



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3658553 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 295/155 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.09.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.06.15
(86)	European Application Nr.	18838173.5
(86)	European Filing Date	2018.07.25
(87)	The European Application's Publication Date	2020.06.03
(30)	Priority	2017.07.28, KR, 20170096220
(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, 967-20046 Gosan-ro 539beon-gil, Gunpo-si Gyeonggi-do 15821, Sør-Korea KHOO, Ja-Heouk, 725-204119 Gwangjeong-ro, Gunpo-si Gyeonggi-do 15825, Sør-Korea LIM, Jong-Chul, 3104-90126 Dongbaek 4-ro Giheung-gu, Yongin-si Gyeonggi-do 17007, Sør-Korea LEE, Doo-Byung, 203-40166 Yonggu-daero 2771beon-gil Suji-gu, Yongin-si Gyeonggi-do 16865, Sør-Korea LEE, Jung-Ae, 209-802435 Olympic-ro Songpa-gu, Seoul 05507, Sør-Korea LEE, Jun-Sup, 1001-180224 Heungdeokjungang-ro 105beon-gil Giheung-gu, Yongin-si Gyeonggi-do 16951, Sør-Korea JU, Hyun, 403-80255 Dongtansunhwan-daero 26-gil, Hwaseong-si Gyeonggi-do 18466, Sør-Korea SHIN, Woo-Seob, 542-80212 Maeyeong-ro 310beon-gil Yeongtong-gu, Suwon-si Gyeonggi-do 16697, Sør-Korea JEON, Sang-Seol, 12-19 Yeongtong-ro 241beon-gil Yeongtong-gu, Suwon-si Gyeonggi-do 16679, Sør-Korea
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	INTERMEDIATES USEFUL FOR THE SYNTHESIS OF AMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARING THE SAME, AND PROCESS FOR PREPARING AMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES USING THE SAME
(56)	References Cited:	CN-A-104 788 427, WO-A2-2016/060443, KR-A-20130 006 417, US-A1-2016 102 076, WO-A1-2017/027768, WO-A1-2016/173438

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 for fremstilling av N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvilken fremgangsmåte omfatter å
 - 5 (a) omsette N-(5-(4-(4-formyl-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid med dimetylammin eller et syreaddisjonssalt derav i nærvær av et reduksjonsmiddel og en base for å danne N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid; og
 - 10 (b) isolere nevnte N-(5-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino)-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid fra reaksjonsblandingen fra trinn (a).
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1:
 - (i) hvor reduksjonsmidlet er ett eller flere valgt fra gruppen bestående av
 - 15 natriumtriacetoksyborhydrid, natriumcyanoborhydrid og natriumborhydrid; eller
 - (ii) hvor reduksjonsmidlet brukes i et forhold i området fra 1 til 5 ekvivalent(er) per 1 ekvivalent N-(5-(4-(4-formyl-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid; eller
 - (iii) hvor basen er ett eller flere valgt fra gruppen bestående av
 - 20 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; eller
 - (iv) hvor omsetningen i trinn (a) utføres i ett eller flere løsemidler valgt fra gruppen bestående av dimetylacetamid, dimetylformamid, diklormetan,
 - 25 tetrahydrofuran, acetonitril og etylacetat; eller
 - (v) hvor isolasjonstrinnet (b) utføres ved krystallisasjon ved tilsetning av et antiløsemiddel til reaksjonsblandingen fra trinn (a), valgfritt hvor antiløsemidlet er C₁-C₅-alkohol, vann eller en blanding derav.

3. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvor nevnte N-(5-(4-(4-formyl-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid erholdes ved å omsette N-(5-formamido-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid med 1-(2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3:

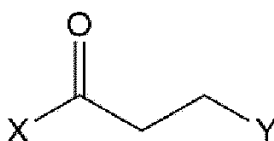
a. hvor omsetningen utføres i nærvær av én eller flere base(r) valgt fra gruppen bestående av natriumhydrid, natrium-C₁-C₆-alkoksid, kalium-C₁-C₆-alkoksid, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, litiumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumbikarbonat, kaliumfosfat, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en, pyridin, dimetylaminopyridin og trietylamin; eller

b. hvor nevnte N-(5-formamido-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid erholdes ved en fremgangsmåte som omfatter å

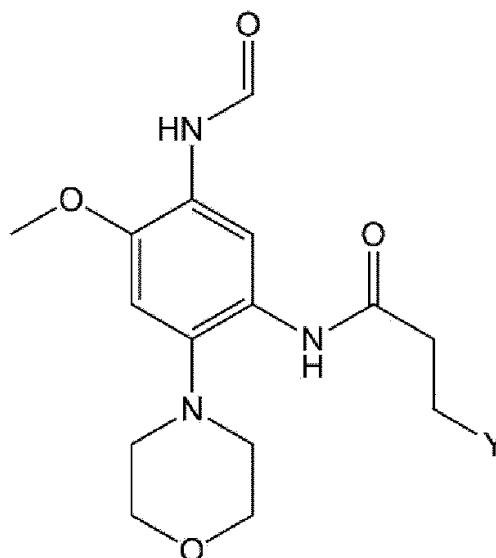
(i) omsette N-(5-amino-2-metoksy-4-morfolinofenyl)formamid med en forbindelse med formel 14 for å danne en forbindelse med formel 5; og

(ii) omsette forbindelsen med formel 5 med en base for å erholde N-(5-formamido-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid:

<Formel 14>



<Formel 5>



hvor X og Y er, uavhengig av hverandre, halogen.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4b:

(i) hvor trinn (i) og trinn (ii) utføres i en omsetning i én beholder uten å isolere
5 forbindelsen med formel 5; eller

(ii) hvor omsetningen i trinn (i) utføres i nærvær av én eller flere base(r) valgt fra gruppen bestående av kalium-tert-butoksid, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumhydrid, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, kaliumfosfat, natriumfosfat, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan,
10 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en, pyridin, trietylamin, diisopropylamin og diisopropyletylamin; eller

(iii) hvor basen brukt i trinn (ii) 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,
15 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en, pyridin, trietylamin, diisopropylamin og diisopropyletylamin.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 4b, hvor nevnte N-(5-amino-2-metoksy-4-morfolinofenyl)formamid erholdes ved å utføre en reduksjon av N-(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)formamid.
20

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6:

(i) hvor reduksjonen utføres med et reduksjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av maursyre og ammoniumformiat; eller

(ii) hvor reduksjonen utføres i nærvær av en katalysator valgt fra gruppen bestående av palladium, palladium/karbon, sink, kobber, magnesium og platin.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor nevnte N-(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)formamid erholdes ved å gjennomføre en formylering av 2-metoksy-4-morfolino-5-nitroanilin, valgfritt hvor formyleringen utføres med en blanding av eddiksyre og maursyre.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 3, 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 9:

(i) hvor oksidasjonsmidlet er ett eller flere valgt fra gruppen bestående av kaliumpermanganat, kromsyre, oksygen, hydrogenperoksid og 3-klorperbenzoesyre; eller

(ii) hvor omsetningen utføres i nærvær av ett eller flere løsemidler valgt fra gruppen bestående av C₁-C₅-alkohol, karbontetraklorid, kloroform, diklormetan, aceton, metyletylketon, metylisobutylketon, cykloheksanon, pentan, heksan, heptan, oktan, nonan, dekan, undekan, dodekan, cykloheksan, petroleumeter, parafin, toluen, xylen, mesitylen og benzen.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor nevnte 1-(2-(metyltio)pyrimidin-4-yl)-3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd erholdes ved omsette 4-klor-2-(metyltio)pyrimidin med 3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd, valgfritt:

(i) hvor omsetningen utføres i nærvær av én eller flere base(r) 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

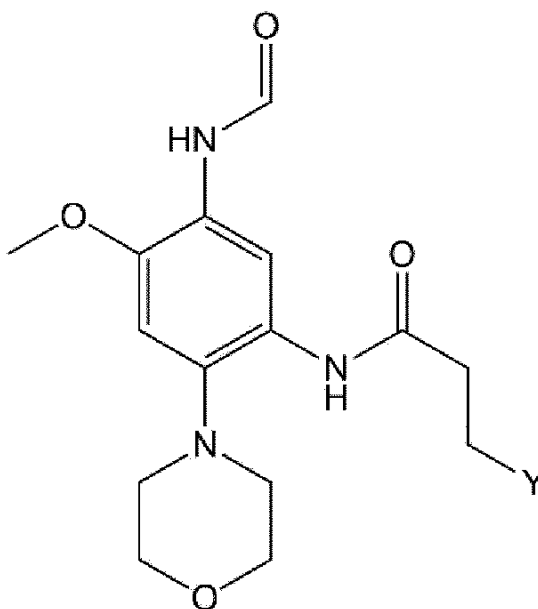
(ii) hvor omsetningen utføres i nærvær av ett eller flere løsemidler valgt fra gruppen bestående av diklormetan, diklorethan, dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, C₁-C₅-alkohol, etylacetat, aceton, metyletylketon, acetonitril og toluen.

5 12. N-(5-(4-(4-formyl-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid.

13. N-(5-formamido-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid.

14. Forbindelse med formel 5 eller et salt derav:

<Formel 5>



10 hvor Y er halogen.

15. N-(5-amino-2-metoksy-4-morfolinofenyl)formamid.