



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125317** (13) **C2**  
(51) МПК  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2020 01303</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>25.07.2018</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>17.02.2022</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>10-2017-0096212</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>28.07.2017</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>KR</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>27.04.2020, Бюл.№ 8</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>16.02.2022, Бюл.№ 7</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/KR2018/008379, 25.07.2018</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Ох Санг-Хо (KR), Кхоо Дза-Хеоук (KR), Лім Дзонг-Чул (KR), Лі Сеонг-Ран (KR), Дзу Хіун (KR), Шін Ву-Сеоб (KR), Парк Дае-Гіу (KR), Парк Су-Мін (KR), Хванг Йоон-Ах (KR)</b></p> <p>(73) Володілець (володільці): <b>ЮХАН КОРПОРЕЙШН, 74, Noryangjin-ro, Dongjak-gu, Seoul 06927, Republic of Korea (KR)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>US 2016/102076 A1 (YUNAN CORP [KR]), 14.04.2016 US 2010/029610 A1 (AVILA THERAPEUTICS INC [US]), 04.02.2010 CN 104788427 A (PHARMARESOURCE SHANGHAI CO LTD), 22.07.2015 WO 2011/060295 A1 (GENOSCO [US], et al.), 19.05.2011 WO 2013/014448 A1 (ASTRAZENECA AB [SE], et al.), 31.01.2013</b></p>
---	--

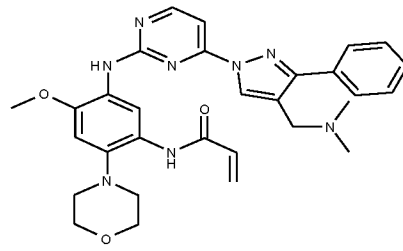
**(54) УДОСКОНАЛЕНИЙ СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПОХІДНИХ АМІНОПІРИМІДИНУ**

**(57) Реферат:**

Цей винахід стосується вдосконаленого способу отримання похідного амінопіримідину або його фармацевтично прийнятної солі, що має селективну інгібіторну активність щодо протеїнкіназ, особливо проти протеїнкіназ мутантних рецепторів епідермального фактора росту. Крім того, цей винахід стосується нових проміжних сполук, корисних для вказаного способу, та способів їх отримання.

UA 125317 C2

UA 125317 C2



Галузь техніки

Цей винахід стосується вдосконаленого способу отримання похідного амінопіримідину або його фармацевтично прийнятної солі. Крім того, цей винахід стосується нових проміжних сполук, корисних для вказаного способу, та способів їх отримання.

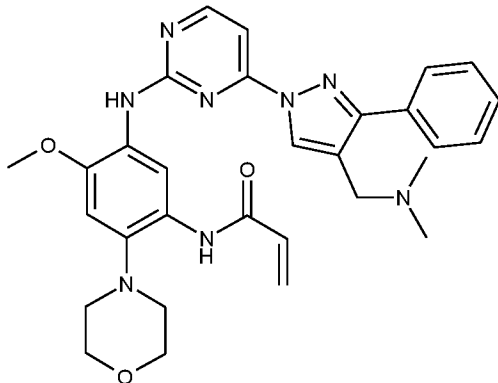
5 Рівень техніки

У патенті WO 2016/060443 розкривається інформація про похідне амінопіримідину або його фармацевтично прийнятну сіль, що має селективну інгібіторну активність щодо протеїнкіназ, особливо проти протеїнкіназ мутантних рецепторів епідермального фактора росту. Вказане похідне амінопіримідину або його фармацевтично прийнятна сіль можуть забезпечити ефективну та безпечну терапію пацієнтів з недрібноклітинними формами раку легенів. У патенті

10

WO 2016/060443 розкривається інформація про похідне амінопіримідину, наприклад N-(5-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іламіно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламід, описане у формулі 1, та про спосіб його отримання.

<Формула 1>

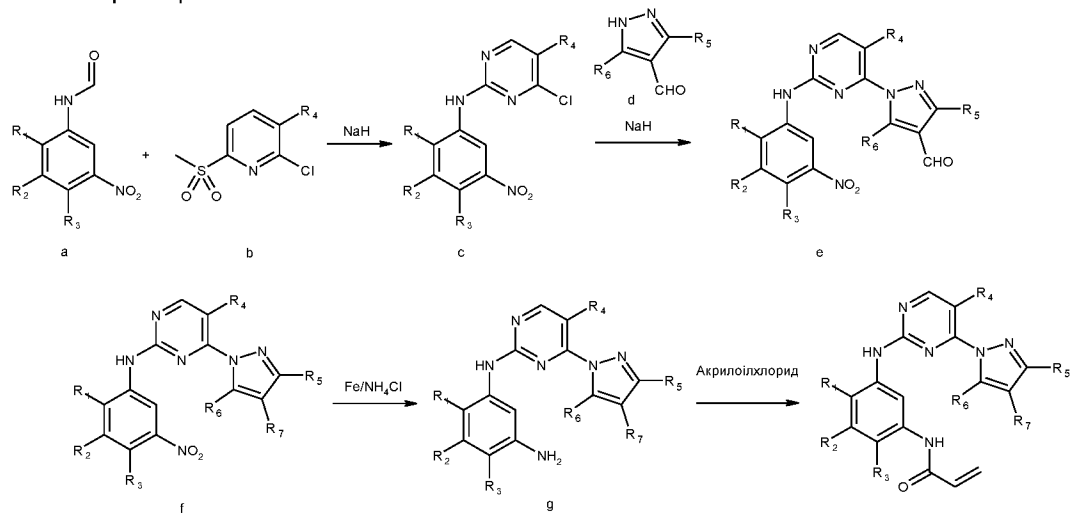


15

У патенті WO 2016/060443 також розкривається інформація про спосіб отримання похідного амінопіримідину, описаного у формулі (I), наприклад спосіб відповідно до наступної схеми реакції. У наступній схемі реакції R<sub>1</sub> може бути метокси-групою, R<sub>2</sub> може бути воднем, R<sub>3</sub> може бути морфолінілом, R<sub>4</sub> може бути воднем, R<sub>5</sub> може бути фенілом, R<sub>6</sub> може бути воднем, а R<sub>7</sub> може бути диметиламіно-групою.

20

<Схема реакції>



Формула (I)

Зокрема, спосіб отримання сполуки за формулою (I) відповідно до зазначеної вище схеми реакції включає реакцію сполуки формули (a) зі сполукою формули (b) з використанням гідриду натрію для отримання сполуки формули (c); реакцію сполуки формули (c) зі сполукою формули (d) з використанням гідриду натрію для отримання сполуки формули (e); здійснення відновного амінування сполуки формули (e) для отримання сполуки формули (f); відновлення сполуки формули (f) шляхом використання заліза та хлориду амонію для отримання сполуки формули (g); та реакцію сполуки формули (g) з акрилоїлхлоридом з отриманням сполуки формули (I).

25

30

Вказаний спосіб включає реакції з використанням гідриду натрію з метою отримання сполуки формули (c) та сполуки формули (e). Однак, оскільки гідрид натрію з високою ймовірністю може спричинити пожежу та вибух, існує проблема, яка полягає в тому, що його важко

використовувати у масовому промисловому виробництві.

Окрім того, вказаний спосіб включає використання заліза на етапі відновлення нітрогрупи сполуки формули (f) до його аміногрупи. Однак використання заліза може спричинити корозію та забруднення реактора, що ускладнює його застосування під час масового виробництва. В подальшому, під час відновлення з використанням заліза та хлориду амонію для одержання сполуки формули (g) утворюються невідомі смоли та продукти розкладання; і продукт (тобто сполука формули (g)) чорного кольору. Тому для отримання кінцевого продукту сполуки формули (l), що має відповідний ступінь чистоти, потрібно провести спосіб очищення за допомогою хроматографії на колонках, який важко застосувати під час масового виробництва. Крім того, вихід на етапі отримання сполуки формули (g) становить лише близько 60 %.

Крім того, оскільки акрилоїлхлорид, який використовується на останньому етапі отримання сполуки формули (l), має низьку стабільність, його важко обробляти на виробничій ділянці. А також, оскільки під час реакції сполуки формули (g) з акрилоїлхлоридом утворюються різні продукти розкладання, важко приготувати сполуку формули (l), яка б мала відповідний ступінь чистоти.

Розкриття винаходу

Технічна задача

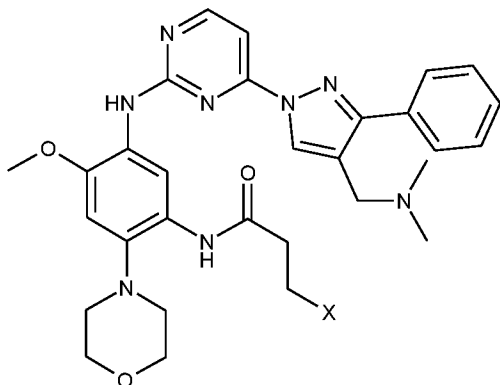
Цей винахід стосується вдосконаленого способу, придатного для масового промислового виробництва N-(5-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іламіно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламід (сполуки формули 1) або його фармацевтично прийнятної солі з високою чистотою та виходом.

Крім того, цей винахід стосується нових проміжних сполук, корисних для вказаного способу, та способів їх отримання.

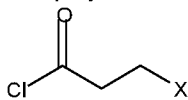
Вирішення задачі

Згідно з одним із аспектів цього винаходу пропонується спосіб отримання N-(5-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іламіно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламід (сполуки формули 1) або його фармацевтично прийнятної солі; цей спосіб включає: а) реакцію N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну (сполуки формули 3) зі сполукою формули 4 для отримання сполуки формули 2; та (b) реакцію сполуки формули 2 з основою з отриманням N-(5-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іламіно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламід:

<Формула 2>



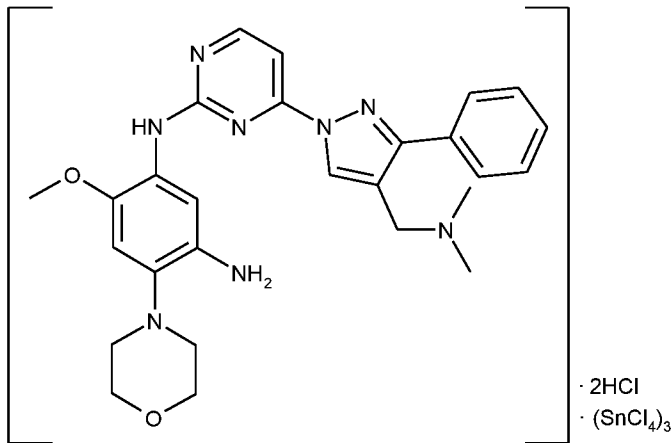
35 <Формула 4>



де X - галоген.

В одному з варіантів втілення винаходу N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діамін (сполука формули 3), що використовується на етапі (а), може бути отриманий в результаті способу, що включає (i) реакцію 4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну (сполуки формули 6) з хлоридом олова в присутності хлористоводневої кислоти для отримання комплексу за формулою 5 та (ii) реакцію комплексу за формулою 5 з основою для отримання N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну:

45 <Формула 5>



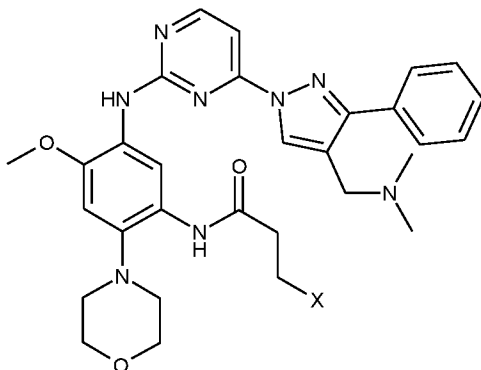
В іншому варіанті втілення винаходу 4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-амін (сполука формули 6), що використовується на етапі (i), може бути отриманий шляхом реакції 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (сполуки формули 7) з диметиламіном або його сіллю.

Ще в одному варіанті втілення 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (сполука формули 7) може бути отриманий шляхом реакції 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну (сполуки формули 9) з 3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегідом (сполукою формули 10). 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-амін (сполука формули 9) може бути отриманий шляхом реакції N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)формаміду (сполуки формули 11) з 4-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідином (сполукою формули 12). А також N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)формамід (сполука формули 11) може бути отриманий шляхом формілування 2-метокси-4-морфоліно-5-нітроаніліну (сполуки формули 13). 4-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин (сполука формули 12) може бути отриманий шляхом окислення 4-хлор-2-(метилтіо)піримідину (сполуки формули 18). 2-метокси-4-морфоліно-5-нітроанілін (сполука формули 13) може бути отриманий шляхом реакції 4-фтор-2-метокси-5-нітроаніліну (сполуки формули 14) з морфоліном (сполукою формули 15).

Ще в одному варіанті втілення 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (сполука формули 7) може бути отриманий шляхом реакції N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)формаміду (сполуки формули 11) з 1-(2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегідом (сполукою формули 16). 1-(2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (сполука формули 16) може бути отриманий шляхом реакції 1-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду (сполуки формули 17) з окисником. 1-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (сполука формули 17) може бути отриманий шляхом реакції 4-хлор-2-(метилтіо)піримідину (сполуки формули 18) з 3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегідом (сполукою формули 10).

Згідно з іншим аспектом цього винаходу пропонується сполука формули 2 або її сіль:

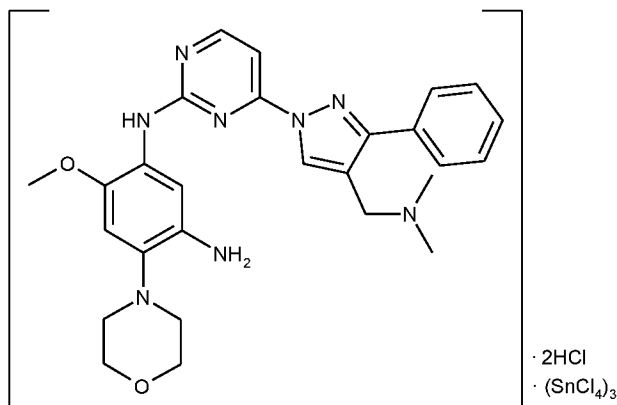
<Формула 2>



де X - галоген.

Згідно зі ще одним аспектом цього винаходу пропонується комплекс за формулою 5:

<Формула 5>



Згідно зі ще одним аспектом цього винаходу пропонується 1-(2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (сполука формули 16).

Згідно зі ще одним аспектом цього винаходу пропонується 1-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (сполука формули 17).

Корисні ефекти винаходу

Спосіб згідно з цим винаходом дозволяє уникнути використання акрилоїлхлориду на етапі перетворення

N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну (сполуки формули 3, яка відповідає сполуці формули (g) у WO 2016/060443) у N-(5-((4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламід (сполуку формули 1, що відповідає сполуці формули (l) у WO 2016/060443). Тобто спосіб за цим винаходом включає реакцію сполуки формули 3 з 3-галогенопропіонілхлоридом з отриманням сполуки формули 2 (яка є новою проміжною сполукою) та реакцію сполуки формули 2 з основою для отримання сполуки формули 1; цей спосіб мінімізує одержання продуктів розкладання, тим самим даючи можливість отримати сполуку формули 1 з високим ступенем чистоти та виходом.

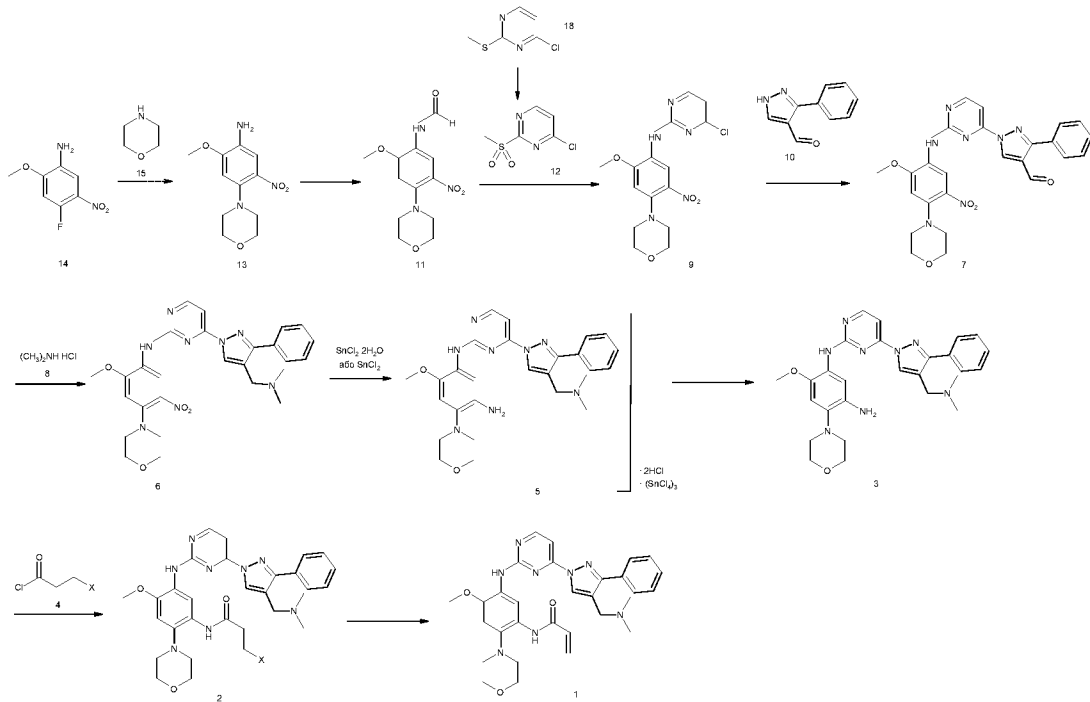
Крім того, покращений спосіб згідно з цим винаходом може дозволити уникнути використання заліза та амонію хлориду на етапі перетворення 4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну (сполуки формули 6, яка відповідає сполуці формули (f) у WO 2016/060443) у N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діамін (сполуку формули 3, що відповідає сполуці формули (g) у WO 2016/060443). Тобто спосіб згідно з цим винаходом включає реакцію сполуки формули 6 з хлоридом олова в присутності кислоти для отримання комплексу сполуки формули 6 та хлориду олова; та реакцію комплексу з основою для отримання сполуки формули 3; спосіб дозволяє отримати сполуку формули 3 з високим виходом (наприклад, 75 % або більше) та з високим ступенем чистоти. Крім того, зазначений спосіб дозволяє вирішити проблеми корозії та забруднення реактора, спричинені використанням заліза. Крім того, зазначений спосіб дозволяє уникнути виробництва невідомих смол та продуктів розкладання; і тому він дозволяє уникати способу очищення шляхом хроматографії на колонках, непридатного для масового промислового виробництва.

Крім того, удосконалений спосіб за цим винаходом дозволяє виключити використання гідриду натрію, пов'язаного з високою імовірністю пожежі та вибуху, на етапах приготування ключових проміжних сполук, тобто 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну (сполуки формули 9, яка відповідає сполуці формули (c) у WO 2016/060443) та 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду (сполуки формули 7, яка відповідає сполуці формули (e) у WO 2016/060443). Таким чином, спосіб згідно з цим винаходом підходить для промислового масового виробництва.

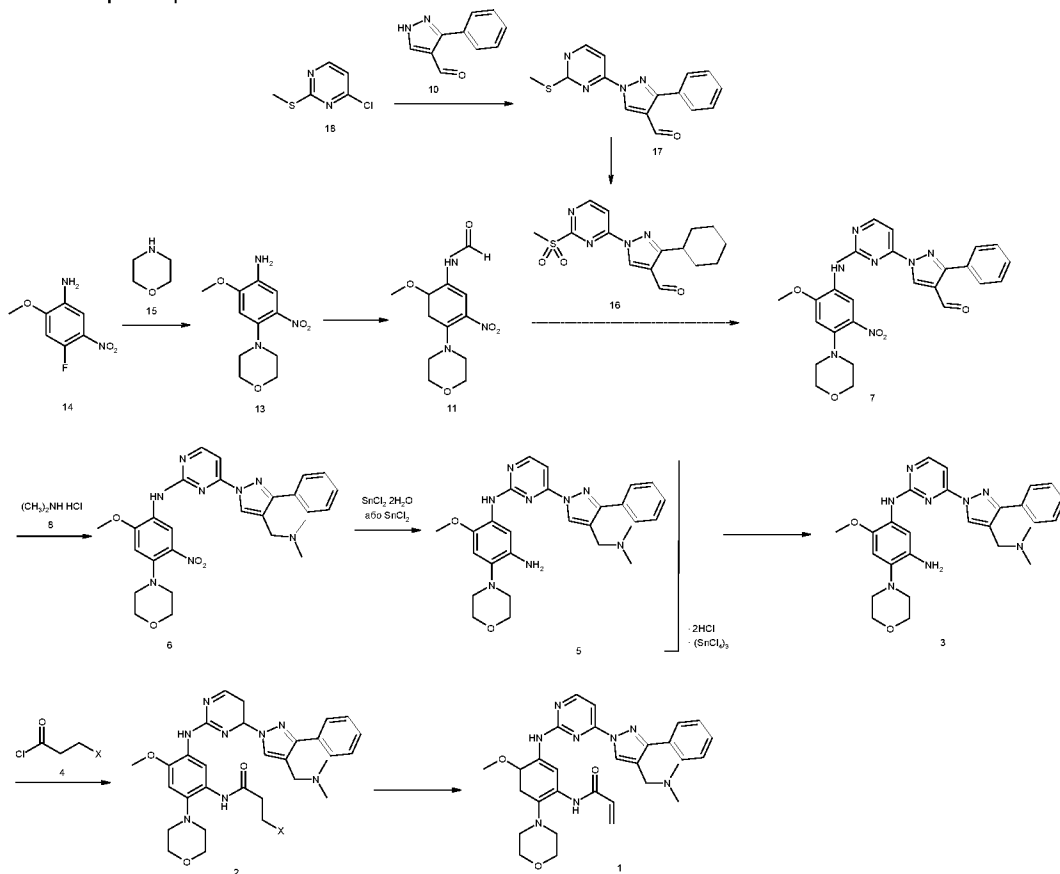
Найкращий спосіб втілення винаходу

Цей винахід пропонує вдосконалений спосіб отримання N-(5-((4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламід або його фармацевтично прийнятної солі. Загальні схеми реакцій способу за цим винаходом представлені у вигляді наступних схем реакцій 1 або 2.

<Схема реакції 1>



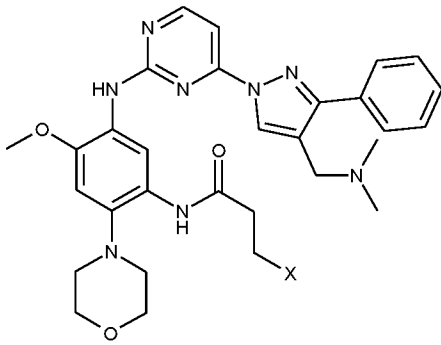
<Схема реакції 2>



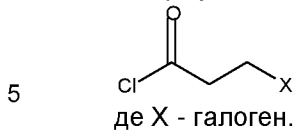
Далі у цьому документі спосіб згідно з цим винаходом буде докладно описаний з посиланням на відповідні етапи схем реакцій 1 і 2.

Згідно з цим винаходом пропонується спосіб отримання N-(5-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іламіно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламід (сполуки формули 1) або його фармацевтично прийнятної солі; цей спосіб включає: а) реакцію N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну (сполуки формули 3) зі сполукою формули 4 для отримання сполуки формули 2; та б) реакцію сполуки формули 2 з основою з отриманням N-(5-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-

феніл-1Н-піразол-1-іл)піримідин-2-іламіно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламід):  
<Формула 2>



<Формула 4>



У способі за цим винаходом X переважно є хлором або бромом.

У способі, що пропонується в цьому винаході, реакція на етапі (а) може здійснюватися в присутності однієї або більше основ, вибраних із групи, що складається з трет-бутоксида калію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідроксиду літію, гідриду натрію, карбонату натрію, бікарбонату натрію, карбонату калію, фосфату калію (включаючи одноосновний фосфат калію, двоосновний фосфат калію та трьохосновний фосфат калію), фосфату натрію (включаючи одноосновний фосфат натрію, двоосновний фосфат натрію та трьохосновний фосфат натрію), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (DABCO), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену (DBN), піридину, триетиламіну, діізопропіламіну та діізопропілетиламіну. Переважно основою може бути бікарбонат натрію. Основа може використовуватись у кількості, що становить від 1,0 до 5,0 еквівалентів, переважно від 1,0 до 3,0 еквівалентів, на 1 еквівалент сполуки формули 3. Реакція на етапі (а) може проходити в присутності розчинника, вибраного з групи, що складається з ацетонітрилу, метилетилкетону, ацетону, метилізобутилкетону, дихлорметану, дихлоретану, диметилформаміду, диметилацетаміду, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирту, толуолу, етилацетату, ізопропілацетату, діетилового ефіру, води та їх суміші. Переважно розчинник може бути вибраний із групи, що складається з ацетонітрилу, тетрагідрофурану, метилетилкетону, ацетону, дихлорметану, води та їх суміші. Більш переважно розчинник може бути сумішшю ацетонітрилу та води, сумішшю метилетилкетону та води або сумішшю тетрагідрофурану та води. Реакцію сполуки формули 3 зі сполукою формули 4 можна проводити за температури від 0 °С до 50 °С, переважно від 0 °С до 30 °С. Сполука формули 2 може бути виділена за допомогою звичайних методів, таких як концентрація (наприклад, концентрація за умови зниженого тиску тощо), фільтрація, сушка тощо.

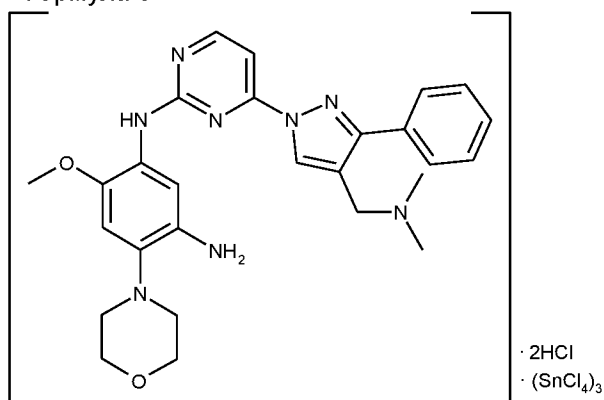
Основа, що використовується на етапі (b) може бути однією або більше основами, вибраними із групи, що складається з трет-бутоксида калію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідроксиду літію, гідриду натрію, карбонату натрію, бікарбонату натрію, карбонату калію, фосфату калію (включаючи одноосновний фосфат калію, двоосновний фосфат калію та трьохосновний фосфат калію), фосфату натрію (включаючи одноосновний фосфат натрію, двоосновний фосфат натрію та трьохосновний фосфат натрію), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (DABCO), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену (DBN), піридину, триетиламіну, діізопропіламіну та діізопропілетиламіну. Переважно основа може бути однією або більше, вибраними з групи, що складається з гідроксиду натрію, триетиламіну та діізопропіламіну. Більш переважно основою може бути триетиламін. Основа може використовуватись у кількості, що становить від 1,0 до 20,0 еквівалентів, переважно від 5,0 до 10,0 еквівалентів, на 1 еквівалент сполуки формули 2. Реакція на етапі (b) може проходити у присутності розчинника, вибраного із групи, що складається з ацетонітрилу, метилетилкетону, ацетону, метилізобутилкетону, дихлорметану, дихлоретану, диметилформаміду, диметилацетаміду, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирту, толуолу, етилацетату, ізопропілацетату, діетилового ефіру, води та їх суміші. Переважно розчинник може бути вибраний із групи, що складається з ацетонітрилу, тетрагідрофурану, метилетилкетону, ацетону, дихлорметану, води та їх суміші. Більш переважно розчинник може бути сумішшю ацетонітрилу та води, сумішшю метилетилкетону та води або сумішшю тетрагідрофурану та

води. Реакцію сполуки формули 2 з основою можна проводити за температури від 40 °С до 150 °С, переважно за температури від 60 °С до 100 °С, більш переважно за температури кипіння розчинника, який використовується у реакції. Сполука формули 1, отримана в ході зазначеної реакції, може бути виділена у формі вільної основи або у формі органічної або неорганічної солі (наприклад, у формі мезилатної солі) з використанням звичайних способів.

Згідно з одним із варіантів втілення цього винаходу етап (а) та етап (б) можна проводити в межах багатостадійної реакції в одній реакційній ємності без виділення проміжної сполуки формули 2. Таким чином, спосіб згідно з цим винаходом підходить для промислового масового виробництва.

У способі, що пропонується у цьому винаході, N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діамін (сполука формули 3), що використовується на етапі (а), може бути отриманий в результаті способу, що включає (i) реакцію 4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну (сполуки формули 6) з хлоридом олова в присутності хлористоводневої кислоти для отримання комплексу за формулою 5 та (ii) реакцію комплексу формули 5 з основою для отримання N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну:

<Формула 5>



Під час етапу (i) вказаний хлорид олова може бути використаний у вигляді ангідрату або гідрату (наприклад, дигідрату). Хлорид олова може використовуватись у кількості, що становить від 2,0 до 10,0 еквівалентів, переважно від 3,0 до 5,0 еквівалентів, на 1 еквівалент сполуки формули 6. Кислота може використовуватись у кількості, що становить від 2,0 до 10,0 еквівалентів на 1 еквівалент сполуки формули 6. Крім того, реакцію етапу (i) можна проводити за температури від 0 °С до 100 °С, переважно від 40 °С до 85 °С. Таким чином, реакцію можна проводити за помірних умов; тому вона придатна для промислового масового виробництва. Реакцію можна проводити в присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з води, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> спирту (наприклад, метанолу, етанолу, пропанолу, ізопропанолу, бутанолу тощо), дихлорметану, тетрагідрофурану, ацетонітрилу та етилацетату. В одному з варіантів втілення розчинником може бути етанол або суміш етанолу та дихлорметану. Комплекс за формулою 5, отриманий на етапі (i), може проходити наступний етап (тобто етап (ii)), без попереднього виділення. Крім того, комплекс за формулою 5, отриманий на етапі (i), може бути виділений з реакційної суміші сам по собі або шляхом кристалізації з антирозчинником. Антирозчинник може бути одним або більше, вибраними з групи, що складається з дихлорметану, етилацетату, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирту (наприклад, метанолу, етанолу, ізопропанолу, бутанолу тощо), ацетону, ацетонітрилу, метилетилкетону, тетрагідрофурану, гексаметилфосфораміду, диметилового ефіру, діетилового ефіру, діізопропілового ефіру, етилацетату, диметоксиетану та толуолу. Переважно антирозчинником може бути дихлорметан. Хоча кількість антирозчинника, що використовується в реакції, не є особливо обмеженою, антирозчинник може використовуватись у ваговому співвідношенні, що у 2–20 разів, переважно у 3–10 разів, перевищує кількість комплексу за формулою 5. Крім того, кристалізацію можна проводити за температури від 0 °С до 40 °С, переважно від 0 °С до 25 °С.

Етап (ii) забезпечує отримання N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну (сполуки формули 3) шляхом реакції комплексу за формулою 5 з основою. Основа може бути однією або більше, вибраними з групи, що складається з гідроксиду натрію, гідроксиду калію, карбонату натрію, бікарбонату натрію, карбонату калію, фосфату калію (включаючи одноосновний фосфат калію, двоосновний фосфат калію і трьохосновний фосфат калію) та фосфату натрію (включаючи

одноосновний фосфат натрію, двоосновний фосфат натрію та триосновний фосфат натрію). Переважно основою може бути гідроксид натрію.

У способі, що описаний у цьому винаході, 4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-амін (сполука формули 6), що використовується на етапі (i), може бути отриманий шляхом реакції 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду (сполуки за формулою 7) з диметиламіном або його сіллю. Реакція може відбуватись у присутності одного або більше відновних агентів, вибраних із групи, що складається з триацетоксиборогідриду натрію, ціаноборогідриду натрію та борогідриду натрію, переважно у присутності триацетоксиборогідриду натрію. Відновний агент може використовуватись у кількості, що становить від 1,0 до 5,0 еквівалентів, переважно від 1,0 до 2,0 еквівалентів, на 1 еквівалент сполуки формули 7, хоча ця кількість може змінюватись залежно від відновних агентів, що використовуються. Реакція може здійснюватись у присутності однієї або більше основ, вибраних із групи, що складається з дізопропілетиламіну та триетиламіну. Крім того, реакцію можна проводити у присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>спирту (наприклад, метанолу, етанолу, пропанолу, ізопропанолу, бутанолу тощо), диметилацетаміду, диметилформаміду, дихлорметану, тетрагідрофурану, ацетонітрилу та етилацетату. Реакцію можна проводити за температури від 0 °C до 50 °C, переважно від 20 °C до 30 °C. Таким чином, реакцію можна проводити за помірних умов; тому вона придатна для промислового масового виробництва. Сполука формули 6, отримана у ході описаної вище реакції, може бути виділена з реакційної суміші сама по собі або шляхом кристалізації з антирозчинником. Антирозчинником може бути C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирт (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, бутанол тощо), вода або їх суміш, переважно вода. Хоча кількість антирозчинника, що використовується в реакції, не є особливо обмеженою, антирозчинник може використовуватись у ваговому співвідношенні, що у 2–20 разів, переважно у 3–10 разів, перевищує кількість комплексу за формулою 7. Крім того, кристалізацію можна проводити за температури від 0 °C до 40 °C, переважно від 20 °C до 30 °C.

В одному з варіантів втілення 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (сполука формули 7) може бути отриманий шляхом реакції 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну (сполуки формули 9) з 3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегідом (сполукою формули 10) (див. схему реакції 1). Реакція сполуки формули 9 зі сполукою формули 10 може здійснюватись в присутності однієї або більше основ, вибраних із групи, що складається з трет-бутоксиду калію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідриду натрію, карбонату натрію, карбонату калію, фосфату калію (включаючи одноосновний фосфат калію, двоосновний фосфат калію та триосновний фосфат калію), фосфату натрію (включаючи одноосновний фосфат натрію, двоосновний фосфат натрію та триосновний фосфат натрію), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (DABCO), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену (DBN), піридину, триетиламіну, дізопропіламіну та дізопропілетиламіну. Переважно основа може бути однією або більше, вибраними з групи, що складається з карбонату натрію, карбонату калію та фосфату калію. Крім того, реакцію можна проводити у присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з дихлорметану, дихлоретану, диметилформаміду, диметилацетаміду, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> спирту, етилацетату, ацетону, метилетилкетону, ацетонітрилу і толуолу. Переважно розчинник може бути вибраний із групи, що складається з дихлорметану, диметилформаміду та диметилацетаміду. Більш переважно розчинником може бути диметилформамід. Крім того, реакцію можна проводити за температури від 0 °C до 100 °C, переважно від 40 °C до 60 °C.

У способі за цим винаходом 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-амін (сполука формули 9) може бути отриманий шляхом взаємодії N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)формаміду (сполуки формули 11) з 4-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідином (сполукою формули 12) (див. схему реакції 1). Реакцію сполуки формули 11 зі сполукою формули 12 можна проводити в присутності однієї або більше основ, вибраних із групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиду натрію, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиду калію, карбонату натрію, карбонату калію, карбонату літію, карбонату цезію, бікарбонату натрію, гідрокарбонату калію, фосфату калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (DABCO), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену (DBN), піридину, диметиламінопіридину та триетиламіну. Переважно основою може бути C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксид натрію або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксид калію. Крім того, реакцію можна проводити у присутності інертного розчинника, наприклад у присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з диметилформаміду, диметилацетаміду, дихлорметану, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану,

гексаметилфосфораміду, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> спирту, діетилового ефіру, етилацетату, ацетонітрилу та ацетону. Переважно розчинником може бути диметилформамід, диметилацетамід, тетрагідрофуран або їх суміш. Крім того, реакцію можна проводити за температури від 0 °C до 50 °C, переважно від 0 °C до 10 °C.

5 У способі, описаному в цьому винаході, N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)формамід (сполука формули 11) може бути отриманий шляхом формілування 2-метокси-4-морфоліно-5-нітроаніліну (сполуки формули 13) (див. схему реакції 1). Формілування може здійснюватися з використанням суміші оцтової кислоти (наприклад, безводної оцтової кислоти) та мурашиної кислоти. Кількості оцтової кислоти та мурашиної кислоти, що використовуються, можуть становити від 2 до 5 моль, переважно від 2,5 до 3,5 моль, на 1 моль сполуки формули 13. Крім того, формілування можна проводити у присутності інертного розчинника, наприклад у присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з диметилформаміду, диметилацетаміду, дихлорметану, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану, гексаметилфосфораміду, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> спирту, діетилового ефіру, етилацетату, ацетонітрилу та ацетону. Переважно розчинником може бути диметилформамід, диметилацетамід, тетрагідрофуран або їх суміш. Крім того, реакцію можна проводити за температури від 0 °C до 70 °C, переважно від 20 °C до 50 °C.

15 У способі, описаному в цьому винаході, 4-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин (сполука формули 12) може бути отриманий шляхом окислення 4-хлор-2-(метилтіо)піримідину (сполуки формули 18). Окислення може здійснюватися з використанням одного або більше окисників, вибраних з групи, що складається з перманганату калію, хромової кислоти, кисню, перекису водню та 3-хлорпербензойної кислоти. Переважно окисником може бути перекис водню. Кількість окисника, що використовується в реакції, може становити від 1,8 до 10,0 моль, переважно від 2,0 до 5,0 моль, на 1 моль сполуки формули 18. Крім того, швидкість реакції може бути збільшена шляхом здійснення окислення в присутності каталізатора, такого як тетрагідрат молібдат амонію. Крім того, реакція може проводитись у присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> спирту, тетрахлориду вуглецю, хлороформу, дихлорметану, ацетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, циклогексанону, пентану, гексану, гептану, октану, нонану, декану, ундекану, додекану, циклогексану, петролейного ефіру, гасу, толуолу, ксилолу, мезитилену та бензолу. Переважно розчинником може бути C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> спирт.

20 У способі, описаному в цьому винаході, 2-метокси-4-морфоліно-5-нітроанілін (сполука формули 13) може бути отриманий шляхом взаємодії 4-фтор-2-метокси-5-нітроаніліну (сполуки формули 14) з морфоліном (сполукою формули 15). Реакцію можна проводити в присутності однієї або більше основ, вибраних із групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиду натрію, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиду калію, карбонату натрію, карбонату калію, карбонату літію, карбонату цезію, бікарбонату натрію, гідрокарбонату калію, фосфату калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (DABCO), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену (DBN), піридину, диметиламінопіридину, триетиламіну та діізопропілетиламіну. Переважно основою може бути триетиламін або діізопропілетиламін. Реакцію можна проводити у присутності інертного розчинника, наприклад у присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з диметилформаміду, диметилацетаміду, дихлорметану, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану, гексаметилфосфораміду, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирту, діетилового ефіру, етилацетату, ацетонітрилу та ацетону. Переважно розчинник може бути вибраний із групи, що складається з ацетонітрилу, диметилформаміду та диметилацетаміду. Крім того, реакцію можна проводити за температури від 0 °C до 100 °C, переважно від 70 °C до 80 °C.

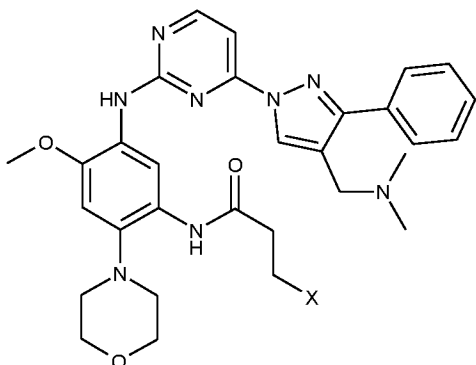
25 Ще в одному варіанті втілення 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (сполука формули 7) може бути отриманий шляхом реакції N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)формаміду (сполуки формули 11) з 1-(2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегідом (сполукою формули 16) (див. схему реакції 2). Реакцію сполуки формули 11 зі сполукою формули 16 можна проводити в присутності однієї або більше основ, вибраних із групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиду натрію, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиду калію, карбонату натрію, карбонату калію, карбонату літію, карбонату цезію, бікарбонату натрію, гідрокарбонату калію, фосфату калію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (DABCO), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену (DBN), піридину, диметиламінопіридину та триетиламіну. Переважно основа може бути однією або більше, вибраними з групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиду натрію, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиду калію, карбонату натрію, карбонату калію та фосфату калію. Якщо сполуку формули 7 отримують згідно зі схемою реакції 2, тоді можливо уникнути використання гідриду натрію. Крім того, реакцію можна проводити у присутності інертного розчинника, наприклад у присутності одного

або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з диметилформаміду, диметилацетаміду, дихлорметану, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану, гексаметилфосфораміду, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирту, діетилового ефіру, етилацетату, ацетонітрилу та ацетону. Переважно розчинником може бути диметилформамід, диметилацетамід, 5 тетрагідрофуран або їх суміш. Крім того, реакцію можна проводити за температури від 0 °C до 50 °C, переважно від 0 °C до 10 °C.

У способі, описаному в цьому винаході, 1-(2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (сполука формули 16) може бути отриманий шляхом реакції 1-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду (сполуки формули 17) з окисником (див. схему реакції 2). Окислення може здійснюватися з використанням одного або більше окисників, вибраних з групи, що складається з перманганату калію, хромової кислоти, кисню, перекису водню та 3-хлорпербензойної кислоти. Переважно окисником може бути перекис водню. Кількість окисника, що використовується в реакції, може становити від 1,8 до 10,0 моль, переважно від 2,0 до 5,0 моль, на 1 моль сполуки формули 17. Крім того, швидкість реакції 15 може бути збільшена шляхом здійснення окислення в присутності каталізатора, такого як тетрагідрат молібдату амонію. Крім того, реакція може проводитись у присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирту, тетрагпориду вуглецю, хлороформу, дихлорметану, ацетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, циклогексанону, пентану, гексану, гептану, октану, нонану, декану, ундекану, додекану, циклогексану, 20 петролейного ефіру, гасу, толуолу, ксилолу, мезитилену та бензолу.

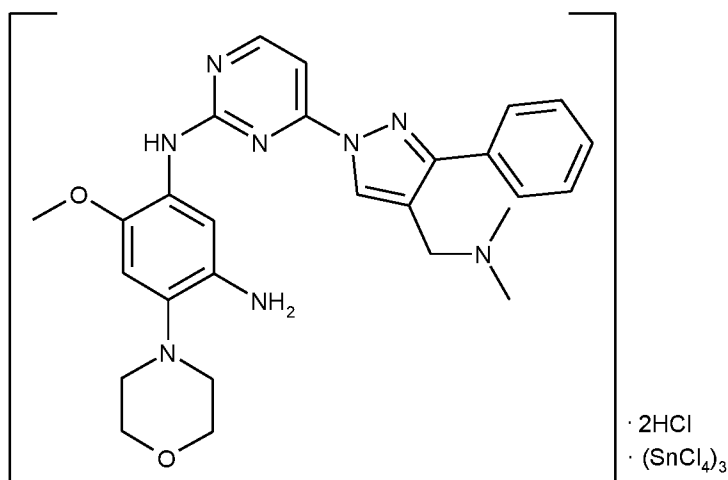
У способі, описаному в цьому винаході, 1-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (сполука формули 17) може бути отриманий шляхом взаємодії 4-хлор-2-(метилтіо)піримідину (сполуки формули 18) з 3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегідом (сполукою формули 10). Реакція сполуки формули 18 зі сполукою формули 10 може здійснюватися в 25 присутності однієї або більше основ, вибраних із групи, що складається з трет-бутоксиду калію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідриду натрію, карбонату натрію, карбонату калію, фосфату калію (включаючи одноосновний фосфат калію, двоосновний фосфат калію та триосновний фосфат калію), фосфату натрію (включаючи одноосновний фосфат натрію, двоосновний фосфат натрію та триосновний фосфат натрію), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (DABCO), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену (DBN), піридину, триетиламіну, діізопропіламіну та діізопропілетиламіну. Переважно основа може бути 30 вибрана з групи, що складається з карбонату натрію, карбонату калію та фосфату калію. Реакцію можна проводити у присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з дихлорметану, дихлоретану, диметилформаміду, диметилацетаміду, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирту, етилацетату, ацетону, метилетилкетону, ацетонітрилу і толуолу. Переважно розчинник може бути вибраний із групи, що складається з дихлорметану, диметилформаміду та диметилацетаміду. Більш переважно розчинником може бути диметилформамід. Крім того, реакцію можна проводити за температури від 0 °C до 100 °C, переважно від 40 °C до 60 °C.

40 Цей винахід включає нові проміжні сполуки, корисні для вказаних удосконалених способів. Згідно з цим винаходом пропонується отримання сполуки формули 2 або її солі: <Формула 2>



де X - галоген.

45 Крім того, цей винахід передбачає отримання комплексу за формулою 5: <Формула 5>



А також згідно з цим винаходом пропонується отримання 1-(2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегіду (сполуки формули 16).

Крім того, згідно з цим винаходом, пропонується отримання 1-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегіду (сполуки формули 17).

Наступні приклади представлені виключно в цілях ілюстрації і не обмежують обсяг цього винаходу.

Приклад 1. Отримання 2-метокси-4-морфоліно-5-нітроаніліну (сполука 13)

Суміш 4-фтор-2-метокси-5-нітроаніліну (60,0 г, 0,322 моль), ацетонітрилу (600,0 мл), діізопропілетиламіну (83,3 г, 0,645 моль) та морфоліну (84,2 г, 0,967 моль) кип'ятили в ємності зі зворотним холодильником, перемішуючи, протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали очищену воду (1,8 л). Отриману тверду речовину фільтрували й потім сушили у вакуумі, отримуючи 78,0 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 95,5 %)

<sup>1</sup>H-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)

Приклад 2. Отримання N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)формаміду (сполука 11)

Суміш безводної оцтової кислоти (254,0 г, 2,487 моль) та мурашиної кислоти (137,4 г, 2,984 моль) перемішували за температури 50 °С протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали 2-метокси-4-морфоліно-5-нітроанілін (210,0 г, 0,829 моль) і тетрагідрофуран (219,0 мл), а потім перемішували за температури 20–25 °С протягом 1 години. До реакційної суміші додавали метил-трет-бутиловий ефір (2,1 л). Отриману тверду речовину фільтрували й потім сушили у вакуумі, отримуючи 211,0 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 90,5 %)

<sup>1</sup>H-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)

Приклад 3. Отримання 4-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідину (сполука 12)

До розчину 4-хлор-2-(метилтіо)піримідину (50,0 г, 0,311 моль) додавали 35 % розчин перекису водню (90,7 г, 0,933 моль) і тетрагідрат молібдат амонію (11,5 г, 0,01 моль) в етанолі (250,0 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, потім екстрагували дихлорметаном (200,0 мл) і очищеною водою (250,0 мл). Відокремлений органічний шар промивали 10 % розчином сульфату натрію та очищеною водою, а потім концентрували за умови зниженого тиску. Отриманий залишок кристалізували додаванням до нього ізопропілового спирту. Отриману тверду речовину фільтрували й потім сушили у вакуумі, отримуючи 51,2 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 85,4 %)

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,05 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 3,42 (с, 3H)

Приклад 4. Отримання 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну (сполука 9)

Суміш N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)формаміду (15,0 г, 0,05 моль), тетрагідрофурану (40,0 мл) та диметилацетаміду (60,0 мл) охолоджували до температури 0–5 °С. До суміші додавали трет-бутоксид натрію (5,6 г, 0,06 моль) та 4-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин (11,3 г, 0,06 моль), а потім перемішували за температури 0–10 °С протягом 1 години. До реакційної суміші додавали 2 Н розчин NaOH (75,0 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години, після чого до неї додавали очищену воду (150,0 мл). Отриману тверду речовину фільтрували й потім сушили у вакуумі, отримуючи 16,1 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 82,6 %)

<sup>1</sup>H-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,

1Н), 6,83 (с, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,73–3,75 (т, 4Н), 3,06–3,08 (т, 4Н)

Приклад 5. Отримання 1-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегіду (сполука формули 17)

Суміш 4-хлор-2-(метилтіо)піримідину (102,6 г, 0,639 моль), 3-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегіду (100,0 г, 0,581 моль), карбонату калію (160,5 г, 1,162 моль) і диметилформаміду (700,0 мл) перемішували за температури 40–50 °С протягом 2 годин. Очищену воду (1,6 л) повільно додавали до реакційної суміші, яку потім перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Отриману тверду речовину фільтрували й потім сушили у вакуумі, отримуючи 154,0 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 81,4 %)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,10 (с, 1Н), 9,20 (с, 1Н), 8,65 (д, 1Н), 7,84–7,86 (м, 2Н), 7,67–7,71 (м, 3Н), 2,65 (с, 3Н)

Приклад 6. Отримання 1-(2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегіду (сполука формули 16)

До розчину 1-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегіду (3,0 г, 10,1 ммоль) додавали 35 % розчин перекису водню (3,4 г, 30,3 ммоль) та тетрагідрат молібдату амонію (0,4 г, 0,3 ммоль) у етанолі (21,0 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, потім екстрагували дихлорметаном (30,0 мл) і очищеною водою (30,0 мл). Відокремлений органічний шар промивали 10 % розчином сульфату натрію (21,0 мл) та очищеною водою, а потім концентрували за умов зниженого тиску. Отриманий залишок кристалізували додаванням до нього ізопропілового спирту. Отриману тверду речовину фільтрували й потім сушили у вакуумі, отримуючи 2,8 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 84,3 %)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,12 (с, 1Н), 9,30 (с, 1Н), 9,00 (д, 1Н), 8,27 (д, 2Н), 7,87–7,93 (м, 2Н), 7,48–7,54 (м, 3Н), 3,44 (с, 3Н)

Приклад 7. Отримання 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегіду (сполука формули 7)

Суміш 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну (3,2 г, 0,009 моль), диметилформаміду (22,4 мл), карбонату калію (2,4 г, 0,017 моль) та 3-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегіду (1,7 г, 0,010 моль) перемішували за температури 40–50 °С протягом 12 годин. До реакційної суміші додавали очищену воду (32,0 мл). Отриману тверду речовину фільтрували й потім сушили у вакуумі, отримуючи 4,3 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 98,0 %)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,94 (с, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 6,96 (д, 1Н), 6,83 (с, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,73–3,75 (т, 4Н), 3,06–3,09 (т, 4Н)

Приклад 8. Отримання 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегіду (сполука формули 7)

Суміш N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)формаміду (0,4 г, 1,4 ммоль), тетрагідрофурану (2,6 мл), диметилацетаміду (1,8 мл) та трет-бутоксиду натрію (0,2 г, 2,0 ммоль) перемішували за температури 10 °С протягом 2 годин. Після того як температуру реакційної суміші доводили до кімнатної температури, до неї додавали 1-(2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегід (0,5 г, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. 2 Н розчин NaOH (2,1 мл) повільно додавали до реакційної суміші, яку потім перемішували протягом 1 години. Отриману тверду речовину фільтрували й потім сушили у вакуумі, отримуючи 0,67 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 93,9 %)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,94 (с, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 6,96 (д, 1Н), 6,83 (с, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,73–3,75 (т, 4Н), 3,06–3,09 (т, 4Н)

Приклад 9. Отримання 4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1Н-піразол-1-іл)-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну (сполука формули 6)

До розчину 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегіду (160,0 г, 0,319 моль) додавали диметиламіну гідрохлорид (39,0 г, 0,479 моль) і триетиламін (161,4 г, 1,595 моль) у диметилформаміді (1,120 мл). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Триацетоксиборогідрид натрію (121,7 г, 0,574 моль) додавали до реакційної суміші, яку потім перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин. Очищену воду (2240 мл) додавали до реакційної суміші, яку потім перемішували протягом 1 години. Отриману тверду речовину фільтрували за умови зниженого тиску й потім сушили у вакуумі, отримуючи 164,0 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 96,9 %)

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

Приклад 10. Отримання комплексу N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1Н-піразол-1-

іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну з оловом (сполука 5)

Суміш 4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1Н-піразол-1-іл)-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну (10 г, 0,019 моль), дигідрату хлориду олова (21,3 г, 0,094 моль), етанолу (200,0 мл) та 35 % розчину соляної кислоти (13,1 мл, 0,151 моль) кип'ятили у ємності зі зворотним холодильником, перемішуючи, протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури 20–30 °С. Дихлорметан (100,0 мл) повільно додавали до реакційної суміші, яку потім перемішували протягом 2 годин. Отриману тверду речовину фільтрували за умови зниженого тиску й потім сушили у вакуумі, отримуючи 21,6 г зазначеної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,07 (шир., 1H), 10,01 (шир., 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)

Приклад 11. Отримання комплексу N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1Н-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну з оловом (сполука 5)

Суміш 4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1Н-піразол-1-іл)-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну (20 г, 0,038 моль), етанолу (400,0 мл), дихлорметану (200,0 мл) та 35 % розчину соляної кислоти (26,2 мл, 0,302 моль) перемішували протягом 30 хвилин. Дигідрат хлористого олова (42,5 г, 0,189 моль) додавали до реакційної суміші, яку потім кип'ятили у ємності зі зворотним холодильником, перемішуючи, протягом 2 годин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й продовжували перемішування протягом 2 годин. Отриману тверду речовину фільтрували за умови зниженого тиску й потім сушили у вакуумі, отримуючи 40,6 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід вмісту: 82,1 %)

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,07 (шир., 1H), 10,01 (шир., 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)

Приклад 12. Отримання N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1Н-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну (сполука 3)

Суміш комплексу N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1Н-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну з оловом (40,6 г), дихлорметану (200,0 мл) і 2 Н розчину NaOH (200,0 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 1 години й потім фільтрували. Після того як отриманий фільтрат залишали відстоювати, відокремлений органічний шар обробляли активованим вугіллям і потім концентрували за умови зниженого тиску. Етанол (100,0 мл) додавали до реакційної суміші, яку потім перемішували. Отриману тверду речовину фільтрували й потім сушили у вакуумі, отримуючи 14,2 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 75,2 %)

<sup>1</sup>H-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)

Приклад 13. Отримання 3-хлор-N-(5-((4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1Н-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)пропанаміду (сполука 2, X=Cl)

3-хлорпропіонілхлорид (0,16 г, 1,30 ммоль) додавали до суміші N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1Н-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну (0,5 г, 0,99 ммоль), бікарбонату натрію (0,25 г, 2,99 ммоль) та ацетонітрилу (5,0 мл). Реакційну суміш перемішували за температури 20–30 °С протягом 3 годин. Очищену воду (5,0 мл) додавали до реакційної суміші, яку перемішували протягом 1 години, а потім фільтрували за умови зниженого тиску. Отриману тверду речовину сушили у вакуумі, отримуючи 0,50 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 85,0 %)

<sup>1</sup>H-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)

Приклад 14. Отримання 3-бром-N-(5-((4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1Н-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)пропанаміду (сполука 2, X=Br)

3-бромпропіонілхлорид (0,13 г, 1,297 ммоль) повільно додавали до суміші N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1Н-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну (0,5 г, 0,998 ммоль), бікарбонату натрію (0,25 г, 3,00 ммоль) та ацетонітрилу (5,0 мл). Реакційну суміш перемішували за температури 20–30 °С протягом 3 годин. Очищену воду (5,0 мл) додавали до реакційної суміші, яку перемішували протягом 1 години, а потім фільтрували за умови зниженого тиску. Отриману тверду речовину сушили у вакуумі, отримуючи 0,52 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 81,9 %)

<sup>1</sup>H-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)

Приклад 15. Отримання N-(5-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іламіно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламід (сполука 1)

Суміш 3-бром-N-(5-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)пропанамід (10,0 г, 16,9 ммоль), ацетонітрилу (200,0 мл) та триетиламіну (17,1 г, 169,2 ммоль) кип'ятили у ємності зі зворотним холодильником, перемішуючи, протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури 20–30 °С і потім концентрували за умови зниженого тиску для видалення розчинника. До реакційної суміші додавали дихлорметан (100,0 мл) та очищену воду (100,0 мл), а потім перемішували. Відокремлений органічний шар концентрували за умови зниженого тиску й потім до нього додавали n-пропанол (200,0 мл) та кип'ятили в ємності зі зворотним холодильником, перемішуючи. Реакційну суміш повільно охолоджували до температури 20–30 °С і перемішували протягом 2 годин. Отриману тверду речовину фільтрували за умови зниженого тиску й потім сушили у вакуумі, отримуючи 8,0 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 85,0 %)

<sup>1</sup>H-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)

Приклад 16. Отримання N-(5-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іламіно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламід (сполука 1)

3-хлорпропіонілхлорид (0,3 г, 2,60 ммоль) додавали до суміші N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну (1,0 г, 1,99 ммоль), ацетонітрилу (20,0 мл) та бікарбонату натрію (0,5 г, 5,99 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури 20–30 °С протягом 2 годин. Триетиламін (2,0 г, 19,9 ммоль) додавали до реакційної суміші, яку потім кип'ятили у ємності зі зворотним холодильником, перемішуючи, протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури 20–30 °С і потім концентрували за умови зниженого тиску для видалення розчинника. До реакційної суміші додавали дихлорметан (15,0 мл) та очищену воду (10,0 мл), а потім перемішували. Відокремлений органічний шар концентрували за умови зниженого тиску й потім до нього додавали n-пропанол (20,0 мл) та кип'ятили в ємності зі зворотним холодильником, перемішуючи. Реакційну суміш повільно охолоджували до температури 20–30 °С і перемішували протягом 2 годин. Отриману тверду речовину фільтрували за умови зниженого тиску й потім сушили у вакуумі, отримуючи 0,83 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 75,0 %)

<sup>1</sup>H-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)

Приклад 17. Отримання N-(5-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іламіно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламід (сполука 1)

3-хлорпропіонілхлорид (0,3 г, 2,60 ммоль) додавали до суміші N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну (1,0 г, 1,99 ммоль), тетрагідрофурану (17,0 мл), очищеної води (1,7 мл) та бікарбонату натрію (1,1 г, 5,99 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури 20–30 °С протягом 2 годин. Триетиламін (2,0 г, 19,9 ммоль) додавали до реакційної суміші, яку потім кип'ятили у ємності зі зворотним холодильником, перемішуючи, протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури 20–30 °С і потім концентрували за умови зниженого тиску для видалення розчинника. До реакційної суміші додавали дихлорметан (10,0 мл) та очищену воду (10,0 мл), а потім перемішували. Відокремлений органічний шар концентрували за умови зниженого тиску й потім до нього додавали n-пропанол (20,0 мл) та кип'ятили в ємності зі зворотним холодильником, перемішуючи. Реакційну суміш повільно охолоджували до температури 20–30 °С і перемішували протягом 2 годин. Отриману тверду речовину фільтрували за умови зниженого тиску й потім сушили у вакуумі, отримуючи 0,88 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 79,5 %)

<sup>1</sup>H-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)

Приклад 18. Отримання N-(5-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іламіно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламід (сполука 1)

3-хлорпропіонілхлорид (6,6 г, 0,052 моль) додавали до суміші N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну (20,0 г, 0,039 моль), метилетилкетону (160,0 мл) та бікарбонату натрію (10,1 г, 0,120 моль). Реакційну суміш перемішували за температури 20–30 °С протягом 2 годин. До реакційної

суміші додавали дихлорметан (10,0 мл) та очищену воду (10,0 мл), а потім перемішували. Відокремлений органічний шар концентрували за умови зниженого тиску, після чого додавали метилетилкетон (300,0 мл) і триетиламін (40,4 г, 0,400 моль) з подальшим кип'ятінням у ємності зі зворотним холодильником, перемішуючи, протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури 0–5 °С і перемішували протягом 2 годин. Отриману тверду речовину фільтрували за умови зниженого тиску й потім сушили у вакуумі, отримуючи 17,7 г зазначеної в заголовку сполуки. (Вихід: 79,9 %)

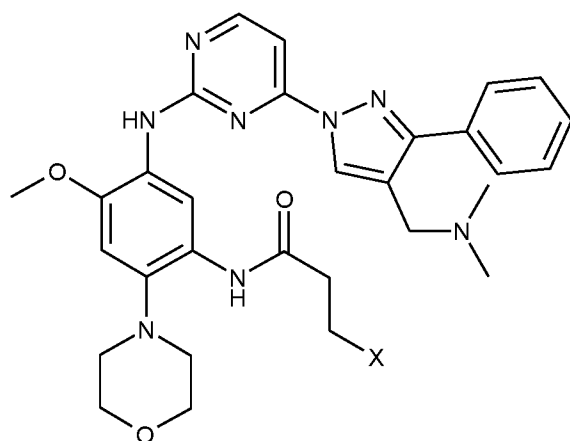
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,15 (с, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,53–8,55 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,04–8,06 (д, 2H), 7,47–7,50 (м, 2H), 7,34–7,36 (м, 1H), 7,34 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,71–6,78 (к, 1H), 6,43–6,44 (д, 1H), 5,84–5,85 (д, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (с, 4H), 3,46 (с, 1H), 2,86 (с, 4H), 2,21 (с,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

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

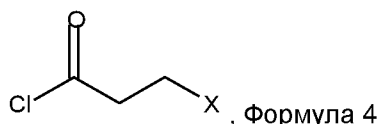
1. Спосіб отримання N-(5-((4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)аміно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламіді або його фармацевтично прийнятної солі, причому спосіб включає:

(а) реакцію N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну зі сполукою формули 4 для отримання сполуки формули 2; і

(б) реакцію сполуки формули 2 з основою з отриманням N-(5-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іламіно)-4-метокси-2-морфолінофеніл)акриламіді:



, Формула 2



, Формула 4

де X - галоген.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що реакція на етапі (а) відбувається в присутності однієї або більше основ, вибраних із групи, що складається з трет-бутоксиду калію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідроксиду літію, гідриду натрію, карбонату натрію, бікарбонату натрію, карбонату калію, фосфату калію, фосфату натрію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену, піридину, триетиламіну, діізопропіламіну та діізопропілетиламіну.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що реакція на етапі (а) відбувається у присутності розчинника, вибраного із групи, що складається з ацетонітрилу, метилетилкетону, ацетону, метилізобутилкетону, дихлорметану, дихлоретану, диметилформаміді, диметилацетаміді, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирту, толуолу, етилацетату, ізопропілацетату, діетилового етеру, води та їхньої суміші.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що розчинник вибирають із групи, що складається з ацетонітрилу, тетрагідрофурану, метилетилкетону, ацетону, дихлорметану, води та їхньої суміші.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що основа, що використовується в реакції на етапі (б), є однією або кількома основами, вибраними з групи, що складається з трет-бутоксиду калію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідроксиду літію, гідриду натрію, карбонату натрію, бікарбонату натрію, карбонату калію, фосфату калію, фосфату натрію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену, піридину, триетиламіну, діізопропіламіну та діізопропілетиламіну.

6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що основою є однією або більше основами, вибраними із групи, що складається з гідроксиду натрію, триетиламіну та діізопропіламіну.

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що реакція на етапі (b) відбувається в присутності розчинника, вибраного з групи, що складається з ацетонітрилу, метилетилкетону, ацетону, метилізобутилкетону, дихлорметану, дихлоретану, диметилформаміду, диметилацетаміду, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирту, толуолу, етилацетату, ізопропілацетату, діетилового етеру, води та їхньої суміші.

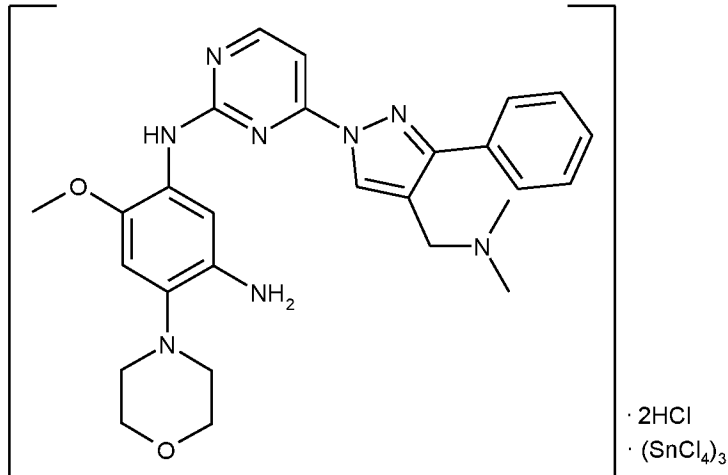
8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що розчинник вибирають із групи, що складається з ацетонітрилу, тетрагідрофурану, метилетилкетону, ацетону, дихлорметану, води та їх суміші.

9. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що етап (a) та етап (b) здійснюються в межах багатостадійної реакції в одній реакційній ємності.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діамін на етапі (a) отримують з використанням способу, що включає:

(i) реакцію 4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну з хлоридом олова в присутності соляної кислоти з отриманням комплексу за формулою 5 та

(ii) реакцію комплексу за формулою 5 з основою з отриманням N1-(4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)піримідин-2-іл)-6-метокси-4-морфолінобензол-1,3-діаміну:



Формула 5.

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що реакцію на етапі (i) проводять у присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з води, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>спирту, дихлорметану, тетрагідрофурану, ацетонітрилу та етилацетату.

12. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що основа, що використовується на етапі (ii), є однією або більше основами, вибраними з групи, що складається з гідроксиду натрію, гідроксиду калію, карбонату натрію, бікарбонату натрію, карбонату калію, фосфату калію та фосфату натрію.

13. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що 4-(4-((диметиламіно)метил)-3-феніл-1H-піразол-1-іл)-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-амін отримують шляхом реакції 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду з диметиламіном або його сіллю.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять у присутності одного або більше відновних агентів, вибраних із групи, що складається з триацетоксиборогідриду натрію, ціаноборогідриду натрію та борогідриду натрію.

15. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід отримують шляхом реакції 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-аміну з 3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегідом.

16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що 4-хлор-N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)піримідин-2-амін отримують шляхом реакції N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)формаміду з 4-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідинном.

17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)формамід отримують шляхом формілування 2-метокси-4-морфоліно-5-нітроаніліну.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що формулювання проводять з використанням суміші оцтової та мурашиної кислот.

19. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що 4-хлор-2-(метилсульфоніл)піримідин отримують шляхом окислення 4-хлор-2-(метилтіо)піримідину.

5 20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що окислення здійснюється з використанням одного або більше окисників, вибраних з групи, що складається з перманганату калію, хромової кислоти, кисню, перекису водню та 3-хлорпербензойної кислоти.

21. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що 1-(2-((2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)аміно)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід отримують шляхом реакції N-(2-метокси-4-морфоліно-5-нітрофеніл)формаміду з 1-(2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегідом.

22. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять у присутності однієї або більше основ, вибраних із групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксиду натрію, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксиду калію, карбонату натрію, карбонату калію та фосфату калію.

15 23. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять у присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з диметилформаміду, диметилацетаміду, дихлорметану, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану, гексаметилфосфораміду, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирту, діетилового етеру, етилацетату, ацетонітрилу та ацетону.

24. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що 1-(2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід отримують шляхом реакції 1-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду з окисником.

25. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що окисник є однією або більше речовиною, вибраною з групи, що складається з перманганату калію, хромової кислоти, кисню, перекису водню та 3-хлорпербензойної кислоти.

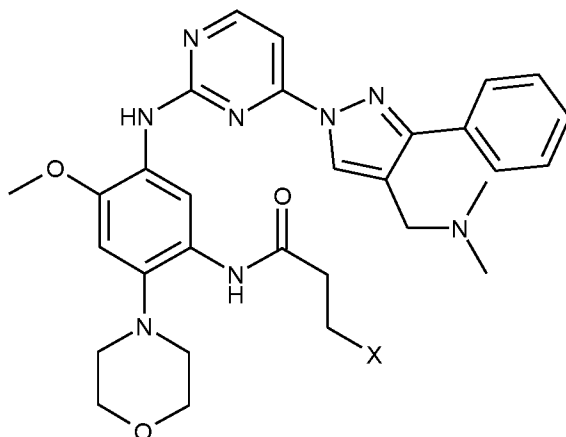
25 26. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що реакція проводиться у присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирту, тетрахлориду вуглецю, хлороформу, дихлорметану, ацетону, метилетилкетону, метилізобутилкетону, циклогексанону, пентану, гексану, гептану, октану, нонану, декану, ундекану, додекану, циклогексану, петролейного етеру, гасу, толуолу, ксилолу, мезитилену та бензолу.

30 27. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що 1-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід отримують шляхом реакції 4-хлор-2-(метилтіо)піримідину з 3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегідом.

28. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що реакція відбувається в присутності однієї або більше основ, вибраних із групи, що складається з трет-бутоксиду калію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідриду натрію, карбонату натрію, карбонату калію, фосфату калію, фосфату натрію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ену, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену, піридину, триетиламіну, діізопропіламіну та діізопропілетиламіну.

35 29. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що реакція відбувається в присутності одного або більше розчинників, вибраних із групи, що складається з дихлорметану, дихлоретану, диметилформаміду, диметилацетаміду, диметилсульфоксиду, тетрагідрофурану, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>спирту, етилацетату, ацетону, метилетилкетону, ацетонітрилу й толуолу.

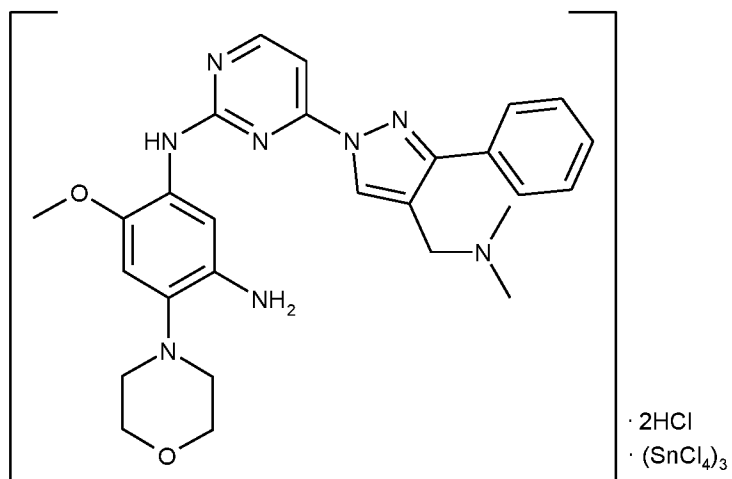
30. Сполука формули 2 або її сіль:



, Формула 2

45 де X - галоген.

31. Комплекс за формулою 5:



Формула 5.

32. 1-(2-(Метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід.  
33. 1-(2-(Метилтіо)піримідин-4-іл)-3-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід.