



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 213/54 (2006.01)
C07D 239/24 (2006.01)
C07D 233/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007106105/04, 20.02.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.02.2007

(45) Опубликовано: 20.07.2008 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2125992 C1, 10.02.1999. US 2003/0069425 A1, 10.04.2003. WO 2004/074502 A3, 02.09.2004. EP 812832 A1, 17.12.1997. MYLARI BANAVARA L. et al. "Sorbitol dehydrogenase inhibitors (SDIs): a new potent, enantiomeric SDI, 4-[2-1R-hydroxyethyl]-pyrimidin-4-yl]-piperazine-1-sulfonic acid dimethylamide "Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44(17), (см. прод.)

Адрес для переписки:
119421, Москва, Ленинский пр-кт, 99, кв.226,
пат.пов. Ю.И. Копырину

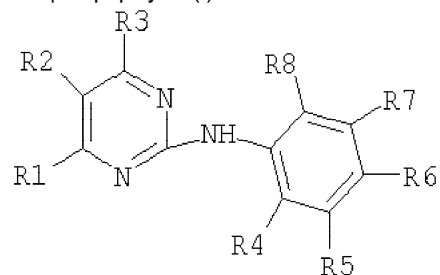
(72) Автор(ы):
Копырин Юрий Иосифович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Копырин Юрий Иосифович (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-АНИЛИНОПИРИМИДИНОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Изобретение относится к новому способу получения производных N-фенил-2-пиримидинамина (2-анилинопиримидина) общей формулы (I), которые обладают широким спектром биологического действия и в основном могут быть использованы для лечения различных видов опухолей, лейкемии, церебральной ишемии, сосудистого стеноза и других заболеваний. В общей формуле (I)

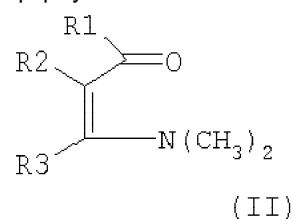


(I)

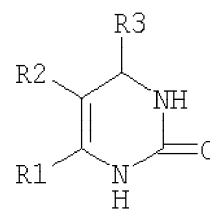
где R₁ означает связанный атомом углерода пиридил или его оксид, который может быть замещен низшим алкилом или алкокси, каждый из R₂ и R₃ независимо означает водород, разветвленный или неразветвленный низший

алкил, фенил, незамещенный или замещенный галоидом, R₄ - водород, неразветвленный или разветвленный низший алкил, R₅ - водород, низший алкил, возможно замещенный атомами галогена. Другие значения радикалов указаны в формуле изобретения. Способ включает следующие стадии:

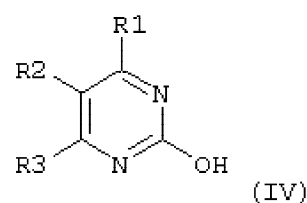
A) взаимодействие мочевины в основной среде с N,N-диалкиламино-1-(3-пиридил)-2-пропен-1-оном формулы II



(II)



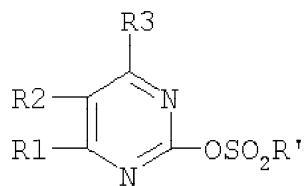
(III)



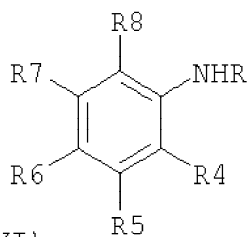
(IV)

с получением соответствующего дигидропиримидинона общей формулы (III); Б) окисление соединения (III) протонным окислителем с получением соответствующего гидроксипиримидина формулы IV;

В) активацию в полученном соединении IV гидроксигруппы, например, обработкой сульфогалогенидом $R'SO_2Hal$ или ангидридом $R'(SO_2)_2O$ с получением соединения формулы V



(V)



(VI)

где R' означает арил или низший алкил;

Г) взаимодействие полученного соединения V с соответствующим ароматическим аминсоединением формулы VI с получением соединения формулы I и последующим возможным превращением полученных соединений в другие соединения, соответствующие общей формуле I. Способ позволяет исключить использование токсичных соединений и упростить процесс. 2 н. и 11 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

2695-2700 (реакция(9)). MYLARI BANAVARA L. et al. "Sorbitol dehydrogenase inhibitors (SDIs): a new potent, enantiomeric SDI, 4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-piperazine-1-sulfonic acid dimethylamide" *Journal of Medicinal Chemistry* (2001), 44(17), 2695-2700 (реакция(9)).



(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01)*C07D 409/14* (2006.01)*C07D 213/54* (2006.01)*C07D 239/24* (2006.01)*C07D 233/02* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007106105/04, 20.02.2007**(24) Effective date for property rights: **20.02.2007**(45) Date of publication: **20.07.2008 Bull. 20**

Mail address:

**119421, Moskva, Leninskij pr-kt, 99, kv.226,
pat.pov. Ju.I. Kopyrinu**

(72) Inventor(s):

Kopyrin Jurij Iosifovich (RU)

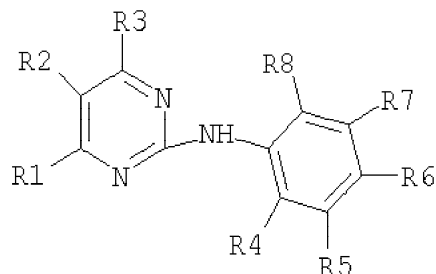
(73) Proprietor(s):

Kopyrin Jurij Iosifovich (RU)(54) **METHOD OF OBTAINING 2-ANILINOPYRIMIDINES OR THEIR SALTS (OPTIONS)**

(57) Abstract:

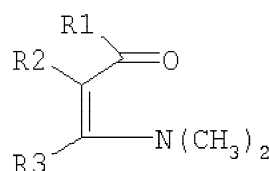
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention pertains to a new method of obtaining derivatives of N-phenyl-2-pyrimidineamine (2-anilinopyrimidine) with general formula (I), which have a wide spectrum of biological effects and can be used mainly, for treating various types of tumours, leucaemia, cerebral ischemia, vascular stenosis and other diseases. In general formula (I)



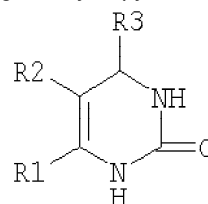
(I)

represents a pyridyl or its oxide bonded to a carbon atom, which can be substituted with a low alkyl or alkoxy, each of R_2 and R_3 independently represents hydrogen, branched or unbranched low alkyl, phenyl, unsubstituted or substituted with a haloid, R_4 represents hydrogen, unbranched or branched low alkyl, R_5 represents hydrogen, low alkyl, possibly substituted with halogen atoms. Other representations of radical are given in the formula of invention. The method involves the following stages: A) reaction of urea, mainly in a basic medium with N,N-dialkylamino-1-(3-pyridyl)-2-propene-1-ono with general formula II:



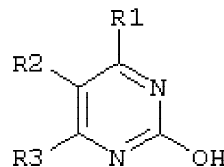
(II)

corresponding dihydropyrimidinone with general formula (III) B) oxidation of



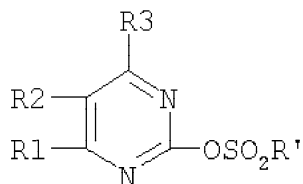
(III)

compound (III) by proton oxidation, with obtaining of the corresponding hydroxypyrimidine with formula IV



(IV)

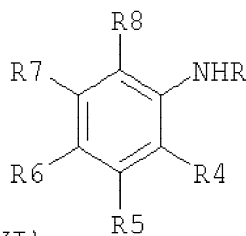
activation of the hydroxy group in the obtained compound IV, for example, treatment using sulphohalide $R'SC_2Hal$ or anhydride $R'(SO_2)_2O$, with obtaining of a compound with general formula V



(V)

represents aryl of low alkyl, D) reaction of the obtained compound V with the corresponding aromatic amino compound with formula VI

, where R'



(VI)

compound with formula (I) and subsequent possible conversion of the obtained compounds to other compounds with general formula (I).

EFFECT: method allows for excluding use of toxic compounds and simplifies the process.

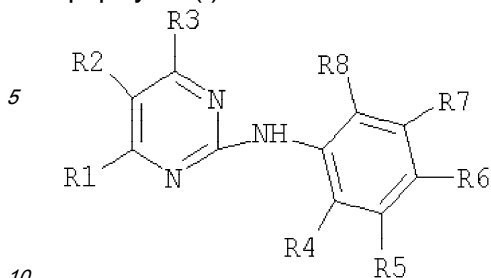
13 cl, 13 ex

, with obtaining of

R U 2 3 2 9 2 6 0 C 1

R U 2 3 2 9 2 6 0 C 1

Изобретение относится к новому способу получения 2-анилинопиримидинов общей формулы (I)



(I)

15 где R₁ означает связанный атомом углерода пиридил или его оксид, который может быть замещен низшим алкилом или алкокси, каждый из R₂ и R₃ независимо означает водород, разветвленный или неразветвленный низший алкил, фенил, незамещенный или замещенный галоидом, R₄ - водород, неразветвленный или разветвленный низший алкил, R₅ - водород, низший алкил, возможно замещенный атомами галогена, R₆ и R₈ - водород, низший алкокси, разветвленный или неразветвленный низший алкил, R₇ - низший алкил, низший алкокси, галоид-низший алкил, галоид-низший алкокси, нитро, карбокси, амина

20 или остаток формулы II -N(R₉)-C(=O)-R₁₀, -C(=O)-NR₉R₁₀, -CH₂-NR₉R₁₀, -OCH₂-NR₉R₁₀, NR₉SO₂-R₁₀, где R₉ - водород или R₉ и R₁₀ вместе с атомом азота образуют пиперидиногруппу, пиперазиногруппу, имеющую на втором атоме азота заместитель, выбранный из низшего алкила или низшего ацила, или R₁₀ означает связанный атомом

25 углерода пиридил, тиенил, циклогексил, нафтил или фенил, необязательно замещенный галоидом, циано, низшим алкокси, низшим алкилом, карбокси или 4-метилпиперазинилметилом, R - водород, низший алкил, или их фармацевтически приемлемой соли или их изомеров.

Часть соединений указанной группы, способ их получения и применения известны как в

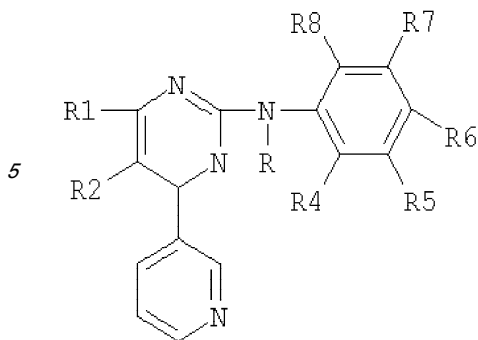
30 технической, так и в патентной литературе (см., например, Zoltan Szakacs, Szabocs Beni et al. J. Med. Chem. 2005, 48, p.249-255, патенты РФ 2125992, 2208012, заявки РФ 2003103848, 2005129100, патенты US 6096753, 4438117, заявки US 2003/0069425, US 2004/0102453, US 2006/0223818, WO 2002/022597, WO 2004/029038, WO 2005/095379, WO 2005/0108358, WO 2005/095379, WO 2006/069525, WO 2006/117185, WO 2006/223817, WO 2006/071130, CA 2443092, DE 1271116, PL 370264).

35 Производные анилинопиримидинов обладают широким спектром биологического действия, но в основном являются веществами с противоопухолевой активностью. Некоторые из них представляют собой известные средства, например иматиниб, который может быть использован для лечения лейкемии, церебральной ишемии, сосудистого стеноза и др.

40 Для получения производных анилинопиримидинов в ранее известных способах в основном используют реакции пиримидинзамещенных соединений с производными анилина или превращение анилинопиримидинов в другие производные (например, см. WO 2004/029038, WO 2006/071130, US 20060149061, заявка РФ 2005129100). Известны также способы, которые включают получение исходного пиримидинового производного, включающие образование пиримидинового кольца (см., например, US 2004/0102453, US 2003/0069425, РФ 2125992). Кроме того, известно получение различных кристаллических форм производных пиримидоанилинов и солей.

Наиболее полным способом синтеза производных 2-анилинопиримидинов формулы I

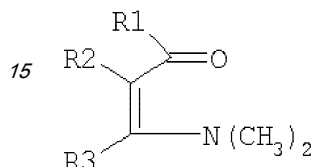
50



или их пиридилоксидов, является способ, описанный в патенте РФ №2125992.

Согласно указанному способу N,N-диалкиламино-1-(3-пиридил)-2-пропен-1-он формулы

III



вводят во взаимодействие с соответствующим нитрофенилгуанидином, полученным из цианамиды и соответствующего производного нитроанилина, с последующим восстановлением нитрогруппы в присутствии палладия.

Образующееся при этом производное анилопириимидина формулы I, где R₁ = пиридил, в случае необходимости, окисляют надхлорбензойной кислотой для получения соединения I, где R₁=N-оксидопиридил, для получения соединения I, где R₇ - остаток формулы N(R₉)-C(=O)-R₁₀, анило-пиримидин формулы V, где R₁₆ = аминогруппа, подвергают взаимодействию с соединением формулы VI HO-C(=O)-R₁₀.

Рассматриваемый известный способ предусматривает также получение N,N-диалкиламино-1-(3-пиридил)-2-пропен-1-она (III) взаимодействием метилкетона VII формулы R₁-CO-CH₂-R₂ и диметилацетата N,N-диметилформаида или диметилацетата ацетаида, или N,N-диалкиламино-1-(3-пиридил)-2-пропен-1-он (III) можно получить в результате преобразования соединения VII сложным эфиром формулы R₃-C(=O)OCH₂CH₃ и реакции полученного продукта с соответствующим амином.

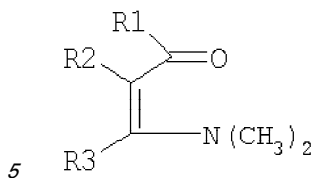
Описываемый известный способ обладает целым рядом недостатков, которые затрудняют его использование в промышленном производстве. Прежде всего, его осуществление требует использования токсичных веществ, например цианамиды, легколетучих растворителей (например, диэтилового эфира, ацетона, гексана), присутствия палладия для восстановления нитрогруппы в аминогруппу, использования агрессивных жидкостей.

Трудности в технологическом оформлении приводят к недостаточно высокому выходу продуктов как на промежуточных стадиях, так к общему выходу целевого продукта. Кроме того, качество получаемых продуктов, в том числе и целевого продукта, также недостаточно высокое, о чем говорит разброс в температуре плавления 4-5 градусов.

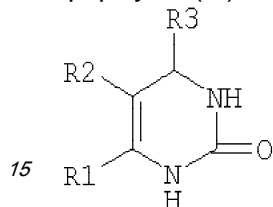
Задача предлагаемого изобретения заключается в разработке нового улучшенного способа получения анилопириимидинов, лишённого указанных недостатков. Способ согласно изобретению исключает токсичные вещества и позволяет получить производные анилопириимидинов с хорошим выходом и необходимого качества.

Способ получения соединений общей формулы I согласно изобретению включает следующие стадии:

А) взаимодействие мочевины в основной среде, например в среде спиртового раствора щелочного металла, с N,N-диалкиламино-1-(3-пиридил)-2-пропен-1-оном формулы II



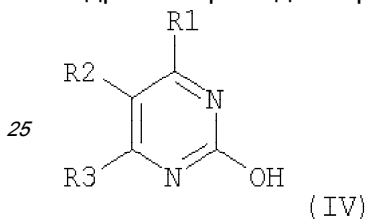
где R_1 означает связанный атомом углерода пиридил, который может быть замещен
 10 низшим алкилом или алкокси, каждый из R_2 и R_3 независимо означают водород,
 разветвленный или неразветвленный низший алкил, фенил, незамещенный или
 замещенный галоидом, с получением соответствующего дигидропиримидинона общей
 формулы (III)



(III)

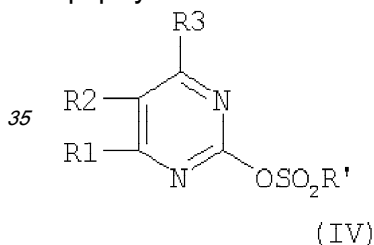
где R_1 - R_3 имеют вышеуказанные значения,

20 Б) окисление соединения (III) протонным окислителем с получением соответствующего
 гидроксипиримидина формулы IV



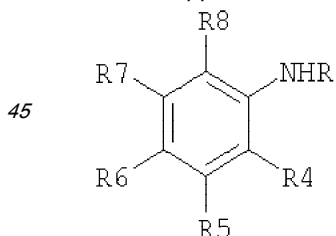
где R_1 - R_3 имеют вышеуказанные значения,

30 В) активацию в полученном соединении IV гидроксигруппы, например, обработкой
 сульфогалогенидом $R'SO_2Hal$ или ангидридом $R'(SO_2)_2O$ с получением соединения
 формулы V



где R' означает арил или низший алкил,

40 Г) взаимодействие полученного соединения V с соответствующим ароматическим
 аминсоединением формулы VI



50 (VI)

при этом R_4 - R_8 имеют значения, указанные для формулы I выше,
 и, при необходимости, функциональные группы, не участвующие в реакции, защищены,

с удалением защитных групп, если они имеются, и получением анилопириимидина формулы (I).

Соединения, где R означает водород, могут быть проалкилированы, например, диметилсульфатом.

5 Полученные соединения могут быть выделены в свободном виде или в виде солей, в том числе фармацевтически приемлемых солей.

При необходимости в полученном соединении можно превратить одну группу в другую.

Полученное соединение (I), где R₁ - пиридил, можно обработать окислителем, например надхлорбензойной кислотой, для получения соединения, в котором R₁ означает N-оксидопиридил.

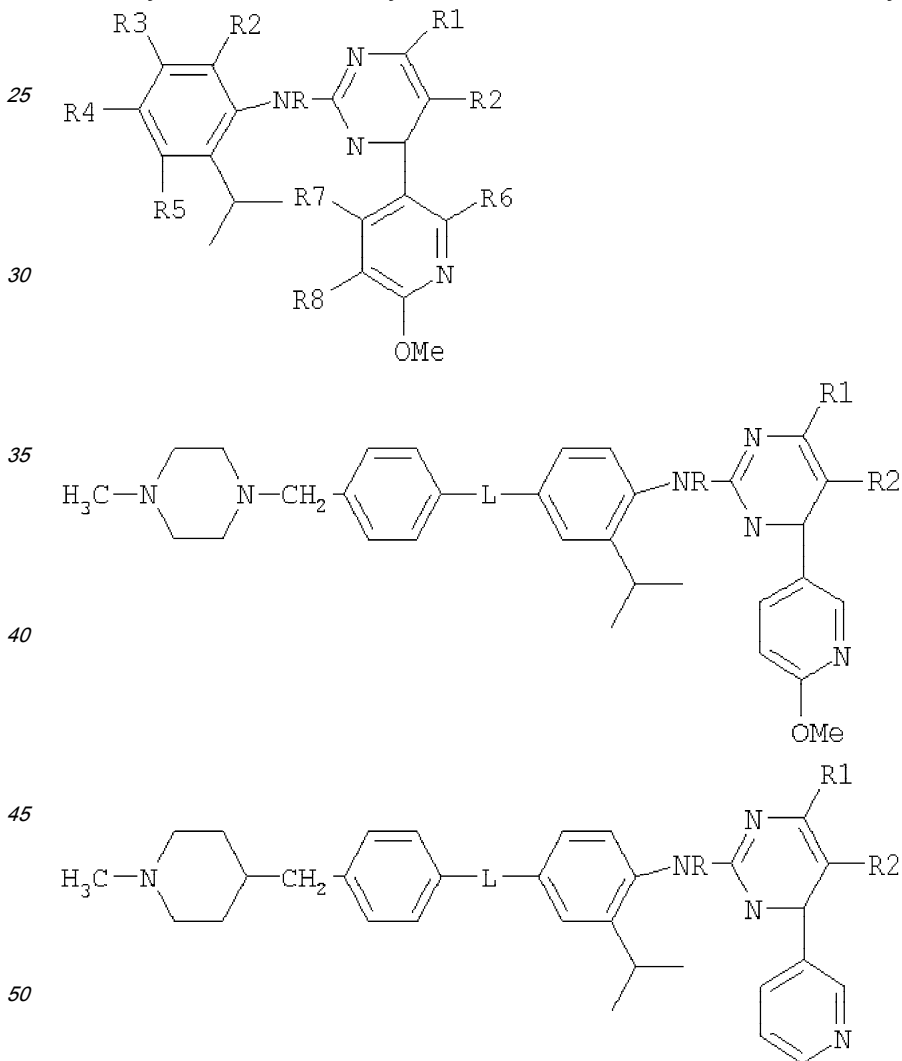
10 Соединение формулы (I), где R₇ - галоид-низший алкил, галоид-низший алкокси, карбоксигруппа, при взаимодействии с амином HNR₉R₁₀ можно преобразовать в соответствующий аминоалкил, аминоалкокси- или амидосоединение.

15 Или можно подвергнуть ацилированию или сульфонилированию свободные аминогруппы.

Соединение формулы (I), где R₇ означает фенил, замещенный аминогруппой, может быть проацилировано, например, кислотой формулы HOС(=O)-R₁₀ или ее активированным производным, где R₁₀ имеет вышеуказанные значения.

20 Согласно изобретению может быть получен иматиниб: 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-N-[4-метил-3-(4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино)фенил]бензамид или его соль, выбранная из мезилата, гидрохлорида, дигидрохлорида, тозилата или безилата и др.

Могут быть также получены новые соединения, соответствующие общим формулам



где значения радикалов R означает водород, низший алкил, R₁, R₂ указаны выше, L

означает $N(R_9)-C(=O)-$, $-C(=O)-NR_9-$, $-CH_2-NR_9-$, $-OCH_2-NR_9-$, $-NR_9SO_2-$.

Согласно изобретению также получены новые исходные соединения формулы V.

Соли, получаемые согласно изобретению, представляют собой известные кислотно-аддитивные соли, такие как моно-, ди- или тригидрохлориды, мезилаты, тозилаты, безилаты, малеаты, фумараты, сукцинаты, памоаты, формиаты, малонаты, соли с бензойной кислотой, 1,5-динафталиндисульфونات, салицилаты, лактаты, манделаты, аскорбаты, ванилаты, сульфаты, пикраты и другие соли.

Соли могут быть также образованы со щелочными или щелочноземельными металлами. Соли могут быть использованы также для очистки полученных соединений.

Стадию А) проводят в присутствии протонного соединения и соли металла, возможно в присутствии растворителя. В качестве протонного соединения может быть использована органическая или неорганическая кислота, такая как уксусная, соляная, серная, азотная, фосфорная кислота. В качестве соли металла могут быть использованы хлорид меди(II), хлорид железа(II). Протонное соединение может быть использовано в количестве от 0,01-1 моля на взятый кетон, соль металла от 0,001 до 0,1 моля на исходный кетон.

Стадию А) можно проводить в отсутствие или присутствии растворителя, например низшего спирта, такого как метанол, этанол, изобутиловый, изопропиловый спирт, ацетонитрил, дихлорэтан, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран.

В качестве протонной кислоты на стадии Б) могут быть использованы неорганические кислоты, такие как серная, азотная или фосфорная. Окисление может быть проведено как в растворителе, так и без него.

Количество используемой кислоты может составлять от 1 до 5 молей на 1 моль дигидропиримидинового соединения формулы III.

В качестве растворителя могут быть использованы карбоновые кислоты, такие как уксусная, пропионовая, масляная, в отдельности или в комбинации в количестве от 0,1 до 5 мл на 1 г дигидропиримидинового соединения в зависимости от гомогенности и дисперсности реакционной массы. Окисление можно проводить в атмосфере инертного газа, возможно, в присутствии инициатора реакции, такого как нитрит натрия, при температуре от 0 до 50°C. Возможно проведение процесса при комнатной температуре.

Стадию В) предпочтительно проводить в присутствии основания, например карбоната, бикарбоната щелочного металла, трет-бутоксиды или метоксида натрия или калия, или третичного амина, такого как триэтиламин или пиридин, возможно, в среде инертного газа при температуре от 0 до 50°C, предпочтительно при комнатной.

В качестве агента, активирующего гидроксигруппу на стадии В), можно использовать алкансульфонилгалогенид, такой как метансульфонилхлорид, метансульфонилфторид, трифторметансульфонилфторид, или хлорид, пропансульфонилхлорид, бензолсульфонилхлорид, нафталинсульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид и др.

В качестве сульфоновых ангидридов могут быть использованы метансульфоновый, бензолсульфоновый, п-толуолсульфоновый, трифторметансульфоновый ангидриды. Указанные агенты могут быть использованы в количестве от 1 до 8 молей на 1 моль гидроксипиримидиновых соединений.

Реакцию можно проводить в присутствии или в отсутствие растворителей, таких как вода, ацетон, тетрагидрофуран, этил- или бутилацетат, в количестве в зависимости от гомогенности и дисперсности реакционной среды.

Возможно проведение активации гидроксигруппы пиримидинового соединения заменой гидроксигруппы на галоид с использованием, например, хлорокиси фосфора.

Реакцию на стадии Г) можно проводить в среде растворителя, при необходимости в присутствии оснований, таких как указано выше, при температуре от 15 до 150°C.

Возможно также проведение этой стадии в двухфазной системе в присутствии межфазного катализатора в количестве от 0,01 до 0,05 молей на 1 моль 2-замещенного пиримидинового соединения. В качестве катализатора межфазного переноса могут быть использованы четвертичные аммониевые соединения, такие как тетраэтиламмония бромид

или хлорид, бензилтриэтиламмония хлорид, додецилтриметиламмония хлорид или гексадецилтриметиламмония хлорид.

Ниже представлены примеры, подтверждающие, но не ограничивающие настоящее изобретение. Структура и качество получаемых продуктов подтверждены данными

5 хроматографии, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Пример 1.

А. Получение 4-(3-пиридинил)-3,4-2(1Н)-дигидропиримидин-2-она.

В трехгорлую 2-литровую колбу, снабженную мешалкой, термометром и дефлегматором, помещают 350 мл этанола, добавляют 1,0 моль 3-диметиламино-(3-пиридил)-2-пропен-1-она, 1,3 моль мочевины, 0,01 моль хлорида меди и серной кислоты, нагревают с обратным

10 холодильником в течение часа при температуре 65-68°C, охлаждают до комнатной температуры. Доводят pH раствора до 5. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера. Полученное влажное твердое вещество растворяют в смеси метанол-дихлорэтан, раствор вводят в колонку с силикагелем и продукт элюируют смесью

15 хлороформ : метанол : вода 65:25:4. Элюат упаривают на роторном испарителе, получают титульное соединение, выход около 68% в расчете на исходную мочевины.

Б. Получение 6-(3-пиридинил)-2-дигидропиримидинона.

В трехгорлую 2-литровую колбу, снабженную мешалкой, конденсатором и хлоркальциевой трубкой, помещают 500 мл абсолютного этанола, добавляют 23 г (1,0

20 моль) гранулированного металлического натрия и по окончании реакции через воронку для введения сыпучих веществ быстро добавляют 60,0 г (1 моль) мочевины, перемешивают 10 минут, вводят 150 г (1,0 моль) 3-диметиламино-(3-пиридил)-2-пропен-1-она, нагревают с обратным холодильником в течение ночи, охлаждают до комнатной температуры. К полученному прозрачному раствору добавляют ледяную уксусную кислоту до pH 5.

25 Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера. Полученное влажное твердое вещество растворяют в смеси метанол-дихлорэтан, раствор вводят в колонку с силикагелем и продукт элюируют смесью хлороформ : метанол : вода 65:25:4. Элюат упаривают на роторном испарителе, получают титульное соединение, выход около 68% в расчете на мочевины.

30 Пример 2. Получение 4-(3-пиридинил)-2-гидроксипиримидина.

В трехгорлую стеклянную колбу емкостью 100 мл, снабженную мешалкой и термометром, помещают 22 мл (0,03 моля) азотной кислоты (60-61%, уд. вес 1,38). К азотной кислоте медленно добавляют при комнатной температуре 5,1 г (0,03 моля) 4-(3-пиридинил)-3,4-2(1Н)-дигидропиримидин-2-она, смесь перемешивают при комнатной

35 температуре в течение 30 минут. После завершения реакции реакцию смесь нейтрализуют, помещая ее в 280 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Продукт экстрагируют этилацетатом. Органическую жидкую часть отделяют, концентрируют при пониженном давлении и остаток кристаллизуют из толуола. Получают целевой продукт с выходом около 92% в пересчете на исходный 4-(3-пиридинил)-3,4-2(1Н)-

40 дигидропиримидин-2-он. Аналогично получают 4-(6-метоксипиридин-3-ил)-3,4-2(1Н)-дигидропиримидин-2-он.

Пример 3. Получение 2-хлор-4-(3-пиридинил)пиримидина.

В трехгорлую стеклянную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, термометром и дефлегматором, помещают 10 г (0,343 моля) 4-(3-пиридинил)-2-гидроксипиримидина и 34

45 мл (0,37 моля) оксихлорида фосфора. Смесь нагревают до 100-106°C в течение полутора часов с обратным холодильником. После завершения реакции реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в смесь воды и льда. Получившуюся водную смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Продукт экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой отделяют, промывают насыщенным

50 водным раствором хлористого натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Высушенный этилацетатный слой отфильтровывают и концентрируют при пониженном давлении, получают с выходом 90% 2-хлор-4-(3-пиридинил)пиримидин в виде желтой пены.

Аналогично могут быть получены

2-хлор-5-метил-4-(3-пиридинил)пиримидин,
 2-хлор-4-(4-метокси-3-пиридинил)пиримидин,
 2-хлор-6-(4-фторфенил)-4-(3-пиридинил)пиримидин.

Пример 4. Получение 4-(3-пиридинил)-2-(пара-толуолсульфонилокси)пиримидина.

5 В стеклянную трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, термометром и дефлегматором, помещают 3,4 г (0,02 моля) 4-(3-пиридинил)-2-гидрокси-пиримидина, 2,9 г (0,026 моля) триэтиламина и 40 мл ацетонитрила. Процесс ведут в среде азота. Смесь охлаждают до 0-5°C и медленно, по каплям, при перемешивании добавляют 40 г (0,022 моля) пара-толуолсульфонилхлорида, реакцию ведут при 20-25°C, не прекращая
 10 перемешивание, в течение одного часа. После завершения реакции к смеси добавляют 25 мл воды и продукт экстрагируют толуолом, органический слой отделяют, промывают водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Высушенную смесь отфильтровывают, концентрируют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из этанола. Получают 6-(3-пиридинил)-2-(пара-толуолсульфонилокси)-
 15 пиримидин в виде бесцветного продукта с выходом 88% из расчета на 4-(3-пиридинил)-2-гидрокси-пиримидин.

Пример 5. Получение 4-(6-метокси-3-пиридинил)-2-метансульфонилокси-пиримидин.

В стеклянную колбу емкостью 250 мл, снабженную мешалкой, термометром и дефлегматором, помещают 5,6 г (0,03 моля) 6-(6-метокси-3-пиридинил)-2-
 20 гидроксипиримидина, 3,0 г (0,03 моля) триэтиламина и 50 мл толуола. Смесь в колбе охлаждают до 0-5°C на ледяной бане. К охлажденной смеси медленно добавляют 5,4 г (0,03 моля) метансульфонового ангидрида и получившуюся смесь продолжают перемешивать в течение 3 часов при той же температуре. После завершения реакции в реакционную смесь добавляют 90 мл воды. От водной реакционной смеси отделяют
 25 жидкую органическую часть, которую затем концентрируют под пониженным давлением. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (колонка: Wako Gel C-2QO; элюент: гексан/этилацетат (объемное соотношение 8:2)).

Получают 4-(6-метокси-3-пиридинил)-2-метансульфонилокси-пиримидин с выходом 78% (из расчета на 4-(6-метокси-3-пиридинил)-2-гидроксипиримидин).

30 В аналогичных условиях получают
 5-метил-4-(3-пиридинил)-2-метансульфонилокси-пиримидин,
 4-(6-метокси-3-пиридинил)-2-метансульфонилокси-пиримидин,
 6-(4-фторфенил)-4-(6-метокси-3-пиридинил)-2-метансульфонилокси-пиримидин.

Пример 6. Получение 4-(N-оксидо-3-пиридинил)-5-метил-2-(пара-толуолсульфонилокси)
 35 пиримидин.

0,068 молей 4-(3-пиридинил)-5-метил-2-(пара-толуолсульфонилокси) пиримидина суспендируют в 5 мл метиленхлорида и смешивают с 0,071 молями 3-хлорпербензойной кислоты. Смесь выдерживают при перемешивании и комнатной температуре 3 часа. После
 40 фильтрации и тонкослойной хроматографии (метиленхлорид : метанол : 25%-ный водный аммиачный раствор =90:10:1) остатка получают 4-(N-оксидо-3-пиридинил)-5-метил-2-(пара-толуолсульфонилокси)пиримидин с выходом около 90%.

Пример 7. Получение 4-(6-метокси-3-пиридинил)-2-(3-аминофенил)пиримидинамина.

В стеклянную колбу объемом 50 мл, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают (0,0163 моль) 6-(4-метокси-3-пиридинил)-2-
 45 метансульфонилокси-пиримидина. В колбу медленно добавляют (0,0652 моль) м-фенилендиамин в водном растворе бикарбоната натрия. При охлаждении полученную смесь перемешивают в течение одного часа при той же температуре. Продукт, 6-(6-метокси-3-пиридинил)-2-(3-аминофенил)пиримидинамин, выделяют. Выход составил 77% (считая на исходный 6-(6-метокси-3-пиридинил)-2-метансульфонилокси-пиримидин).

50 Аналогично, подбирая соответствующие исходные реагенты, защитные группы, растворители и соотношения, получают

4-(3-пиридинил)-2-(5-амино-2-метилфенил)пиримидинамин,
 4-(4-метокси-3-пиридинил)-2-(5-карбоксифенил)пиримидинамин,

4-(3-пиридинил)-2-(5-карбокисфенил)пиримидинамин,
 4-(3-пиридинил)-2-(5-карбокси-4-метилфенил)пиримидинамин,
 4-(3-пиридинил)-2-(5-амино-2-метилфенил)пиримидинамин,
 4-(3-пиридинил)-2-(5-амино-2-изопропилфенил)пиримидинамин,

5 4-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(5-амино-2-изопропилфенил)пиримидинамин.

Пример 8. Получение 4-(4-метоксипиридин-3-ил)-2-(4-фторметилфенилсульфониламинофенил)пиримидинамин.

0,019 молей 4-(4-метоксипиридин-3-ил)-2-(3-аминофенил)пиримидинамина растворяют в 2,5 мл пиридина и добавляют 0,023 ммоль 4-фторметилфенилсульфонилфторида. Смесь
 10 перемешивают в течение суток при температуре окружающей среды. Добавляют 5 мл воды, охлаждают до -5°C и отфильтровывают. После промывки водой и высушивания получают целевой продукт, который подвергают хроматографии на силикагеле смесью хлороформ-метанол при объемном соотношении 9:1, дает одно пятно.

Аналогично, используя соответствующие реагенты и условия, получают
 15 4-(пиридин-3-ил)-2-(4-фторметилфенилсульфониламинофенил)пиримидинамин,
 4-(пиридин-3-ил)-2-(4-хлорметилфенилкарбониламинофенил)пиримидинамин,
 2-(3-хлорметилфенилкарбониламинофенил)пиримидинамин.

Пример 9. Получение 6-(4-фторфенил)-4-(6-изопропилпиридин-3-ил)-2-трифторметансульфонилоксипиримидина.

20 В стеклянную колбу объемом 300 мл, снабженную мешалкой, термометром и дефлегматором, помещают 0,03 ммоль 6-(4-фторфенил)-2-гидрокси-4-(6-изопропилпиридин-3-ил)пиримидина, 0,03 моля триэтиламина и 150 мл толуола. Смесь в колбе охлаждают до 0°C на ледяной бане. К охлажденной смеси медленно добавляют 0,03
 25 ммоль трифторметансульфонового ангидрида и подвергают получившуюся смесь реакции в течение 3 часов при той же температуре. После завершения реакции в реакционную смесь добавляют 90 мл воды, перемешивают и отделяют органическую жидкую часть. Последнюю сушат над сульфатом магния и концентрируют под пониженным давлением. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (колонок: Wako Gel C-2QO; элюент: гексан/этилацетат (объемное соотношение 8:2)). Получают 6-(4-фторфенил)-4-(6-
 30 изопропилпиридин-3-ил)-2-трифторметансульфонилоксипиримидин. Выход составил 74% (в пересчете на исходный 6-(4-фторфенил)-2-гидрокси-4-(6-изопропилпиридин-3-ил)пиримидин).

Пример 10. Получение 6-(4-фторфенил)-2-гидрокси-4-(6-изопропилпиридин-3-ил)-пиримидина.

35 В стеклянную колбу объемом 50 мл, снабженную мешалкой и термометром, помещают 0,01 моль 6-(4-фторфенил)-4-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3,4-2(1H)-дигидропиримидинона, полученного таким же образом, как в примере 1, и 5 мл уксусной кислоты. К этой смеси медленно добавляют 0,05 моль азотной кислоты (60-61%, уд.вес 1,38). К этой смеси далее добавляют 0,01 моль нитрита натрия и проводят реакцию в течение одного часа при
 40 комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализуют, вливая ее в 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь затем экстрагируют этилацетатом. Органическую жидкую часть отделяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из толуола. Кристаллический продукт собирают на фильтре и промывают толуолом с получением 6-(4-фторфенил)-2-гидрокси-4-
 45 (6-изопропилпиридин-3-ил)пиримидина в виде кристаллического продукта. Выход составил 90% (на основании количества 6-(4-фторфенил)-4-(6-изопропилпиридин-3-ил)-3,4-2(1H)-дигидропиримидинона).

Пример 11. Бензамидофенил-4-(4-метоксипиридин-3-ил)пиримидин-2-иламин.

0,05 моля 4-(4-метоксипиридин-3-ил)-2-(3-аминофенил)пиримидинамин вводят в
 50 взаимодействие в водной среде с 0,06 моля хлорангидрида бензойной кислоты, используя в качестве конденсирующего агента дициклогексилкарбодиимид. Получают хроматографически чистый бензамидофенил 4-(4-метоксипиридин-3-ил)пиримидин-2-иламин с выходом 69%.

Пример 12. Получение 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-N-[4-метил-3-(4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино)фенил]бензамида.

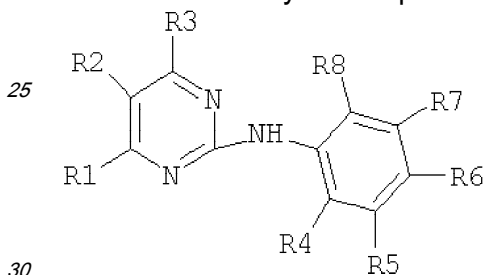
К 0,025 моля 4-(3-пиридинил)-2-(5-амино-2-метилфенил)пиримидинамина, полученного в условиях примера 7, добавляют 0,03 моля 4-(4-метилпиперазинометил)бензоилхлорида в растворе пиридина в токе аргона при температуре 45°C в течение 5 часов. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 250 мл воды и подщелачивают до pH 10. Продукт экстрагируют дихлорметаном (2×200 мл). Сушат экстракт над сульфатом натрия, отфильтровывают, отгоняют растворитель. К остатку добавляют 50 мл этилацетата и фильтруют, остаток промывают этилацетатом. Сушат и получают целевой продукт с выходом 65%. Т.пл. 212-213°C.

Пример 13. Получение 4-[(пиперидин-1-илметил)-N-[4-метил-3-[(4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]фенил]бензамида.

К 0,1 моля (4-хлорметил)-N-[4-метил-3-[(4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]фенил]бензамида в растворе дихлорметана добавляют при перемешивании 0,12 моля 4-метилпиперидина. Процесс ведут при комнатной температуре, непрерывно перемешивая, в присутствии триэтиламина. По окончании реакции смесь промывают водой, органический слой отделяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают на роторном испарителе при пониженном давлении. Получают практически чистый продукт (по данным ИК- и ЯМР-спектроскопии). Выход целевого продукта 67%.

Формула изобретения

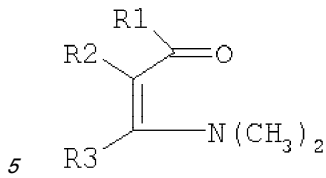
1. Способ получения производных N-фенил-2-пиримидинамина общей формулы (I)



(I)

где R₁ означает связанный атомом углерода пиридил или его оксид, который может быть замещен низшим алкилом или алкокси, каждый из R₂ и R₃ независимо означают водород, разветвленный или неразветвленный низший алкил, фенил, незамещенный или замещенный галоидом, R₄ - водород, неразветвленный или разветвленный низший алкил, R₅ - водород, низший алкил, возможно замещенный атомами галогена, R₆ и R₈ - водород, низший алкокси, разветвленный или неразветвленный низший алкил, R₇ - низший алкил, низший алкокси, галоид-низший алкил, галоид-низший алкокси, нитро, карбокси, amino, или остаток формулы II -N(R₉)-C(=O)-R₁₀, -C(=O)-NR₉R₁₀, -CH₂-NR₉R₁₀, -OCH₂-NR₉R₁₀, NR₉SO₂-R₁₀, где R₉ водород или R₉ и R₁₀ вместе с атомом азота образуют пиперидиногруппу, пиперазиногруппу, имеющую на втором атоме азота заместитель, выбранный из низшего алкила или низшего ацила, или R₁₀ означает связанный атомом углерода пиридил, тиенил, циклогексил, нафтил или фенил, необязательно замещенный галоидом, циано, низшим алкокси, низшим алкилом, карбокси или 4-метилпиперазинилметилом, R - водород или низший алкил, или их фармацевтически приемлемой соли или их изомеров, включающий следующие стадии:

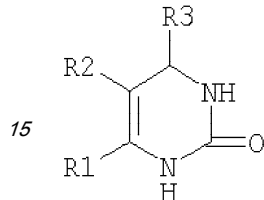
А) взаимодействие мочевины в основной среде с N,N-диалкиламино-1-(3-пиридил)-2-пропен-1-оном формулы II



(II)

где R_1 означает связанный атомом углерода пиридил, который может быть замещен
 10 низшим алкилом или алкокси, каждый из R_2 и R_3 независимо означает водород,
 разветвленный или неразветвленный низший алкил, фенил, незамещенный или
 замещенный галоидом,

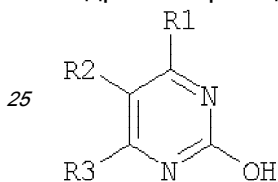
с получением соответствующего дигидропиримидинона общей формулы (III)



(III)

20 где R_1 - R_2 имеют вышеуказанные значения,

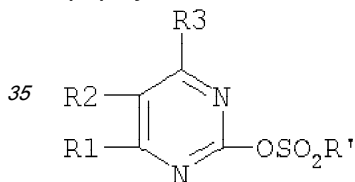
Б) окисление соединения (III) протонным окислителем с получением соответствующего
 гидроксипиримидина формулы IV



(IV)

где R_1 - R_3 имеют вышеуказанные значения,

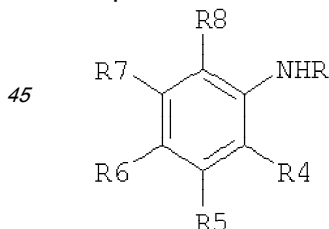
30 В) активацию в полученном соединении IV гидроксигруппы, например, обработкой
 сульфогалогенидом $R'SO_2Hal$ или ангидридом $R'(SO_2)_2O$ с получением соединения
 формулы V



(V)

40 где R' означает арил или низший алкил,

Г) взаимодействие полученного соединения V с соответствующим
 ароматическим аминсоединением формулы VI



(VI)

50 при этом R_4 - R_8 имеют значения, указанные для формулы I, в которых при
 необходимости функциональные группы, не участвующие в реакции, защищены, с

последующим удалением защитных групп, если они имеются, с получением анилопиридина формулы (I), при этом при необходимости полученное соединение формулы (I), где R₁-пиридил, можно обработать окислителем, таким, как надхлорбензойная кислота, для получения соединения, в котором R₁ означает N-оксидопиридил, или

5 соединение I, где R - означает водород, подвергнуть алкилированию с получением соединения, где R - низший алкил, или соединение формулы (I), где R₇ - галоид-низший алкил, галоид-низший алкокси, карбоксигруппа, при взаимодействии с амином HNR₉R₁₀ можно преобразовать в соответствующий аминоалкил, аминоалкокси или амидосоединение, или соединение формулы (I), где R₇ означает первичную или вторичную
10 аминогруппу, подвергнуть ацилированию или сульфонилированию с получением соответствующих амидов или сульфамидов и выделением продуктов в свободном виде или в виде солей, в том числе фармацевтически активных солей.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы (I), где R₇ - означает фенил, замещенный аминогруппой, обрабатывают кислотой формулы HOС(=O)-R₁₀ или
15 ее активированным производным, где R₁₀ имеет вышеуказанные значения.

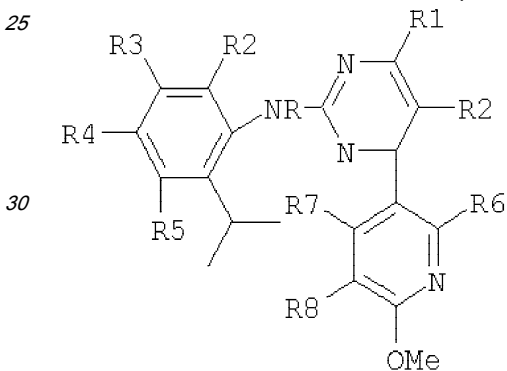
3. Способ по п.1 или 2, согласно которому соединение формулы (I), где R₇ - галоид-низший алкил, подвергают взаимодействию со вторичным амином HNR₉R₁₀.

4. Способ по п.1 или 2, согласно которому получают соединение, в котором R₃, или R₄, или R₈ означают изопропил.

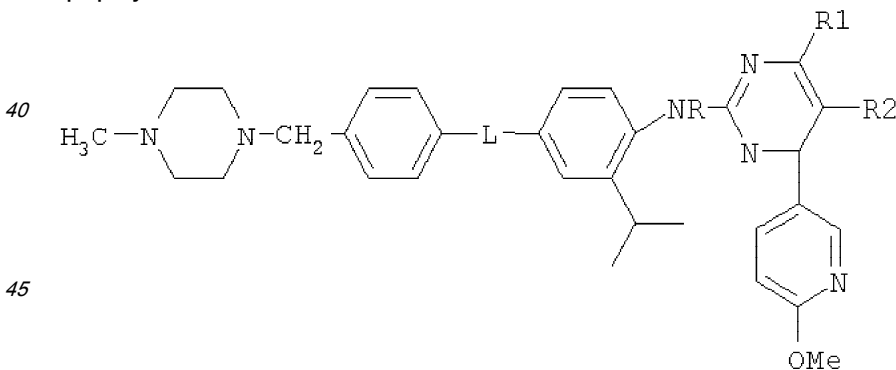
20 5. Способ по п.1 или 2, согласно которому получают 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-N-[4-метил-3-[[[4-пиридин-3-ил]пиримидин-2-ил]амино]фенил]бензамид или его соль.

6. Способ по п.5, согласно которому получают соль, выбранную из мезилата, гидрохлорида, дигидрохлорида, тозилата или безилата.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что получают соединение общей формулы

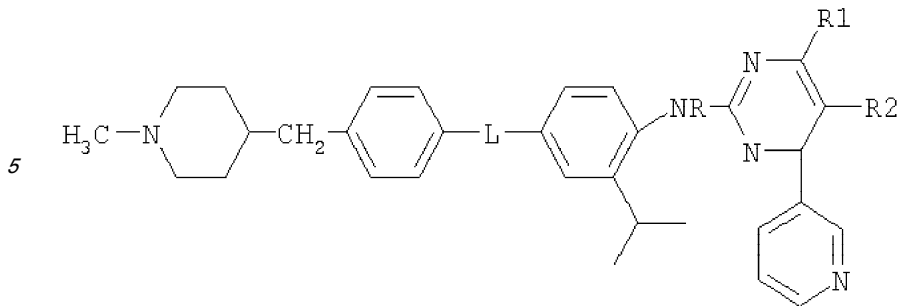


35 8. Способ по любому из пп.1 и 7, отличающийся тем, что получают соединение общей формулы

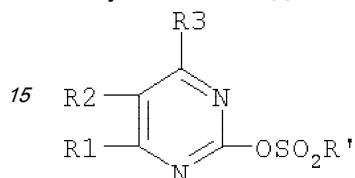


9. Способ по п.1, отличающийся тем, что получают соединение общей формулы

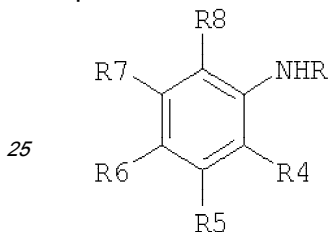
50



10 10. Способ по п.1, отличающийся тем, что проводят активацию гидроксигруппы в соединении IV обработкой сульфогалогенидом $R'SO_2Hal$ или ангидридом $R'(SO_2)_2O$ с получением соединения формулы V



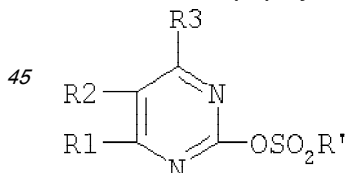
20 где R' означает арил или низший алкил, с последующим взаимодействием полученного соединения V с соответствующим ароматическим аминсоединением формулы VI



30 (VI)

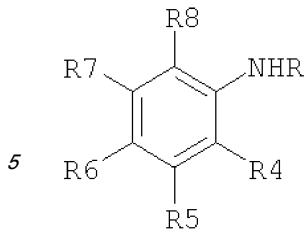
при этом R_4-R_8 имеют значения, указанные для формулы I, в которых при необходимости функциональные группы, не участвующие в реакции, защищены, с последующим удалением защитных групп, если они имеются, с получением анилопиридина формулы (I), при этом при необходимости полученное соединение формулы (I), где R_1 - пиридил, можно обработать окислителем, таким, как надхлорбензойная кислота, для получения соединения, в котором R_1 означает N-оксидопиридил, или соединение формулы (I), где R_7 означает первичную или вторичную аминогруппу, подвергнуть ацилированию или сульфонилованию с получением соответствующих амидов или сульфамидов и выделением продуктов в свободном виде или в виде солей, в том числе фармацевтически активных солей.

40 11. Способ получения 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-N-[4-метил-3-[(4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]бензамида или его солей, заключающийся в том, что соединение формулы V

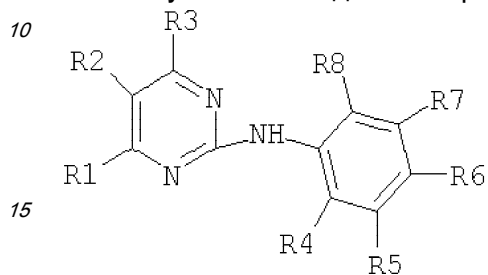


(V)

50 где R_1 означает 3-пиридил, каждый из R_2 и R_3 означает водород, R' означает арил или низший алкил, подвергают взаимодействию с 2-метил-1,3-фенилендиамином формулы VI'



где R₇ означает амино, R₄ означает метил, R₅, R₆, R₈ - водород, R - водород, с получением соединения формулы VII



где R₁ - пиридил, R₇ означает амино, R₄ означает метил, R, R₂, R₃, R₅, R₆, R₈ - водород, которое подвергают взаимодействию с кислотой или ее активированным производным общей формулы: X-C(=O)-R₁₀,

20 где R₁₀ означает фенил, замещенный 4-метилпиперазинилметилом, X - OH или галоид, и выделением целевого продукта в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что получают 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-N-[4-метил-3-[[4-пиридин-3-ил]пиримидин-2-ил]амино]фенил]бензамид в виде гидрохлорида, дигидрохлорида, безилата или мезилата.

13. Способ по п.10, отличающийся тем, что в качестве исходного соединения используют соединение формулы V, полученное по п.1.

30

35

40

45

50