



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3658552 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

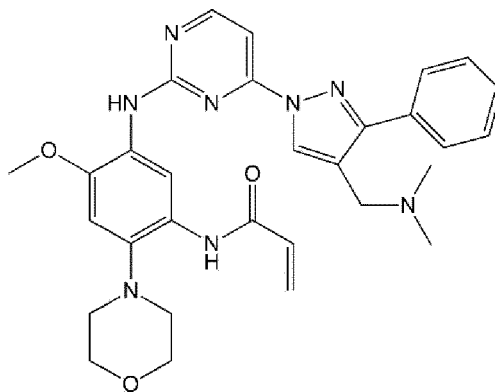
Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.13
(86)	European Application Nr.	18837360.9
(86)	European Filing Date	2018.07.25
(87)	The European Application's Publication Date	2020.06.03
(30)	Priority	2017.07.28, KR, 20170096212
(84)	Designated Contracting States:	AL; AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT; LI; LT; LU; LV; MC; MK; MT; NL; NO; PL; PT; RO; RS; SE; SI; SK; SM; TR
	Designated Extension States:	BA; ME
	Designated Validation States:	KH; MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Yuhan Corporation, 74 Noryangjin-ro Dongjak-gu, Seoul 06927, Sør-Korea
(72)	Inventor	OH, Sang-Ho, 967-2004 6 Gosan-ro 539beon-gil, Gunpo-si Gyeonggi-do 15821, Sør-Korea KHOO, Ja-Heouk, 725-204 119 Gwangjeong-ro, Gunpo-si Gyeonggi-do 15825, Sør-Korea LIM, Jong-Chul, 3104-901 26 Dongbaek 4-ro Giheung-gu, Yongin-si Gyeonggi-do 17007, Sør-Korea LEE, Seong-Ran, 326-902 132 Cheongmyeong-ro Yeongtong-gu, Suwon-si Gyeonggi-do 16707, Sør-Korea JU, Hyun, 403-802 55 Dongtansunhwan-daero 26-gil, Hwaseong-si Gyeonggi-do 18466, Sør-Korea SHIN, Woo-Seob, 542-802 12 Maeyeong-ro 310beon-gil Yeongtong-gu, Suwon-si Gyeonggi-do 16697, Sør-Korea PARK, Dae-Gyu, 645-1104 27 Maeyeong-ro 310beon-gil Yeongtong-gu, Suwon-si Gyeonggi-do 16699, Sør-Korea PARK, Su-Min, 108-401 64 Gagyeong-ro Heungdeok-gu, Cheongju-si Chungcheongbuk-do 28408, Sør-Korea HWANG, Yoon-Ah, 4009-602 156 Gwanggyomaeul-ro Yeongtong-gu, Suwon-si Gyeonggi-do 16510, Sør-Korea
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge
(54)	Title	PROCESS FOR PREPARING N-(5-((4-(4-((DIMETHYLAMINO)METHYL)-3-PHENYL-1H-PYRAZOL-1-YL)PYRIMIDIN-2-YL)AMINO)-4-METHOXY-2-MORPHOLINOPHENYL)ACRYLAMIDE BY REACTING THE CORRESPONDING AMINE WITH A 3-HALO-PROPIONYL CHLORIDE
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/060295, WO-A1-2013/014448, US-A1- 2016 102 076, US-A1- 2010 029 610, CN-A- 104 788 427

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

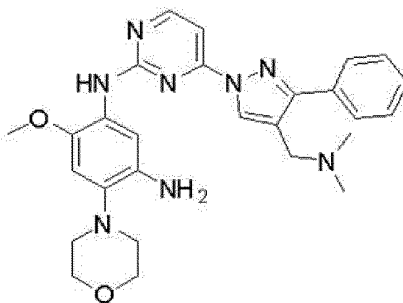
1. Fremgangsmåte ved fremstilling av N-(5-((4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metoksy-2-morfolinofenyl)-akrylamid:



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvilken fremgangsmåte omfatter å

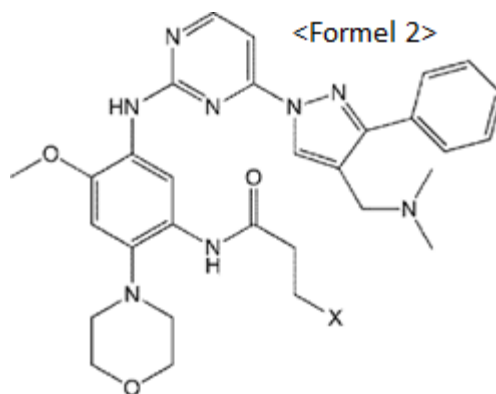
(a) omsette N1-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoksy-4-morfolinobenzen-1,3-diamin:



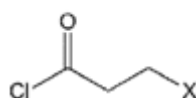
10 med en forbindelse med formel 4 for å erholde en forbindelse med formel 2; og

(b) omsette forbindelsen med formel 2 med en base for å erholde N-(5-((4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid:

2



<Formel 4>



hvor X er halogen.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1:

- 5 (i) hvor omsetningen i trinn (a) utføres i nærvær av én eller flere baser valgt fra gruppen bestående av kalium-tert-butoksid, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, litiumhydroksid, natriumhydrid, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, kaliumfosfat, natriumfosfat, 1,8-
- 10 diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en, pyridin, trietylamin, diisopropylamin og diisopropyletylamin; eller
- (ii) hvor omsetningen i trinn (a) utføres i nærvær av et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av acetonitril, metyletylketon, aceton, metylisobutylketon, diklormetan, diklorethan, dimetylformamid,
- 15 dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, C₁~C₅-alkohol, toluen, etylacetat, isopropylacetat, dietyleter, vann og en blanding derav, valgfritt hvor løsningsmidlet er valgt fra gruppen bestående av acetonitril, tetrahydrofuran, metyletylketon, aceton, diklormetan, vann og en blanding derav; eller
- 20 (iii) hvor basen brukt i trinn (b) er én eller flere valgt fra gruppen bestående av kalium-tert-butoksid, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, litiumhydroksid, natriumhydrid, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, kaliumfosfat, natriumfosfat, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-

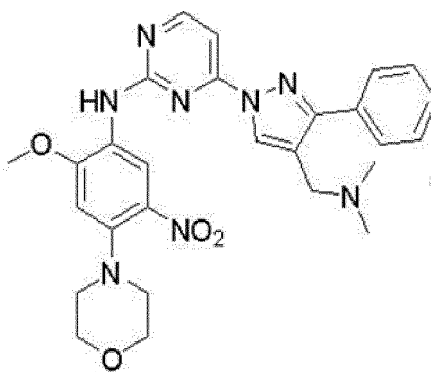
diazabicyklo[2.2.2]oktan, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en, pyridin, trietylamin, diisopropylamin og diisopropyletylamin, valgfritt hvor basen er én eller flere valgt fra gruppen bestående av natriumhydroksid, trietylamin og diisopropylamin; eller

- 5 (iv) hvor omsetningen i trinn (b) utføres i nærvær av et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av acetonitril, metyletylketon, aceton, metylisobutylketon, diklormetan, dikloretan, dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, C₁~C₅-alkohol, toluen, etylacetat, isopropylacetat, dietyleter, vann og en blanding derav, valgfritt
10 hvor løsningsmidlet er valgt fra gruppen bestående av acetonitril, tetrahydrofuran, metyletylketon, aceton, diklormetan, vann og en blanding derav; eller

(v) hvor trinn (a) og trinn (b) utføres i en én-pott-reaksjon.

3. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor nevnte
15 N1-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoksy-4-morfolinobenzen-1,3-diamin i trinn (a) erholdes ved en fremgangsmåte som omfatter å

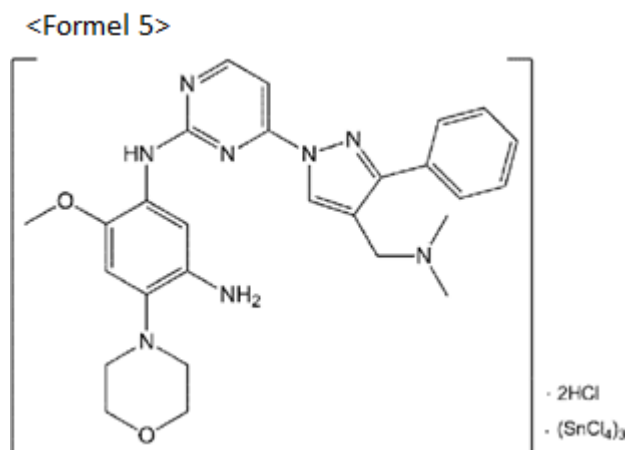
- (i) omsette 4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)pyrimidin-2-amin:



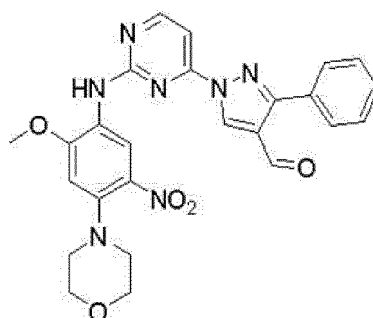
20

med tinnklorid i nærvær av saltsyre for å erholde et kompleks med formel 5 og

- (ii) omsette komplekset med formel 5 med en base for å erholde N1-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-metoksy-4-morfolinobenzen-1,3-diamin:



4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor omsetningen i trinn (i) utføres i nærvær av ett eller flere løsningsmidler valgt fra gruppen bestående av vann, C₁~C₁₀-alkohol, diklormetan, tetrahydrofuran, acetonitril og etylacetat.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor basen brukt i trinn (ii) er én eller flere valgt fra gruppen bestående av natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, kaliumfosfat og natriumfosfat.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor nevnte 4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)pyrimidin-2-amin 10 erholdes ved å omsette 1-(2-((2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)amino)-pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd:

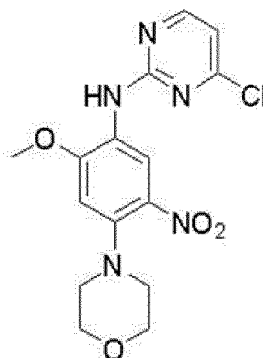


med dimetylammin eller et salt derav.

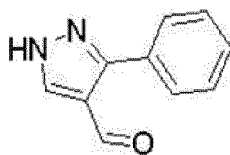
7. Fremgangsmåte ifølge krav 6:

(i) hvor omsetningen utføres i nærvær av ett eller flere reduksjonsmidler valgt fra gruppen bestående av natriumtriacetoksyborhydrid, natriumcyanoborhydrid og natriumborhydrid; eller

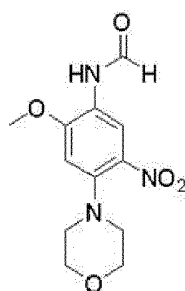
5 (ii) hvor nevnte 1-(2-((2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd erholdes ved å omsette 4-klor-N-(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)pyrimidin-2-amin:



med 3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd:

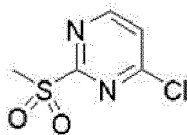


10 8. Fremgangsmåte ifølge krav 7(ii), hvor nevnte 4-klor-N-(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)pyrimidin-2-amin erholdes ved å omsette N-(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)formamid:



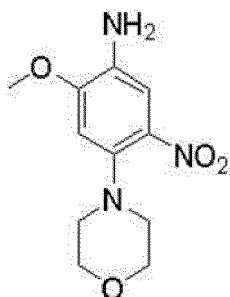
med 4-klor-2-(metylsulfonyl)pyrimidin:

6



valgfritt:

- a. hvor nevnte N-(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)formamid erholdes ved å utføre en formylering av 2-metoksy-4-morfolino-5-nitroanilin:



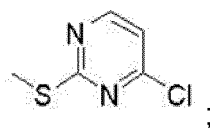
5

eller

- b. hvor nevnte N-(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)formamid erholdes ved å utføre en formylering av 2-metoksy-4-morfolino-5-nitroanilin, og hvor nevnte formylering utføres med en blanding av eddiksyre og maursyre; eller

10

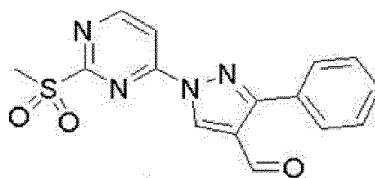
- c. hvor nevnte 4-klor-2-(metylsulfonyl)pyrimidin erholdes ved å utføre en oksidasjon av 4-klor-2-(metyltio)pyrimidin:



eller

- 15 d. hvor nevnte 4-klor-2-(metylsulfonyl)pyrimidin erholdes ved å utføre en oksidasjon av 4-klor-2-(metyltio)pyrimidin, og hvor nevnte oksidasjon utføres med ett eller flere oksidasjonsmidler valgt fra gruppen bestående av kaliumpermanganat, kromsyre, oksygen, hydrogenperoksid og 3-klorperbenzosyre.

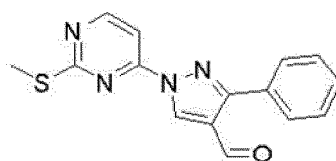
9. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor nevnte 1-(2-((2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd erholdes ved å omsette N-(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)formamid med 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd:



5

valgfritt:

- a. hvor omsetningen utføres i nærvær av én eller flere baser valgt fra gruppen bestående av natrium- $C_1 \sim C_6$ -alkoksid, kalium- $C_1 \sim C_6$ -alkoksid, natriumkarbonat, kaliumkarbonat og kaliumfosfat; eller
- 10 b. hvor omsetningen utføres i nærvær av ett eller flere løsningsmidler valgt fra gruppen bestående av dimetylformamid, dimetylacetamid, diklormetan, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, heksametylfosforamid, $C_1 \sim C_5$ -alkohol, dietyleter, etylacetat, acetonitril og aceton; eller
- 15 c. hvor nevnte 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd erholdes ved å omsette 1-(2-(metyltio)pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd:

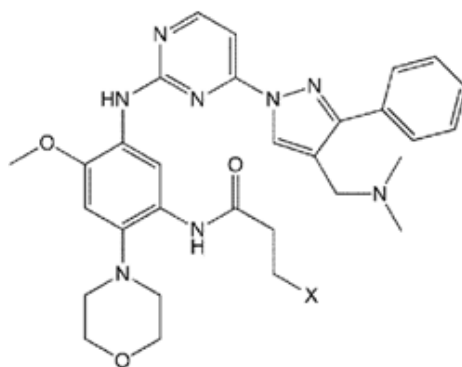


med et oksidasjonsmiddel.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor nevnte 1-(2-((2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd erholdes ved å omsette N-(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)formamid med 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd, og hvor nevnte 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd erholdes ved å omsette 1-(2-(metyltio)pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd med et
- 25 oksidasjonsmiddel:

- (i) hvor nevnte oksidasjonsmiddel er én eller flere valgt fra gruppen bestående av kaliumpermanganat, kromsyre, oksygen, hydrogenperoksid og 3-klorperbenzoesyre; eller
- 5 (ii) hvor omsetningen utføres i nærvær av ett eller flere løsningsmidler valgt fra gruppen bestående av C₁~C₅-alkohol, karbontetraklorid, kloroform, diklormetan, aceton, metyletylketon, metylisobutylketon, cykloheksanon, pentan, heksan, heptan, oktan, nonan, decan, undecan, dodecan, cykloheksan, petroleumeter, parafin, toluen, xylen, mesitylen og benzen; eller
- 10 (iii) hvor nevnte 1-(2-(metyltio)pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd erholdes ved å omsette 4-klor-2-(metyltio)pyrimidin med 3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd.
11. Fremgangsmåte ifølge krav 10(iii):
- 15 (i) hvor omsetningen utføres i nærvær av én eller flere baser valgt fra gruppen bestående av kalium-tert-butoksid, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumhydrid, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, kaliumfosfat, natriumfosfat, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en, pyridin, trietylamin, diisopropylamin og diisopropyletylamin; eller
- 20 (ii) hvor omsetningen utføres i nærvær av ett eller flere løsningsmidler valgt fra gruppen bestående av diklormetan, dikloretan, dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, C₁~C₅-alkohol, etylacetat, aceton, metyletylketon, acetonitril og toluen.
12. Forbindelse med formel 2 eller et salt derav:

<Formel 2>



hvor X er halogen.