25°C trong 1 giờ. Được hỗn hợp phản ứng là metyl tert-butyl ete (2,1 L) được thêm vào. Chất rắn tạo thành được lọc và sau đó làm khô *trong chân không* để thu được 211,0 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 91,0%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9,88(s, 1H), 8,85(s, 1H), 8,29(d, 1H), 6,83(s, 1H), 3,99(s, 1H), 3,72-3,74(t, 4H), 3,03-3,05(t, 4H)

Ví dụ 3. N-(5-amino-2-metoxi-4-morpholinophenyl)formamit (Hợp chất 6)

Hỗn hợp gồm N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit (100,0 g, 0,356 mol), etanol (700,0 mL), tetrahydrofuran (700,0 mL), 10% paladi/cacbon (5,0 g), và amoni format (200,0 g) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 2 giờ và được lọc bằng cách sử dụng đất diatomit. Dung dịch lọc thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Điclometan (1,4 mL) và nước tinh chế (1,0 mL) được thêm vào cặn thu được, sau đó được khuấy lên. Lốp hữu cơ được tách ra được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu về 61,0 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 68,3%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9,33(s, 1H), 8,20(s, 1H), 7,58(s, 1H), 6,66(s, 1H), 4,49(s, 2H), 3,73 (m, 7H), 2,77(t, 4H)

Ví dụ 4. Điều chế 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (Hợp chất 11)

Hợp chất 4-cloro-2-(metylthio)pyrimidin (102,6 g, 0,639 mol), 3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (100,0 g, 0,581 mol), kali cacbonat (160,5 g, 1,162 mol), và dimetylformamit (700 mL) được khuấy ở 40-50°C trong 2 giờ. Nước tinh chế (1,6 L) được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Chất rắn thu được được lọc và sau đó được làm khô *trong chân không* để thu 154,0 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 89,5%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,10(s, 1H), 9,20(s, 1H), 8,65(d, 1H), 7,84-7,86(m, 2H), 7,67-7,71(m, 3H), 2,65(s, 3H)

Ví dụ 5. Điều chế 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (Hợp chất 10)

Dung dịch 35% hydro peroxit (3,4 g, 30,3 mmol) và amoni molybdat tetrahydrat (0,4 g, 0,3 mmol) được thêm vào dung dịch 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (3,0 g, 10,1 mmol) trong etanol (21,0 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và sau đó được tách chiết bằng điclometan (30,0 mL) và nước tinh chế (30,0 mL). Lốp hữu cơ tách ra được rửa bằng dung dịch natri sulfite 10% (21,0 mL) và nước tinh chế và sau đó cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được kết tinh bằng cách thêm rượu isopropyl vào đó. Chất rắn thu được được lọc và sau đó được làm khô *trong chân không* để thu 2,8 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 84,3%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,12(s, 1H), 9,30(s, 1H), 9,00(d, 1H), 8,27(d, 2H), 7,87-7,93(m, 2H), 7,48-7,54(m, 3H), 3,44(s, 3H)

Ví dụ 6. Điều chế N-(5-amino-4-metoxi-2-morpholinophenyl)formamit (Hợp chất 4)

Hỗn hợp gồm (5-amino-2-metoxi-4-morpholinophenyl)formamit (20,0 g, 0,080 mol), axetonitril (200,0 mL), natri bicacbonat (20,0 g, 0,239 mol), và 3-clopropionyl clorua (13,1 g, 0,103 mol) được khuấy ở 20-30°C trong 30 phút. Điclometan (300,0 mL) và nước tinh chế (200,0 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy. Lốp hữu cơ được tách ra được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để điều chế 3-cloro-N-(5-formamido-4-metoxi-2-morpholinophenyl)propanamit (Hợp chất 5) và sau đó n-propanol (140,0 mL) và trietylamin (80,5 g, 0,796 mol) được thêm vào, theo sau bởi bước hồi lưu trong điều kiện khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng.

Chất rắn thu được được lọc và sau đó làm khô *trong chân không* để thu về 24,2 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 99,6%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10,49(br, 1H), 9,55(s, 1H), 9,09(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,24(s, 1H), 6,83(s, 1H), 6,62(dd, 1H), 6,21(d, 1H), 5,71(d, 1H), 3,85(s, 3H), 3,76(t, 4H), 2,82(t, 4H)

Ví dụ 7. Điều chế N-(5-(4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (Hợp chất 2)

Hỗn hợp gồm N-(5-formamido-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (15,0 g, 0,049 mol), tetrahydrofuran (125,0 mL), 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (17,7 g, 0,054 mol), và natri tert-butoxit (4,5 g, 0,054 mol) được khuấy ở 20-30°C trong 1 giờ. Dung dịch 2N NaOH (45,0 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Nước tinh chế (75,0 mL) được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở 20-30°C trong 2 giờ. Chất rắn thu được được lọc và sau đó làm khô *trong chân không* để thu về 14,4 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 55,8%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10,15(s, 1H), 9,95(br, 1H), 9,17(s, 1H), 8,98(br, 1H), 8,62(d, 1H), 8,37(s, 1H), 8,02(m, 2), 7,51(m, 3H), 7,38(d, 1H), 6,94(s, 1H), 6,73(dd, 1H), 6,30(d, 1H), 5,80(d, 1H), 3,90(s, 3H), 3,82(t, 4H), 2,86(t, 4H)

Ví dụ 8. Điều chế N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (Hợp chất 1)

Hỗn hợp gồm N-(5-(4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (3,0 g, 0,006 mol), dimethylaxetamit (30,0 mL), dimethylamin hydroclorua (0,9 g, 0,011 mol), và diisopropyletylamin (3,7 g, 0,029 mol) được khuấy ở 20-30°C trong 1 giờ. Natri triaxetoxiborohydrua (3,6 g, 0,017 mol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở 20-30°C trong 1 giờ. Nước tinh chế (30,0 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm và sau đó làm khô *trong chân không* để thu về 2,9 g hợp chất tiêu đề. (Sản lượng: 92,0%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9,15(s, 2H), 9,08(s, 1H), 8,54(d, 1H), 8,18(s, 1H), 8,05(d, 2H), 7,48(m, 2H), 7,36(m, 1H), 7,34(d, 1H), 6,96(s, 1H), 6,74(q, 1H), 6,44(d, 1H), 5,85(d, 1H), 3,91(s, 3H), 3,82(s, 4H), 3,46(1s, 1H), 2,86(s, 4H), 2,21(s, 6H)

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit hoặc muối được dùng của nó, quy trình bao gồm
 - (a) cho N-(5-(4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit phản ứng với đimetylamin hoặc muối cộng axit của nó với sự có mặt của chất khử và bazơ để tạo thành N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit; và
 - (b) tách N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit phản từ hỗn hợp phản ứng ở bước (a).
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó chất khử là một hoặc nhiều chất khử được chọn từ nhóm bao gồm natri triaxetoxiborohydrua, natri xyanoborohydrua, và natri borohydrua.
3. Quy trình theo điểm 1, trong đó chất khử được sử dụng theo tỷ lệ từ 1 đến 5 đương lượng trên 1 đương lượng N-(5-(4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)axrylamit.
4. Quy trình theo điểm 1, trong đó bazơ là một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri cacbonat, natri bicarbonat, kali cacbonat, kali photphat, natri photphat, 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan, 1,5-điazabicyclo[4.3.0]non-5-en, pyridin, triethylamin, diisopropylamin và diisopropyletylamin.
5. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước phản ứng ở bước (a) được thực hiện trong một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm đimetylaxetamit, đimetylformamit, điclotetan, tetrahydrofuran, axetonitril và etyl axetat.
6. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước phân lập ở bước (b) có thể được thực hiện bằng cách kết tinh thông qua việc thêm đối dung môi vào hỗn hợp phản ứng ở bước (a).
7. Quy trình theo điểm 6, trong đó đối dung môi là rượu C₁~C₅, nước, hoặc hỗn hợp của chúng.
8. Quy trình theo điểm 1, trong đó N-(5-(4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit có thể thu được bằng cách cho N-(5-formamido-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit phản ứng với 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt.
9. Quy trình theo điểm 8, trong đó phản ứng được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm natri hydrua, natri C₁~C₆ alkoxit, kali C₁~C₆ alkoxit, kali cacbonat, kali cacbonat, lithi cacbonat, xesi cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat, kali

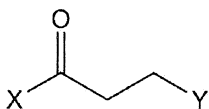
phosphat, 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan, 1,5-điazabicyclo[4.3.0]non-5-en, pyridin, đimetylaminopyridin, và trietylamin.

10. Quy trình theo điểm 8, trong đó N-(5-formamido-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit thu được bằng quy trình bao gồm các bước

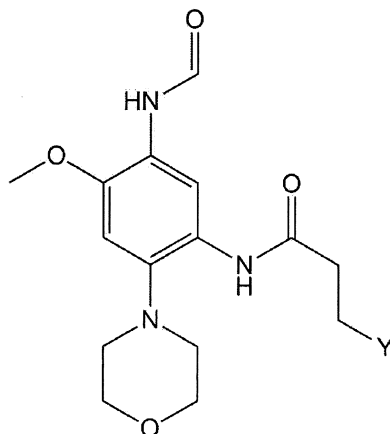
(i) cho N-(5-amino-2-metoxi-4-morpholinophenyl)formamit phản ứng với hợp chất có công thức 14 để tạo thành hợp chất có công thức 5; và

và (ii) cho hợp chất có công thức 5 phản ứng với bazơ để thu được N-(5-formamido-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit:

<Công thức 14>



<Công thức 5>



trong đó, X và Y là halogen độc lập với nhau.

11. Quy trình theo điểm 10, trong đó bước (i) và bước (ii) có thể được thực hiện trong phản ứng một bình, mà không cần phân lập hợp chất có công thức 5.

12. Quy trình theo điểm 10, trong đó phản ứng ở bước (i) được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrua, natri cacbonat, natri bicarbonat, kali cacbonat, kali phosphat, natri phosphat, 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-điazabicyclo[2.2.2]octan, 1,5-điazabicyclo[4.3.0]non-5-en, pyridin, trietylamin, diisopropylamin và diisopropyletylamin.

13. Quy trình theo điểm 10, trong đó bazơ được sử dụng ở bước (ii) là một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit,

natri hydrua, natri cacbonat, natri bicarbonat, kali cacbonat, kali phosphat, natri phosphat, 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-điazabixyclo[2.2.2]octan, 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, pyriđin, trietylamin, điiisopropylamin và điiisopropyletylamin.

14. Quy trình theo điểm 10, trong đó N-(5-amino-2-metoxi-4-morpholinophenyl)formamit thu được bằng cách khử N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit.

15. Quy trình theo điểm 14, trong đó có thể khử bằng chất khử được chọn từ nhóm bao gồm axit formic và amoni format.

16. Quy trình theo điểm 14, trong đó có thể thực hiện khử với sự có mặt của chất xúc tác được chọn từ nhóm bao gồm paladi, paladi/cacbon, kẽm, đồng, magie, và platin.

17. Quy trình theo điểm 14, trong đó N-(2-metoxi-4-morpholino-5-nitrophenyl)formamit thu được bằng cách thực hiện formyl hóa 2-metoxi-4-morpholino-5-nitroanilin.

18. Quy trình theo điểm 17, trong đó quá trình formyl hóa được thực hiện với hỗn hợp axit axetic và axit formic.

19. Quy trình theo điểm 8, trong đó 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt thu được bằng cách cho 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt phản ứng với chất oxy hóa.

20. Quy trình theo điểm 19, trong đó chất oxy hóa là một hoặc nhiều chất oxy hóa được lựa chọn từ nhóm bao gồm kali permanganat, axit cromic, oxy, hydro peroxit và axit 3-cloperbenzoic.

21. Quy trình theo điểm 19, trong đó phản ứng được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm rượu C₁~C₅, cacbon tetraclohua, clorofom, điclotetan, axeton, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, xyclohexanon, pentan, hexan, heptan, octan, nonan, decan, undecan, dođecan, xyclohexan, xăng ete, dầu hỏa, toluen, xylen, mesitylen và benzen.

22. Quy trình theo điểm 19, trong đó 1-(2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt thu được bằng cách cho 4-cloro-2-(metylthio)pyrimidin phản ứng với 3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt.

23. Quy trình theo điểm 22, trong đó phản ứng được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali tert-butoxit, natri hydroxit, kali

hydroxit, natri hyđrua, natri cacbonat, kali cacbonat, kali phosphat, natri phosphat, 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-điazabixyclo[2.2.2]octan, 1,5-điazabixyclo[4.3.0]non-5-en, pyriđin, trietylamin, điiisopropylamin và điiisopropyletylamin.

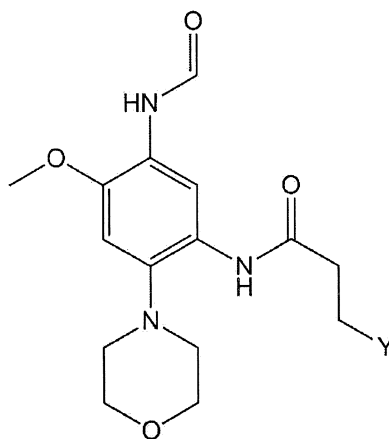
24. Quy trình theo điểm 22, trong đó phản ứng được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm điclotetan, đicloetan, đimetylformamit, đimetylaxetamit, đimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, rượu C₁~C₅, etyl axetat, axeton, methyl etyl keton, axetonitril và toluen.

25. Hợp chất, trong đó hợp chất này là N-(5-(4-(4-formyl-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit.

26. Hợp chất, trong đó hợp chất này là N-(5-formamido-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit.

27. Hợp chất có công thức 5 hoặc muối của nó:

<Công thức 5>



trong đó, Y là halogen.

28. Hợp chất, trong đó hợp chất này là N-(5-amino-2-metoxi-4-morpholinophenyl)formamit.