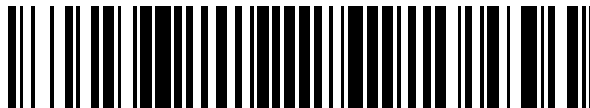


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 923 278**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 295/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2018 PCT/KR2018/008381**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2019 WO19022486**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2018 E 18838173 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2022 EP 3658553**

54 Título: **Intermedios útiles para la síntesis de derivados de aminopirimidinas, proceso de preparación del mismo y proceso de preparación de aminopirimidina derivados utilizando los mismos**

30 Prioridad:

28.07.2017 KR 20170096220

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.09.2022

73 Titular/es:

**YUHAN CORPORATION (100.0%)
74 Noryangjin-ro, Dongjak-gu
Seoul 06927, KR**

72 Inventor/es:

**OH, SANG-HO;
KHOO, JA-HEOUK;
LIM, JONG-CHUL;
LEE, DOO-BYUNG;
LEE, JUNG-AE;
LEE, JUN-SUP;
JU, HYUN;
SHIN, WOO-SEOB y
JEON, SANG-SEOL**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 923 278 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Intermedios útiles para la síntesis de derivados de aminopirimidinas, proceso de preparación del mismo y proceso de preparación de aminopirimidina derivados utilizando los mismos

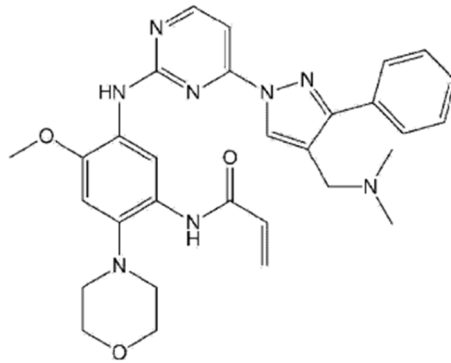
Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a nuevos productos intermedios útiles para la síntesis de derivados de aminopirimidina y procesos para prepararlos. Y también, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un derivado de aminopirimidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables usando dichos nuevos intermedios.

Antecedentes de la técnica

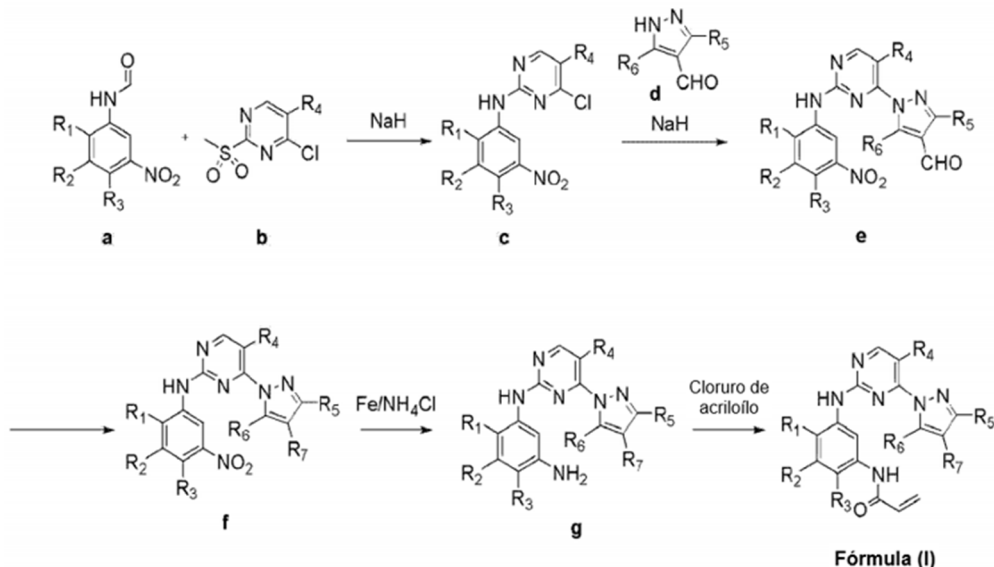
[0002] El documento WO 2016/060443 ha divulgado un derivado de aminopirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una actividad inhibitora selectiva frente a las proteínas quinasas, especialmente frente a las proteínas quinasas para los receptores mutantes del factor de crecimiento epidérmico. Dicho derivado de aminopirimidina o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede proporcionar una terapia eficaz y segura contra los cánceres de pulmón de células no pequeñas. El documento WO 2016/060443 ha divulgado, como un derivado de aminopirimidina, por ejemplo, N-(5-(4-(4-(dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida de la siguiente Fórmula 1 y un proceso para preparar la misma.

<Fórmula 1>



[0003] El documento WO 2016/060443 también ha revelado un proceso para preparar el derivado de aminopirimidina de Fórmula (I), por ejemplo, un proceso según el siguiente esquema de reacción. En el siguiente esquema de reacción, R₁ puede ser metoxi, R₂ puede ser hidrógeno, R₃ puede ser morfolinilo, R₄ puede ser hidrógeno, R₅ puede ser fenilo, R₆ puede ser hidrógeno y R₇ puede ser dimetilamino.

<Esquema de reacción>



[0004] Específicamente, el proceso para preparar el compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el esquema de reacción

anterior comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (a) con un compuesto de Fórmula (b) mediante el uso de hidruro de sodio para obtener un compuesto de Fórmula (c); hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (c) con un compuesto de Fórmula (d) mediante el uso de hidruro de sodio para obtener un compuesto de Fórmula (e); realizar una aminación reductora del compuesto de Fórmula (e) para obtener un compuesto de Fórmula (f); reducir el compuesto de Fórmula (f) mediante el uso de cloruro de hierro y amonio para obtener un compuesto de Fórmula (g); y hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (g) con cloruro de acrilóilo para obtener un compuesto de Fórmula (I).

[0005] Dicho proceso incluye las reacciones utilizando hidruro de sodio, para preparar el compuesto de Fórmula (c) y el compuesto de Fórmula (e). Sin embargo, dado que el hidruro de sodio tiene una alta posibilidad de incendio y explosión, existe el problema de que es difícil de usar en la producción industrial en masa.

[0006] Y también, dicho proceso incluye el uso de hierro en el paso para reducir el grupo nitro del compuesto de Fórmula (f) al grupo amino del mismo. Sin embargo, el uso de hierro puede causar corrosión y contaminación en un reactor, lo que dificulta su aplicación a la producción en masa. Además, durante la reducción utilizando cloruro de hierro y amonio para obtener el compuesto de Fórmula (g), se producen alquitranes y productos de degradación desconocidos; y el producto (es decir, el compuesto de Fórmula (g)) se obtiene en color negro. Por lo tanto, para obtener el producto final, el compuesto de Fórmula (I), que tenga una pureza adecuada, se requiere realizar el proceso de purificación por cromatografía en columna, lo cual es difícilmente aplicable a la producción en masa.

[0007] Además, dado que el cloruro de acrilóilo utilizado en el paso final para preparar el compuesto de Fórmula (I) tiene baja estabilidad, es difícil de manipular en el lugar de producción. Y también, dado que se producen varios productos de degradación durante la reacción del compuesto de Fórmula (g) con cloruro de acrilóilo, es difícil preparar el compuesto de Fórmula (I) que tenga una pureza adecuada.

25 Descripción de la invención

Problema técnico

[0008] La presente invención proporciona un proceso novedoso que es adecuado para la producción industrial en masa y que es capaz de producir N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de Fórmula 1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable con alta pureza y rendimiento.

[0009] Y también, la presente invención proporciona nuevos intermedios útiles para dicho proceso y procesos para preparar los mismos.

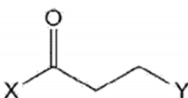
Solución al problema

[0010] Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso (a) hacer reaccionar N-(5-(4-(4-formil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 2) con dimetilamina o una de sus sales de adición de ácido en presencias de un agente reductor y una base para formar N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 1); y (b) aislar el N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 1) de la mezcla de reacción del Paso (a).

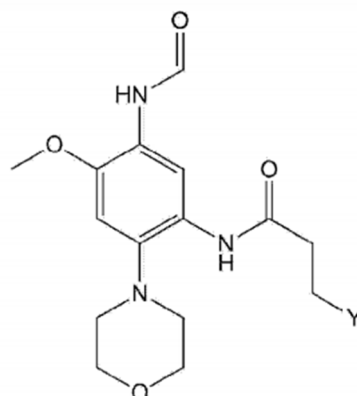
[0011] En una forma de realización, N-(5-(4-(4-formil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 2) se puede obtener haciendo reaccionar N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 4) con 1-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (el compuesto de fórmula 10).

[0012] En otra forma de realización, N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 4) puede obtenerse mediante un proceso que comprende (i) hacer reaccionar N-(5-amino-2-metoxi-4-morfolinofenil)formamida (el compuesto de fórmula 6) con un compuesto de fórmula 14 para formar un compuesto de fórmula 5; y (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 5 con una base para obtener N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida:

<Fórmula 14>



<Fórmula 5>



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

[0013] donde, X e Y son, independientemente entre sí, halógeno.

[0014] En otra forma de realización más, N-(5-amino-2-metoxi-4-morfolinofenil)formamida (el compuesto de fórmula 6) puede obtenerse realizando una reducción de N-(2-metoxi-4-morfolino)-5-nitrofenil)formamida (el compuesto de fórmula 7). La N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida (el compuesto de fórmula 7) se puede obtener realizando una formilación de 2-metoxi-4-morfolino-5-nitroanilina (el compuesto de fórmula 8).

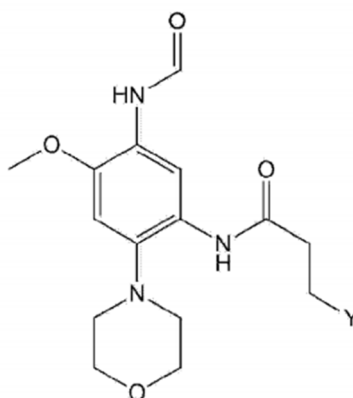
[0015] En otra forma de realización más, el 1-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (el compuesto de fórmula 10) se puede obtener haciendo reaccionar 1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído con un agente oxidante. El 1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído se puede obtener haciendo reaccionar 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina con 3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído.

[0016] Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona N-(5-(4-(4-formil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 2).

[0017] Según todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de Fórmula 4).

[0018] Según todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula 5 o una de sus sales:

<Fórmula 5>



donde, Y es halógeno.

60

[0019] Según todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona N-(5-amino-2-metoxi-4-morfolinofenil)formamida (el compuesto de fórmula 6).

Efectos ventajosos de la invención

65

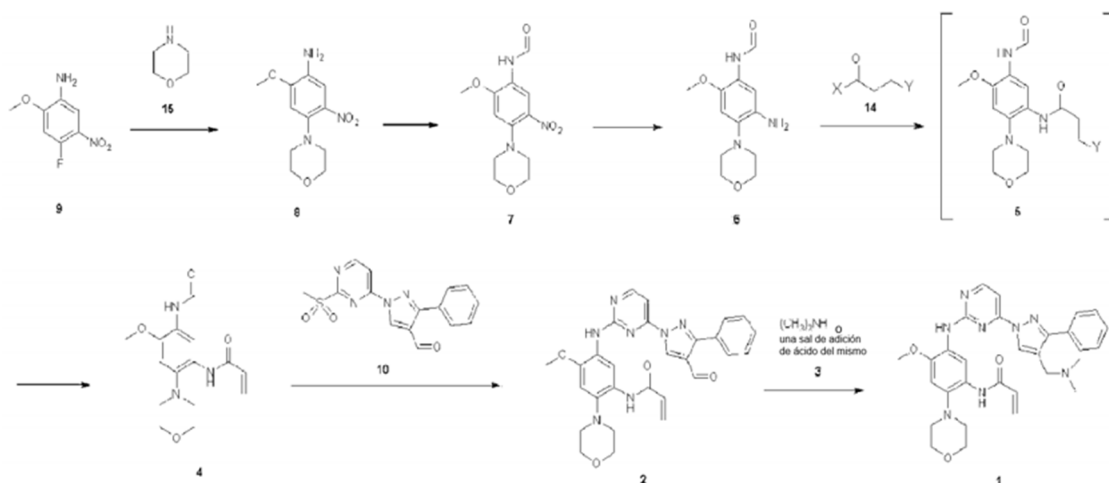
[0020] El proceso de la presente invención puede resolver eficazmente los problemas implicados en el proceso de la técnica anterior, mediante la preparación de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-

metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 1) a través de nuevos intermedios, es decir, los compuestos de fórmulas 2, 4, 5 y 6. Es decir, el proceso de la presente invención incluye preparar el compuesto de fórmula 5 a partir del compuesto de fórmula 6; y luego convertir el compuesto de fórmula 5 en el compuesto de fórmula 4, pudiendo así evitar el uso de cloruro de acrilóilo. Y también, en el proceso de la presente invención, la eliminación y el control de las impurezas se pueden realizar fácilmente. Además, dado que la presente invención puede evitar el uso de cloruro de hierro y amonio en la etapa de preparación del compuesto de fórmula 6 (es decir, en la etapa de reducción), dicho proceso es capaz de resolver los problemas de corrosión y contaminación en un reactor que es causado por el uso de hierro; y por lo tanto es adecuado para la producción industrial en masa.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

[0021] La presente invención proporciona un proceso para preparar N-(5-((4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-2-il)amino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a través de nuevos intermedios. El esquema de reacción general del proceso de la presente invención se representa como el siguiente Esquema de reacción 1.

<Esquema de reacción 1>



[0022] En el Esquema de Reacción 1, X e Y son, independientemente uno del otro, halógeno.

[0023] A continuación, el proceso de la presente invención se describirá en detalle con referencia a los pasos respectivos del Esquema de Reacción 1.

[0024] La presente invención proporciona un proceso para preparar N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-2-il)amino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el proceso (a) hacer reaccionar N-(5-(4-(4-formil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-2-il)amino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 2) con dimetilamina o una de sus sales de adición de ácido en presencia de un agente reductor y una base para formar N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-2-il)amino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 1); y (b) aislar el N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-2-il)amino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 1) de la mezcla de reacción del Paso (a).

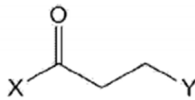
[0025] En el proceso de la presente invención, la reacción del Paso (a) es una aminación reductora. El agente reductor usado en dicha aminación reductora puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y borohidruro de sodio. Preferiblemente, el agente reductor puede ser triacetoxiborohidruro de sodio. El agente reductor se puede usar en una cantidad que oscila entre 1,0 y 5,0 equivalentes, preferiblemente entre 1,0 y 3,0 equivalentes, por 1 equivalente del compuesto de Fórmula 2, aunque la cantidad del mismo puede variar según los agentes reductores. La base utilizada en dicha reacción puede ser una o más seleccionadas del grupo que consiste en carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio (incluyendo fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico y fosfato de potasio tribásico), fosfato de sodio (incluyendo fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio tribásico, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), piridina, trietilamina, diisopropilamina y diisopropiletilamina. Dicha aminación reductora puede llevarse a cabo en presencia de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste en dimetilacetamida, dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y acetato de etilo. Y además, dicha reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre 0 y 50°C, preferiblemente entre 20 y 30°C, por lo que la reacción se puede llevar a cabo en condiciones suaves; y por lo tanto es adecuado para la producción en masa industrial.

[0026] El aislamiento del Paso (b) puede llevarse a cabo por cristalización a partir de la mezcla de reacción del Paso (a). Por ejemplo, el aislamiento del Paso (b) se puede realizar por cristalización mediante la adición de un antisolvente a la mezcla de reacción del Paso (a). El antisolvente puede ser alcohol C₁~C₅ (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, butanol, etc.), agua o una mezcla de los mismos, preferiblemente agua. Aunque la cantidad de antisolvente a utilizar no está particularmente limitada, el antisolvente puede utilizarse, por ejemplo, en una proporción en peso que oscila entre 2 y 20 veces, preferiblemente entre 3 y 10 veces, en base al compuesto de Fórmula 2. La etapa de aislamiento también puede llevarse a cabo a una temperatura que varía de 0 a 40°C, preferiblemente de 20 a 30°C. Por lo tanto, el proceso de la presente invención se puede llevar a cabo en condiciones suaves; y por lo tanto es adecuado para la producción en masa industrial.

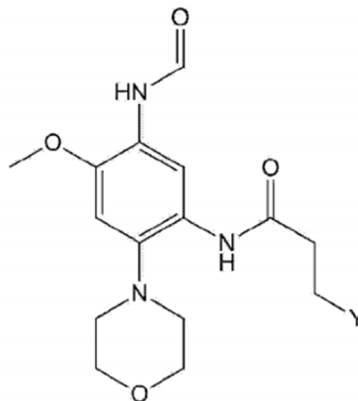
[0027] En el proceso de la presente invención, N-(5-(4-(4-formil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 2) utilizada en el Paso (a) se puede obtener haciendo reaccionar N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 4) con 1-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (el compuesto de fórmula 10). La reacción del compuesto de fórmula 4 con el compuesto de fórmula 10 se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases seleccionadas del grupo que consiste en hidruro de sodio, alcóxido de sodio C₁~C₆, alcóxido de potasio C₁~C₆, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), piridina, dimetilaminopiridina y trietilamina, preferiblemente alcóxido de sodio C₁~C₆ o alcóxido de potasio C₁~C₆, más preferiblemente alcóxido de sodio C₁~C₆. La base se puede usar en una cantidad que varía de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1,0 a 2,0 moles, por 1 mol del compuesto de fórmula 4. Y también, la reacción del compuesto de fórmula 4 con el compuesto de fórmula 10 puede llevarse a cabo en presencia de un solvente inerte, por ejemplo, en presencia de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste en dimetilformamida, dimetilacetamida, diclorometano, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, hexametilfosforamida, alcohol C₁~C₅, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo y acetona. Preferiblemente, la reacción se puede llevar a cabo en dimetilformamida o tetrahidrofurano. Y también, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de 0 a 50°C, preferiblemente de 0 a 30°C.

[0028] En el proceso de la presente invención, N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de fórmula 4) puede obtenerse mediante un proceso que comprende (i) hacer reaccionar N-(5-amino-2-metoxi-4-morfolinofenil)formamida (el compuesto de fórmula 6) con un compuesto de fórmula 14 para formar un compuesto de fórmula 5; y (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 5 con una base para obtener N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida:

<Fórmula 14>



<Fórmula 5>



en la que X e Y son, independientemente entre sí, halógeno.

[0029] En una forma de realización del proceso de la presente invención, el Paso (i) y el Paso (ii) pueden llevarse a cabo en una reacción de un solo recipiente, sin aislar el compuesto de Fórmula 5. Por lo tanto, el proceso de la presente invención es adecuado para la producción industrial en masa.

[0030] La reacción del Paso (i), es decir, la reacción del compuesto de Fórmula 6 con el compuesto de Fórmula 14, puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases seleccionadas del grupo que consiste en potasio terc-butóxido, hidróxido

de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio (incluyendo fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico y fosfato de potasio tribásico), fosfato de sodio (incluyendo fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio tribásico), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), piridina, trietilamina, diisopropilamina y diisopropiletilamina. La base se puede usar en una cantidad que oscila entre 1 y 5 equivalentes, preferiblemente entre 1 y 3 equivalentes, por 1 equivalente del compuesto de Fórmula 6. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, metiletilcetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, diclorometano, dimetilsulfóxido, dimetilsulfonamida, tetrahidrofurano, hexametilfosforamida, alcohol C₁~C₅, éter dimetílico, éter dietílico, éter diisopropílico, acetato de etilo, dimetoxietano y tolueno. Preferiblemente, el disolvente puede ser acetona, acetonitrilo, metiletilcetona o alcohol C₁~C₅ (como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, butanol, etc.). Más preferiblemente, el disolvente puede ser acetonitrilo. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de 0 a 100°C, preferiblemente de 10 a 30°C.

[0031] En la reacción del paso (ii), es decir, la reacción del compuesto de fórmula 5 con una base, la base puede ser una o más seleccionadas del grupo que consiste en terc-butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio (incluyendo fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico y potasio fosfato tribásico), fosfato de sodio (incluyendo fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio tribásico), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), piridina, trietilamina, diisopropilamina y diisopropiletilamina. La base puede ser preferiblemente hidróxido de sodio, trietilamina o diisopropilamina, más preferiblemente trietilamina. La base se puede utilizar en una cantidad que oscila entre 1 y 20 equivalentes, preferentemente entre 5 y 10 equivalentes, por 1 equivalente del compuesto de Fórmula 6. Y también, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente seleccionado entre los grupos formados por acetonitrilo, metiletilcetona, acetona, metilisobutilcetona, diclorometano, dicloroetano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, alcohol C₁~C₅, tolueno, acetato de etilo, acetato de isopropilo, éter dietílico, agua y una mezcla del mismo. Preferiblemente, el disolvente se puede seleccionar del grupo que consiste en alcohol C₁~C₅, acetonitrilo, tetrahidrofurano, metiletilcetona, acetona, diclorometano, agua y una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente puede ser un alcohol C₁~C₅. La reacción del compuesto de Fórmula 5 con la base se puede realizar a una temperatura que oscila entre 40 y 150°C, preferentemente a una temperatura que oscila entre 60 y 100°C, más preferentemente a la temperatura de reflujo del disolvente usado.

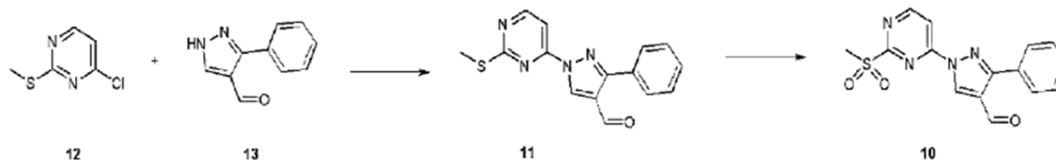
[0032] En el proceso de la presente invención, N-(5-amino-2-metoxi-4-morfolinofenil)formamida (el compuesto de fórmula 6) se puede obtener realizando una reducción de N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida (el compuesto de fórmula 7). La reducción puede llevarse a cabo con un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en ácido fórmico y formiato de amonio. El agente reductor puede estar en una cantidad que oscila entre 1 y 15 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de Fórmula 7. Y también, la reducción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador seleccionado del grupo que consiste en paladio, paladio/carbono, zinc, cobre, magnesio y platino, preferiblemente en presencia de paladio/carbono. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un solvente inerte, por ejemplo en presencia de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste en dimetilformamida, dimetilacetamida, diclorometano, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, hexametilfosforamida, alcohol C₁~C₅, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo y acetona. Preferiblemente, el disolvente puede ser tetrahidrofurano y/o etanol. Y también, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de 0 a 50°C, preferiblemente de 20 a 30°C.

[0033] En el proceso de la presente invención, la N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida (el compuesto de fórmula 7) se puede obtener realizando una formilación de 2-metoxi-4-morfolino-5-nitroanilina (el compuesto de fórmula 8). La formilación se puede realizar con una mezcla de ácido acético (por ejemplo, ácido acético anhidro) y ácido fórmico. Cada cantidad de ácido acético y ácido fórmico a utilizar puede oscilar entre 2 y 5 moles, preferentemente entre 2,5 y 3,5 moles, por 1 mol del compuesto de Fórmula 8. Y además, la formilación puede realizarse en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo en presencia de uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en dimetilformamida, dimetilacetamida, diclorometano, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano, hexametilfosforamida, alcohol C₁~C₅, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo y acetona. Preferiblemente, el disolvente puede ser dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos. Y también, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de 0 a 70°C, preferiblemente de 20 a 50°C.

[0034] En el proceso de la presente invención, 2-metoxi-4-morfolino-5-nitroanilina (el compuesto de Fórmula 8) se puede obtener haciendo reaccionar 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (el compuesto de Fórmula 9) con morfolina (el compuesto de Fórmula 15). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases seleccionadas del grupo que consiste en alcóxido de sodio C₁~C₆, alcóxido de potasio C₁~C₆, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0] non-5-eno (DBN), piridina, dimetilaminopiridina, trietilamina y diisopropiletilamina. Preferiblemente, la base puede ser trietilamina o diisopropiletilamina. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un solvente inerte, por ejemplo en presencia de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste en dimetilformamida, dimetilacetamida, diclorometano, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, hexametilfosforamida, alcohol C₁~C₅, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo y acetona. Preferiblemente, el disolvente puede ser acetonitrilo o tetrahidrofurano. Y también, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de 0 a 100°C, preferiblemente de 70 a 80°C.

[0035] En una forma de realización, el compuesto de Fórmula 10 utilizado como intermedio en el Esquema de reacción 1 se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2.

<Esquema de reacción 2>



[0036] El 1-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (el compuesto de fórmula 10) se puede obtener haciendo reaccionar 1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (el compuesto de Fórmula 11) con un agente oxidante. El agente oxidante puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en permanganato de potasio, ácido crómico, oxígeno, peróxido de hidrógeno y ácido 3-cloroperbenzoico. Preferiblemente, el agente oxidante puede ser peróxido de hidrógeno. La cantidad de agente oxidante a utilizar puede oscilar entre 1,8 y 10,0 moles, preferentemente entre 2,0 y 5,0 moles, por 1 mol del compuesto de Fórmula 17. Y también, la velocidad de reacción puede incrementarse realizando la oxidación en presencia de de un catalizador tal como tetrahidrato de molibdato de amonio. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste en alcohol C₁~C₅, tetracloruro de carbono, cloroforno, diclorometano, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, ciclohexanona, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, ciclohexano, éter de petróleo, queroseno, tolueno, xileno, mesitileno y benceno.

[0037] El 1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (el compuesto de Fórmula 11) se puede obtener haciendo reaccionar 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (el compuesto de Fórmula 12) con 3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (el compuesto de Fórmula 13). La reacción del compuesto de fórmula 12 con el compuesto de fórmula 13 se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases seleccionadas del grupo que consiste en terc-butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, potasio carbonato de potasio, fosfato de potasio (incluidos fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico y fosfato de potasio tribásico), fosfato de sodio (incluidos fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio tribásico), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), piridina, trietilamina, diisopropilamina y diisopropiletilamina. Preferiblemente, la base se puede seleccionar del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de potasio y fosfato de potasio. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste en diclorometano, dicloroetano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, alcohol C₁~C₅, acetato de etilo, acetona, cetona de etilo metílico, acetonitrilo y tolueno. Preferiblemente, el disolvente se puede seleccionar del grupo que consiste en diclorometano, dimetilformamida y dimetilacetamida. Más preferiblemente, el disolvente puede ser dimetilformamida. Y también, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de 0 a 100°C, preferiblemente de 40 a 60°C.

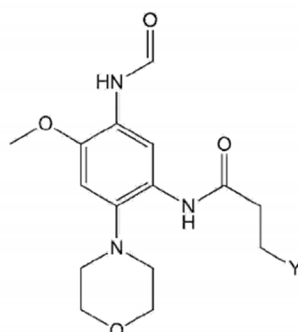
[0038] La presente invención incluye, dentro de su alcance, nuevos intermedios útiles para dichos nuevos procesos.

[0039] Es decir, la presente invención proporciona N-(5-(4-(4-formil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenilo)acrilamida (el compuesto de Fórmula 2).

[0040] Y también, la presente invención proporciona N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (el compuesto de Fórmula 4).

[0041] Y también, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula 5 o una de sus sales:

<Fórmula 5>



en donde Y es halógeno.

[0042] Y también, la presente invención proporciona N-(5-amino-2-metoxi-4-morfolinofenil)formamida (el compuesto de Fórmula 6).

[0043] Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1. Preparación de 2-metoxi-4-morfolino-5-nitroanilina (Compuesto 8)

[0044] Una mezcla de 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (60,0 g, 0,322 mol), acetonitrilo (600,0 ml), diisopropiletilamina (93,3 g, 0,623 mol) y morfolina (84,2 g, 0,967 mol) se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua purificada (1,8 L). El sólido resultante se filtró y luego se secó *al vacío* para obtener 78,0 g del compuesto del título. (Rendimiento: 96,0 %).

[0045] ¹H-RMN(400MHz, 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).

Ejemplo 2. Preparación de N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida (Compuesto 7)

[0046] Una mezcla de ácido acético anhidro (254,0 g, 2,487 mol) y ácido fórmico (137,4 g, 2,984 mol) se agitó a 50°C durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción 2-metoxi-4-morfolino-5-nitroanilina (210,0 g, 0,829 mol) y tetrahidrofurano (219 ml), que luego se agitó a 20-25°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió éter de terc-butilo metílico (2,1 L). El sólido resultante se filtró y luego se secó *al vacío* para obtener 211,0 g del compuesto del título. (rendimiento: 91,0 %).

[0047] ¹H-RMN(400MHz, DMSO) δ 9,88(s, 1H), 8,85(s, 1H), 8,29(d, 1H), 6,83(s, 1H), 3,72-3,74(t, 4H), 3,03-3,05(t, 4H)

Ejemplo 3. N-(5-amino-2- metoxi-4-morfolinofenil)formamida (Compuesto 6)

[0048] Una mezcla de N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida (100,0 g, 0,356 mol), etanol (700,0 ml), tetrahidrofurano (700,0 ml), paladio/carbono al 10 % (5,0 g) y formato de amonio (200,0 g) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas y luego se filtró usando tierra de diatomeas. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (1,4 L) y agua purificada (1,0 L) al residuo resultante, que luego se agitó. La capa orgánica separada se concentró a presión reducida para obtener 61,0 g del compuesto del título. (rendimiento: 68,3 %).

[0049] ¹H-RMN(400MHz, 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).

Ejemplo 4. Preparación de 1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (Compuesto 11)

[0050] Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (102,6 g, 0,639 mol), 3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (100,0 g, 0,581 mol), carbonato de potasio (160,5 g, 1,162 mol), y se agitó dimetilformamida (700 ml) a 40-50°C durante 2 horas. Se añadió lentamente agua purificada (1,6 L) a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido resultante se filtró y luego se secó *al vacío* para obtener 154,0 g del compuesto del título. (Rendimiento: 89,5 %).

[0051] ¹H-RMN(400MHz, CDCl₃) 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).

Ejemplo 5. Preparación de 1-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (Compuesto 10)

[0052] Se añadieron una solución de peróxido de hidrógeno al 35 % (3,4 g, 30,3 mmol) y tetrahidrato de molibdato de amonio (0,4 g, 0,3 mmol) a una solución de 1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3- fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (3,0 g, 10,1 mmol) en etanol (21,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y luego se extrajo con diclorometano (30,0 mL) y agua purificada (30,0 ml). La capa orgánica separada se lavó con una solución de sulfito de sodio al 10 % (21,0 ml) y agua purificada y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó añadiéndole alcohol isopropílico. El sólido resultante se filtró y luego se secó *al vacío* para obtener 2,8 g del compuesto del título. (Rendimiento: 84,3 %).

[0053] ¹H-RMN(400MHz, CDCl₃) 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)

Ejemplo 6. Preparación de N-(5 -formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (Compuesto 4)

[0054] Una mezcla de N-(5-amino-2-metoxi-4-morfolinofenil)formamida (20,0 g, 0,080 mol), acetonitrilo (200,0 mL), bicarbonato de sodio (20,0 g, 0,239 mol) y cloruro de 3-cloropropionilo (13,1 g, 0,103 mol) se agitó a 20-30°C durante 30 minutos. Se añadieron diclorometano (300,0 ml) y agua purificada (200,0 ml) a la mezcla de reacción, que luego se agitó. La capa orgánica separada se concentró a presión reducida para preparar 3-cloro-N-(5-formamido-4-metoxi-2-

morfolinofenil)propanamida (Compuesto 5) y luego n-propanol (140,0 ml) y trietilamina (80,5 g, 0,796 mol), seguido de reflujo con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y luego se secó *al vacío* para obtener 24,2 g del compuesto del título. (rendimiento: 99,6 %),

5 **[0055]** ¹H-RMN(400MHz, 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)

Ejemplo 7. Preparación de N-(5-(4-(4-formil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-
10 **morfolinofenil)acrilamida (Compuesto 2)**

15 **[0056]** Una mezcla de N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (15,0 g, 0,049 mol), tetrahidrofurano (125,0 ml), 1-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (17,7 g, 0,054 mol) y terc-butóxido de sodio (4,5 g, 0,054 mol) se agitó a 20-30°C durante 1 hora. Se añadió una solución de 2N NaOH (45,0 ml) a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió lentamente agua purificada (75,0 ml) a la mezcla de reacción, que luego se agitó a 20-30 °C durante 2 horas. El sólido resultante se filtró y luego se secó *al vacío* para obtener 14,4 g del compuesto del título. (rendimiento: 55,8 %),

20 **[0057]** ¹H-RMN(400MHz, 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).

Ejemplo 8. Preparación de N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-
25 **morfolinofenil)acrilamida (Compuesto 1)**

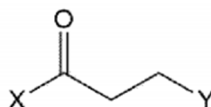
30 **[0058]** Una mezcla de N-(5-(4-(4-formil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida (3,0 g, 0,006 mol), dimetilacetamida (30,0 ml), clorhidrato de dimetilamina (0,9 g, 0,011 mol) y diisopropiletilamina (3,7 g, 0,029 mol) se agitó a 20-30°C durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,6 g, 0,017 mol) a la mezcla de reacción, que luego se agitó a 20-30°C durante 1 hora. Se añadió agua purificada (30,0 ml) a la mezcla de reacción, que luego se agitó durante 1 hora. El sólido resultante se filtró a presión reducida y luego se secó *al vacío* para obtener 2,9 g del compuesto del título. (Rendimiento: 92,0 %).

[0059] ¹H-RMN(400MHz, 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).

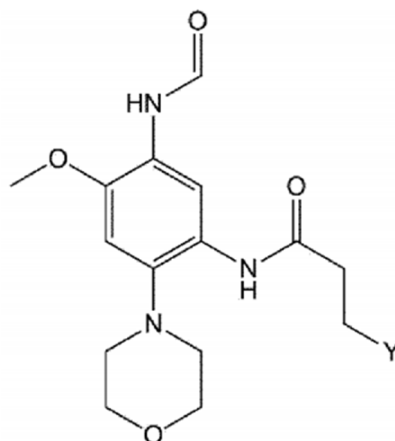
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, comprendiendo el proceso
- 5 (a) hacer reaccionar N-(5-(4-(4-formil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida con dimetilamina o una sal de adición de ácido de la misma en presencia de un agente reductor y una base para formar N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida; y
- 10 (b) aislar el N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida de la mezcla de reacción del Paso (a).
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1:
- 15 (i) donde el agente reductor es uno o más seleccionados del grupo que consiste en triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y borohidruro de sodio; o
- (ii) donde el agente reductor se usa en una proporción que varía de 1 a 5 equivalente(s) por 1 equivalente de N-(5-(4-(4-formil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida; o
- 20 (iii) donde la base es una o más seleccionadas del grupo que consiste en carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, fosfato de sodio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, piridina, trietilamina, diisopropilamina y diisopropiletilamina; o
- (iv) donde la reacción del Paso (a) se lleva a cabo en uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste en dimetilacetamida, dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y acetato de etilo; o
- 25 (v) donde el aislamiento del Paso (b) se lleva a cabo por cristalización mediante la adición de un antidisolvente a la mezcla de reacción del Paso (a), opcionalmente donde el antidisolvente es alcohol C₁~C₅, agua o una mezcla de los mismos.
3. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el N-(5-(4-(4-formil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida se obtiene haciendo reaccionar N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida con 1-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído.
- 30 4. El proceso según la reivindicación 3:
- 35 a. en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una o más bases seleccionadas del grupo que consiste en hidruro de sodio, alcóxido de sodio C₁~C₆, alcóxido de potasio C₁~C₆, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, piridina, dimetilaminopiridina y trietilamina; o
- 40 b. donde la N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida se obtiene mediante un proceso que comprende
- (i) hacer reaccionar N-(5-amino-2-metoxi-4-morfolinofenil)formamida con un compuesto de Fórmula 14 para formar un compuesto de Fórmula 5; y
- 45 (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 5 con una base para obtener N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida:

<Fórmula 14>



<Fórmula 5>



en la que X e Y son, independientemente entre sí, halógeno.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4b:

(i) donde el Paso (i) y el Paso (ii) se llevan a cabo en una reacción de un solo recipiente sin aislar el compuesto de Fórmula 5; o

(ii) donde la reacción del Paso (i) se lleva a cabo en presencia de una o más bases seleccionadas del grupo que consiste en terc-butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato, carbonato de potasio, fosfato de potasio, fosfato de sodio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, piridina, trietilamina, diisopropilamina y diisopropiletilamina; o

(iii) donde la base utilizada en el Paso (ii) es una o más seleccionadas del grupo que consiste en terc-butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, fosfato de sodio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, piridina, trietilamina, diisopropilamina y diisopropiletilamina.

6. El proceso de conformidad con la reivindicación 4b, donde la N-(5-amino-2-metoxi-4-morfolinofenil)formamida se obtiene realizando una reducción de N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6:

(i) donde la reducción se lleva a cabo con un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en ácido fórmico y formiato de amonio; o

(ii) donde la reducción se lleva a cabo en presencia de un catalizador seleccionado del grupo que consiste en paladio, paladio/carbono, zinc, cobre, magnesio y platino.

8. El proceso de conformidad con la reivindicación 6, donde la N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida se obtiene realizando una formilación de 2-metoxi-4-morfolino-5-nitroanilina, donde opcionalmente la formilación se lleva a cabo con una mezcla de ácido acético y ácido fórmico.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el 1-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído se obtiene haciendo reaccionar 1-(2-(metiltio)pirimidina-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído con un agente oxidante.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9:

(i) donde el agente oxidante es uno o más seleccionados del grupo que consiste en permanganato de potasio, ácido crómico, oxígeno, peróxido de hidrógeno y ácido 3-cloroperbenzoico; o

(ii) donde la reacción se lleva a cabo en presencia de uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste en alcohol C₁-C₅, tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, ciclohexanona, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, ciclohexano, éter de petróleo, queroseno, tolueno, xileno, mesitileno y benceno.

11. El proceso de conformidad con la reivindicación 9, donde el 1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído se obtiene haciendo reaccionar 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina con 3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído, opcionalmente:

(i) donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una o más bases seleccionadas del grupo que consiste en terc-butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, fosfato de sodio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, piridina, trietilamina, diisopropilamina y diisopropiletilamina; o

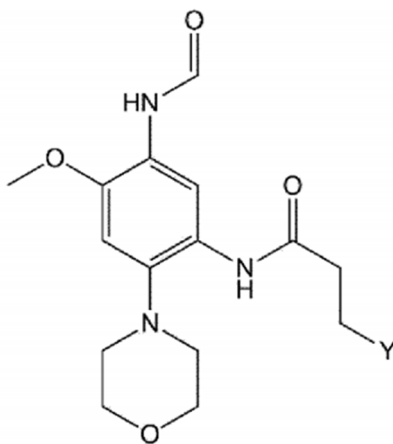
(ii) en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en diclorometano, dicloroetano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, alcohol C₁~C₅, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, acetonitrilo y tolueno.

12. N-(5-(4-(4-formil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida.

13. N-(5-formamido-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida.

14. Un compuesto de Fórmula 5 o sal del mismo:

<Fórmula 5>



donde, Y es halógeno.

15. N-(5-amino-2-metoxi-4-morfolinofenil)formamida.