



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2009108006/04, 27.08.2007

(30) Конвенционный приоритет:
08.09.2006 US 60/843,051
05.06.2007 US 60/942,104

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2010 Бюл. № 29

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 08.04.2009(86) Заявка РСТ:
IB 2007/002524 (27.08.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2008/032157 (20.03.2008)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову

(71) Заявитель(и):

Пфайзер Продактс Инк. (US)

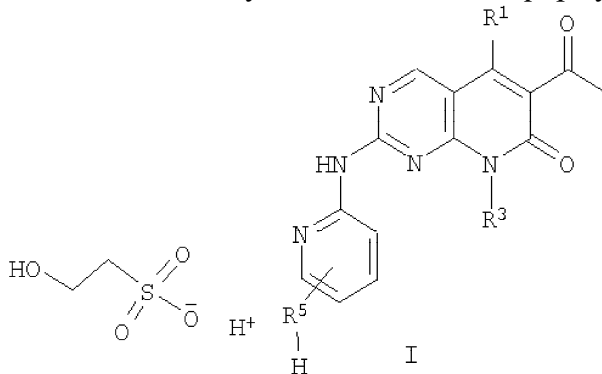
(72) Автор(ы):

ЭРДМАН Дэвид Томас (US),
ФЛЭММ Кэглин Мари (US),
НЕЛЬСОН Джейд Дуглас (US)

(54) СИНТЕЗ 2-(ПИРИДИН-2-ИЛАМИНО)-ПИРИДО[2, 3-Д]ПИРИМИДИН-7-ОНОВ

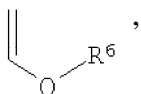
(57) Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы 1

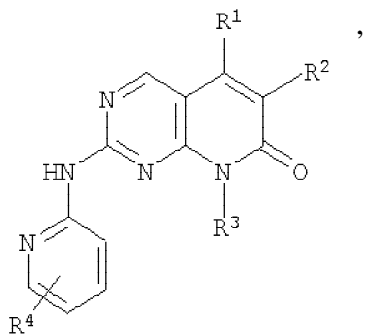


включающий стадии

(a) взаимодействия соединения формулы



с соединением формулы Id



Id

где

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил или C_3 - C_7 циклоалкил;

R^2 представляет собой Br или I;

R^3 представляет собой водород, OH, $-NH_2$, арил, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, или C_3 - C_7 гетероциклический;

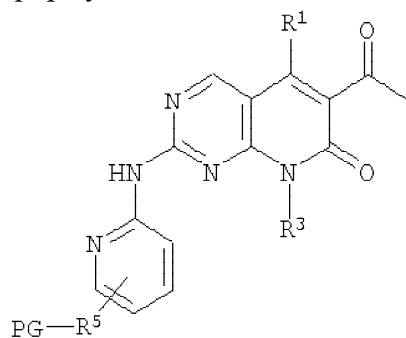
R^4 представляет собой $-R^5$ -PG, выбранный из группы, состоящей из $-(CR^7R^8)_m-N(PG)R^7$ и $-(CR^7R^8)_m$ - (3-10-членный гетероцикл, содержащий PG-защищенный кольцевой атом N), и PG представляет собой кислотолабильную защитную группу для амина;

R^5 , являющийся R^4 без PG, представляет собой $-(CR^7R^8)_mNR^7$ - или $-(CR^7R^8)_m$ - (3-10-членный гетероцикл, содержащий кольцевой атом N), где m равен 0, 1, 2 или 3;

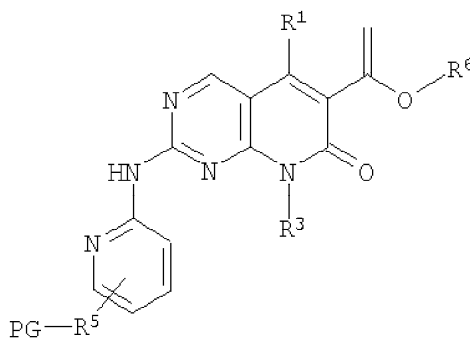
R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил; и

каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

в присутствии катализатора на основе переходного металла, основания и возможно фосфинового агента и в подходящем растворителе с образованием соединения формулы Ie или If;



Ie

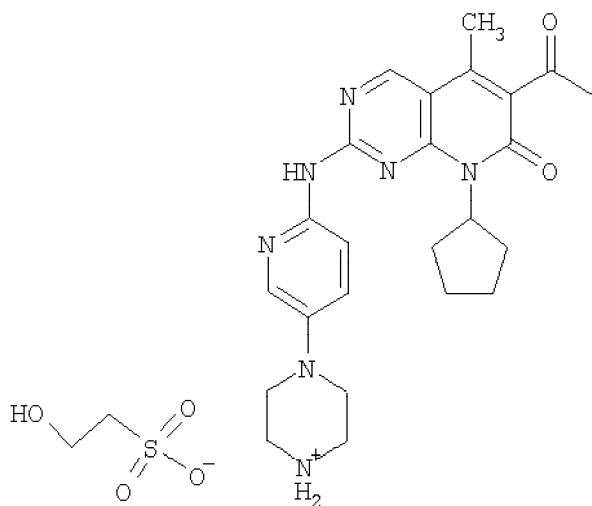


If

и

(б) затем взаимодействия соединения формулы Ie или If, или их смеси, с изэтионовой кислотой в подходящем растворителе.

2. Способ по п.1, где соединение формулы 1 представляет собой соединение 1



Соединение 1

PG представляет собой Вос, и R⁶ представляет собой н-бутил.

3. Способ по п.1, где катализатор на основе переходного металла представляет собой палладиевое соединение, выбранное из группы, состоящей из тетраakis(трифенилфосфин)палладия [(Ph₃P)₄Pd], трис(дибензилиденацетон)дипалладия [Pd₂(dba)₃], бис(дибензилиденацетон)палладия(0) [(dba)₂Pd], ацетата палладия [Pd(OAc)₂], хлорида палладия (PdCl₂), бис(бензонитрил)дихлорпалладия [(C₆H₅CN)₂PdCl₂] и дихлорметанового комплекса (бис-(дифенилфосфиноферроцен)палладия дихлорида (Pd(dppf)₂Cl₂), и фосфиновое соединение выбрано из 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина (BINAP), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана, трифенилфосфина (Ph₃P), три(орто-толил)фосфина [(o-CH₃Ph)₃P] и три-трет-бутилфосфина.

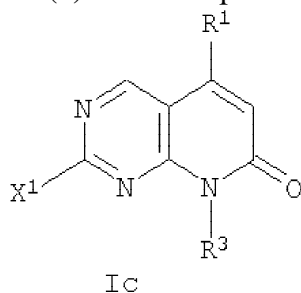
4. Способ по п.1, где катализатор на основе переходного металла представляет собой дихлорметановый комплекс (бис(дифенилфосфиноферроцен)палладия дихлорида (Pd(dppf)₂Cl₂).

5. Способ по п.1, где основание на стадии (а) выбрано из группы, состоящей из диизопропилэтиламина, карбоната лития, дициклогексилметиламина и триэтиламина.

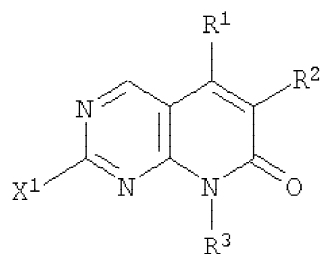
6. Способ по п.5, где основание представляет собой диизопропилэтиламин.

7. Способ по п.1, дополнительно включающий стадии

(в) галогенирования соединения формулы Ic

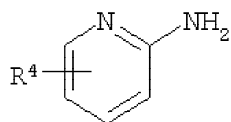


в условиях галогенирования с получением соединения формулы Ic1



Ic1

где X^1 представляет собой галоген, сульфид, сульфоксид или сульфон; и затем (г) взаимодействия соединения формулы Ic1 с соединением формулы Ic3



Ic3

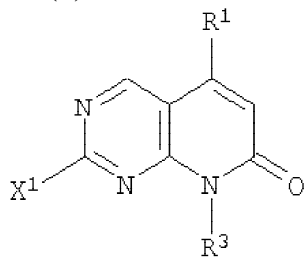
в присутствии литиевого основания и в подходящем растворителе с получением соединения формулы Id.

8. Способ по п.7, где условие галогенирования представляет собой $(R^2)_2$ в присутствии уксусной кислоты, ацетата калия или ацетата натрия.

9. Способ по п.7, где литиевое основание представляет собой бис(триметилсилил)амид лития.

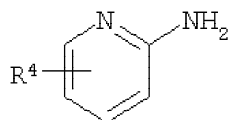
10. Способ по п.7, где X^1 представляет собой Cl.

11. Способ по п.1, дополнительно включающий стадии (д) взаимодействия соединения формулы Ic



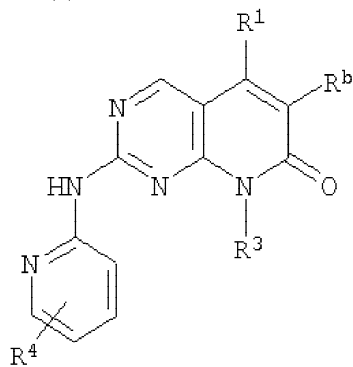
Ic

с соединением формулы Ic3



Ic3

в присутствии литиевого основания и в подходящем растворителе с получением соединения Ic2



Ic2

(е) галогенирования соединения формулы Ic2 в условиях галогенирования с

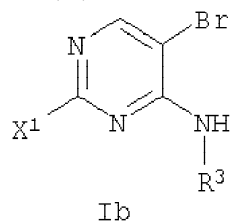
получением соединения формулы Id.

12. Способ по п.11, где условие галогенирования представляет собой $(R^2)_2$ в присутствии уксусной кислоты, ацетата калия или ацетата натрия.

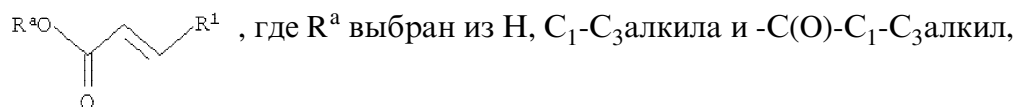
13. Способ по п.11, где литиевое основание представляет собой бис(триметилсилил)амид лития.

14. Способ по п.11, где X^1 представляет собой Cl.

15. Способ по любому из пп.7 или 11, дополнительно включающий стадии (ж) взаимодействия соединения формулы Ib



с соединением формулы



в присутствии основания, катализатора на основе переходного металла и возможно фосфинового агента и в подходящем растворителе; (з) реакции внутримолекулярной циклизации полученного продукта со стадии (ж) с получением соединения формулы Ic.

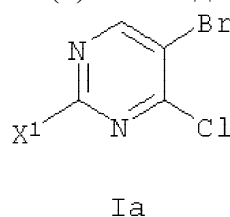
16. Способ по п.15, где катализатор на основе переходного металла представляет собой палладиевое соединение, выбранное из группы, состоящей из тетраakis(трифенилфосфин)палладия $[(Ph_3P)_4Pd]$, трис(дибензилиденацетон)дипалладия $[Pd_2(dba)_3]$, бис(дибензилиденацетон)палладия(0) $[(dba)_2Pd]$, ацетата палладия $[Pd(OAc)_2]$, хлорида палладия $(PdCl_2)$, бис(бензонитрил)дихлорпалладия $[(C_6H_5CN)_2PdCl_2]$ и дихлорметанового комплекса (бис-(дифенилфосфиноферроцен)палладия дихлорида $(Pd(dppf)_2Cl_2)$, и фосфиновое соединение выбрано из 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина (BINAP), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана, трифенилфосфина (Ph_3P) , три(орто-толил)фосфина $[(o-CH_3Ph)_3P]$ и три-трет-бутилфосфина.

17. Способ по п.15, где основание на стадии (ж) представляет собой диизопропилэтиламин, и катализатор на основе переходного металла на стадии (ж) представляет собой палладия дихлорида дибензонитрил, и стадию (ж) выполняют в присутствии три(орто-толил)фосфина.

18. Способ по п.15, где R^a представляет собой H, и внутримолекулярную циклизацию осуществляют в присутствии агента сочетания.

19. Способ по п.15, где R^a представляет собой H, и внутримолекулярную циклизацию выполняют в присутствии уксусного ангидрида или уксусного хлорангидрида.

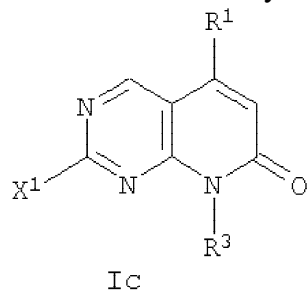
20. Способ по п.15, дополнительно включающий стадии (и) взаимодействия соединения формулы Ia



с соединением формулы R^3-NH_2 в присутствии основания и в подходящем

растворителе с получением соединения формулы Ib.

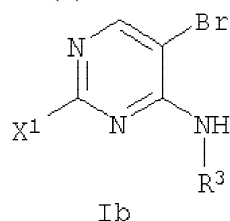
21. Способ получения соединения формулы Ic



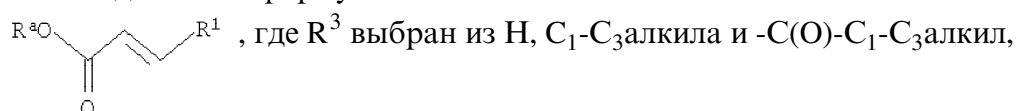
где R¹ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆гидроксиалкил или C₃-C₇циклоалкил;

R² представляет собой Br или I; и R³ представляет собой водород, OH, -NH₂, арил, C₁-C₆алкил, C₃-C₇циклоалкил или C₃-C₇гетероцикл; включающий стадии

(а) взаимодействия соединения формулы Ib



с соединением формулы



в присутствии основания, катализатора на основе переходного металла и возможно фосфинового агента и в подходящем растворителе; (б) обработки полученного продукта стадии (а) уксусным ангидридом в подходящем растворителе с получением соединения формулы Ic.

22. Способ по п.20, где растворитель на стадии (а) выбран из толуола и THF (тетрагидрофурана).

23. Способ по п.21, где катализатор на основе переходного металла представляет собой палладиевое соединение, выбранное из группы, состоящей из тетракис(трифенилфосфин)палладия [(Ph₃P)₄Pd], трис(дибензилиденацетон)дипалладия [Pd₂(dba)₃], бис(дибензилиденацетон)палладия(0) [(dba)₂Pd], ацетата палладия [Pd(OAc)₂], хлорида палладия (PdCl₂), бис(бензонитрил)дихлорпалладия [(C₆H₅CN)₂PdCl₂] и дихлорметанового комплекса (бис(дифенилфосфиноферроцен)палладия дихлорида (Pd(dppf)₂Cl₂), и фосфиновое соединение выбрано из 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина (BINAP), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана, трифенилфосфина (Ph₃P), три(орто-толил)фосфина [(o-CH₃Pb)₃P] и три-трет-бутилфосфина.