



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

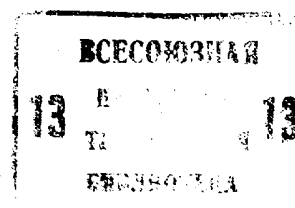
(19) **SU** (11) **1375131** **A3**

(51) 4 C 07 D 239/34, A 61 K 31/17

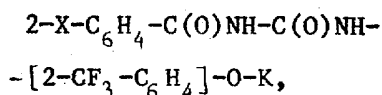
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



- (21) 3909801/23-04
(22) 14.06.85
(31) 123399/1984; 069426/1985
(32) 15.06.84; 02.04.85
(33) JP
(46) 15.02.88. Бюл. № 6
(71) Исихара Сангио Кайся, ЛТ (JP)
(72) Такахио Хага, Нобутоси Ямада, Хидео Суги, Тору Коянаги и Хироси Окада (JP)
(53) 547.485.07(088.8)
(56) Выложенная заявка Японии № 109721/82, Сб. 3(2), сер.48(206), опублик. 1982.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ N-БЕНЗОИЛ-N'-ПИРИМИДИНИЛОКСИФЕНИЛ-МОЧЕВИНЫ
(57) Изобретение касается замещенных пиримидина, в частности получения соединений общей формулы

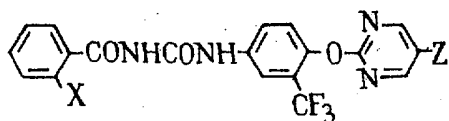


где K - $-C\equiv N-CH=CZ-CH=N$; X=Cl, Br, NO₂;
Z - Cl или Br, которые обладают про-

тивоопухолевой активностью. Цель изобретения - создание более активных веществ указанного класса. Их синтез ведут из соединений формул $2-R_1$, $3-CF_3-C_6H_4-OK$ и $2-X-C_6H_4-C(O)R_2$, где X указано выше; R₁ и R₂ - изоцианатная или аминотруппа, причем R₁ и R₂ должны быть разными, при температуре от 0°C до кипения в среде растворителя (бензол, толуол, ксилол, пиридин, диоксан, диметилсульфоксид, моноклорбензол, этилацетат). В случае, когда R₁ - изоцианатная группа и R₂ - NH₂, процесс ведут при 0 - 120°C в среде бензола, ксилола, толуола, пиридина, диоксана, диметилсульфоксида, а когда R₂ - изоцианатная группа и R₁ - NH₂, процесс ведут от 50°C до кипения в среде толуола, ксилола, моноклорбензола, этилацетата или диоксана. Испытания новых веществ показывают их лучшую противоопухолевую активность, чем N-(2-бромбензоил)-N'-[3-хлор-4-(5-иод-2-пиримидинилокси)фенил]мочевина. 2 з.п. ф-лы, 4 табл.

(19) **SU** (11) **1375131** **A3**

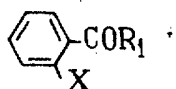
Изобретение относится к способу получения новых производных N-бензоил-N'-пиримидинилмочевины общей формулы I



где X - хлор, бром или нитрогруппа;

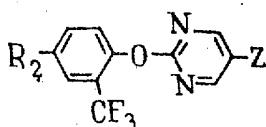
Z - хлор или бром,

отличающийся тем, что соединение общей формулы II



где X имеет указанные значения;

R' - изоцианатная или аминогруппа, подвергают взаимодействию с соединением формулы III



где Z имеет указанные значения;

R² - изоцианатная или аминогруппа, при этом, если R' - изоцианатная группа, то R² - аминогруппа, если R' - аминогруппа, то R² - изоцианатная группа, при температуре от 0° до температуры кипения, в среде растворителя, такого, как бензол, толуол, ксилол, пиридин, диоксан, диметилсульфоксид, моноклорбензол, этилацетат, которые могут быть использованы в качестве биологически активных веществ.

Целью изобретения является разработка способа получения новых производных N-бензоил-N'-пиримидинил-оксифенилмочевины, которые по сравнению с известными обладают более высокой противоопухолевой активностью.

Пример 1. Получение N-(2-нитробензоил)-N'-[4-(5-бromo-2-пиримидинилокси)-3-трифторметилфенил]мочевины (соединение I).

Стадия А. 50 мл раствора диметилсульфоксида, содержащего 4,18 г 5-бromo-2-хлорпиримидина, 3,5 г 2-трифторметилфенола и 5,96 г карбоната калия вводят в колбу и перемешивают при 120°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь вводят в воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и высушивают на безводном сульфате натрия. Затем этилацетат отгоняют и остаток очищают при

помощи колоночной хроматографии на силикагеле, посредством чего получают 5,03 г 5-бromo-2-(2-трифторметилфенокси)пиримидина, имеющего показатель преломления ($n_D^{30,2}$), равный 1,5417.

Стадия Б. 5,0 г замещенного пиримидина, полученного в указанной стадии А, вводят в колбу и растворяют в 25 мл концентрированной серной кислоты. Затем смешанный раствор, содержащий 1,2 мл 60%-ной азотной кислоты и 3 мл концентрированной серной кислоты, добавляют постепенно, по каплям при комнатной температуре в течение 30 мин и смесь подвергают реакции при комнатной температуре в течение 20 мин. После завершения реакции реакционную смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и высушивают на безводном сульфате натрия. Затем этилацетат отгоняют и получают 4,8 г 5-бromo-2-(2-трифторметил-4-нитрофенокси)пиримидина, имеющего показатель преломления ($n_D^{32,2}$) равный 1,5719.

Стадия В. Раствор, полученный растворением в 40 мл ледяной уксусной кислоты 4,8 г замещенного пиримидина, полученного в стадии Б, вводят в колбу и нагревают до 100°C. Затем добавляют постепенно 3,69 г восстановленного железа и смесь нагревают при кипячении в течение 5 мин, после чего охлаждают до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляют ацетон и смесь отфильтровывают. Под пониженным давлением ацетон отгоняют от фильтрата и к остатку добавляют этилацетат. Смесь промывают водой, затем раствором бикарбоната натрия и дополнительно водой, после чего высушивают на безводном сульфате натрия. Затем этилацетат отгоняют и остаток очищают при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, посредством чего получают 3,42 г 4-(5-бromo-2-пиримидинилокси)-3-трифторметиланилина, имеющего точку плавления 140-145°C.

Стадия Г. Раствор, полученный растворением в 10 мл диоксана 1,0 г замещенного анилина, полученного в стадии В, вводят в колбу и туда добавляют раствор, полученный растворением 0,89 г 2-нитробензоилизоцианата в 10 мл диоксана. Смесь остав-

ляют при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции продукт вводят в горячую воду и осадок отфильтровывают. Полученные таким образом кристаллы суспендируют в этилацетате и после добавления п-гексана отфильтровывают, промывают метанолом и высушивают, получают 0,82 г указанного в заголовке соединения, имеющего точку плавления 196–197°C.

Найдено, %: С 43,1; Н 2,0; N 13,1.

Вычислено, %: С 43,4; Н 2,1; N 13,3.

Пример 2. Синтез N-(2-нитробензоил)-N'-[4-(5-хлор-2-пиримидинилокси)-3-трифторметилфенил]мочевины (соединение № 2).

Стадия А. 50 мл раствора диметилсульфоксида, содержащего 5,0 г 2,5-дихлорпиримидина, 6,6 г 2-трифторметилфенола и 9,4 г карбоната калия, вводят в колбу и перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь вводят в ледяную воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и высушивают на безводном сульфате натрия. Затем отгоняют этилацетат и остаток очищают при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, посредством чего получают 7,7 г 5-хлор-2-(2-трифторметилфенокси)пиримидина.

Стадия Б. 7,7 г замещенного пиримидина, полученного в стадии А, вводят в колбу и растворяют в 45 мл концентрированной серной кислоты. Затем смешанный раствор, содержащий 2,1 мл 60%-ной азотной кислоты и 10 мл концентрированной серной кислоты, добавляют постепенно по каплям при комнатной температуре в течение 30 мин и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин. После завершения реакции реакционную смесь вводят в ледяную воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и высушивают на безводном сульфате натрия. Затем этилацетат отгоняют и остаток очищают при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, после чего получают 8,4 г 5-хлор-2-(2-трифторметил-4-нитрофенокси)пиримидина.

Стадия В. Раствор, полученный растворением в 70 мл ледяной уксусной кислоты 8,4 г замещенного пиримидина, полученного в стадии Б, вводят в колбу и нагревают до 100°C. Затем постепенно добавляют 7,4 г восстанов-

ленного железа и нагревают с обратным холодильником в течение 10 мин. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, вводят в воду и экстрагируют хлористым метиленом. Экстрактный раствор промывают водой и высушивают на безводном сульфате натрия. Затем хлористый метилен отгоняют и остаток очищают при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, посредством чего получают 6,0 г 4-(5-хлор-2-пиримидинилокси)-3-трифторметиланилина, имеющего точку плавления 154–155,5°C.

Стадия Г. Раствор, полученный растворением в 15 мл диоксана 2,0 г замещенного анилина, полученного в стадии Б, вводят в колбу и добавляют туда раствор, полученный растворением 1,62 г 2-нитробензоилизоцианата в 10 мл диоксана. Смесь затем подвергают реакции при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции продукт вводят в горячую воду и осадки отфильтровывают. Полученные таким образом кристаллы суспендируют в этилацетате и после добавления п-гексана подвергают фильтрованию и высушиванию, получают 0,8 г указанного в заголовке продукта, имеющего точку плавления 201–205°C.

Найдено, %: С 47,3; Н 2,3; N 14,2.

Вычислено, %: С 47,4; Н 2,3; N 14,5.

Аналогично получены другие соединения.

Соединение № 3.

N-(2-нитробензоил)-N'-[4-(5-йод-2-пиримидинилокси)-3-трифторметилфенил]мочевина.

Точка плавления 211–214°C.

Соединение № 4.

N-(2-хлорбензоил)-N'-[4-(5-хлор-2-пиримидинилокси)-3-трифторметилфенил]мочевина.

Найдено, %: С 48,7; Н 2,6; N 11,9.

Вычислено, %: С 48,4; Н 2,3; N 11,9.

Соединение № 5.

N-(2-трифторметилбензоил)-N'-[4-(5-хлор-2-пиримидинилокси)-3-трифторметилфенил]мочевина.

Соединение № 6.

N-(2-бромбензоил)-N'-[4-(5-хлор-2-пиримидинилокси)-3-трифторметилфенил]мочевина.

Найдено, %: С 44,6; Н 2,2; N 10,8.

Вычислено, %: С 44,3; Н 2,2; N 10,9.

Соединение № 7.

N-(2-нитробензоил)-N'-[4-(2-пирими-

динилюкси)-3-трифторметилфенил]мочевина.

Соединение 8.

N-бензоил-N'-[4-(5-хлор-2-пиримидинилокси)-3-трифторметилфенил]мочевина.

Условия получения целевых продуктов согласно примерам 1 и 2 представлены в табл.1.

Пример 3. В колбу вводят раствор 2,1 г 4-(5-бром-2-пиридилил-окси)-3-трифторметилфенилизотиоцианата в 40 мл толуола и к этому раствору добавляют 0,97 г 2-нитробензамида. Эту смесь затем подвергают взаимодействию при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции продукт выливают в 10 мл метанола и осадок отфильтровывают и получают 1,63 г целевого соединения N-(2-нитробензоил)-N-[4-(5-бром-2-пиридилил-окси)-3-трифторметилфенил]мочевины.

Условия получения целевых продуктов согласно примеру 3 представлены в табл.2.

Пример 4. Данный пример иллюстрирует антиопухолевую активность.

Мышам BDF₁ прививают внутрибрюшинно клетки лейкемии p-388 в количестве 1×10^6 клеток на мыш. Испытуемое лекарство вводят внутрибрюшинно дважды, т.е. через один день и через четыре дня после прививки. Мышей наблюдают в течение 30 дней на выживание или смерть. Отношение (%) среднего времени выживания испытуемых и контрольных животных получают посредством принятого за 100 дней выживания мышей контрольной группы, которым ввели физиологический раствор. Результаты показаны в табл.1. Сравнение ведут с дисперсиями, полученными путем добавления малых количеств поверхностно-активных веществ (например, Tween-80) к сравнительным соединениям:

N-(2-нитробензоил)-N'[3-хлор-4-(5-йод-2-пиримидинилокси)-фенил]мочевина № 1;

N-(2-хлорбензоил)-N'-[3-хлор-4-(5-хлор-2-пиримидинилокси)-фенил]мочевина № 2;

N-(2-хлорбензоил)-N'-[3-хлор-4-(5-йод-2-пиримидинилокси)-фенил]мочевина № 3.

N-(2-бромбензоил)-N'-[3-хлор-4-(5-йод-2-пиримидинилокси)-фенил]мочевина № 4.

Результаты представлены в табл.3.

Лекарственные препараты на основе предлагаемых соединений получали в соответствии с рецептурным примером 6, приведенном далее в описании.

Пример 5. (Внутрибрюшинный, пероральный)...

Мышам BDF₁ прививают внутрибрюшинно клетки лейкемии p-388 в количестве 1×10^6 клеток на мыш. Испытуемое лекарство вводят перорально дважды, т.е. через один день и через четыре дня после прививки. Мышей наблюдают в течение 30 дней на выживание или смерть. Отношение среднего времени выживания испытуемых и контрольных животных получают посредством принятого за 100-число дней выживания мышей контрольной группы, которым вводят физиологический раствор. Результаты представлены в табл.4. Испытуемые и сравнительные соединения были сформованы в соответствии с рецептурным примером 6.

Пример 6. Испытуемое соединение измельчают при помощи центробежного распылителя. Затем берут 5 весовых частей полиоксиэтиленового (60) гидрогенизированного касторового масла, 0,2 весовых частей силоксана, 0,3 весовых частей полиоксиэтиленполиоксипропиленового блокполимера и добавляют к 79,5 г весовым частям физиологического раствора с целью получения водного раствора, к полученному раствору добавляют 10 весовых частей указанного измельченного соединения. Смесь измельчают в мокрой системе при помощи пескодробилки с использованием стеклянных бус (80% частиц имеют размер частицы не более 2 мкм). Затем туда добавляют 5 весовых частей ксантан-гумми (2%-ный раствор) с целью получения водной суспензии.

Как видно из сравнительных данных предлагаемые соединения имеют более высокую антиопухолевую активность.

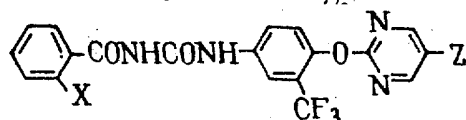
Пример 7. Соединения № 1 и 2, сформованные в соответствии с примером 6, вводят перорально мышам ddV (10 животных) в количестве 12,5 мг/кг после чего ни одна мыш не умерла.

Таким образом LD₅₀ соединений № 1 и 2 - 12,5 мг/кг.

При внутривенном введении тем же мышам суспензии, полученной с добавлением небольшого количества поверхностно активного вещества (Твин-80) к соединению № 3 данного изобретения значение LD₅₀ составляет от 50 до 100 мг/кг.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

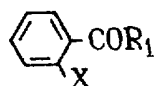
1. Способ получения производных N-бензоил-N'-пиримидинилоксифенилмочевины общей формулы I



где X - хлор, бром или нитрогруппа;

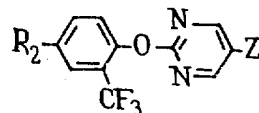
Z - хлор или бром,

отличающийся тем, что соединение общей формулы II



где X имеет указанные значения;

R¹ - изоцианатная или аминогруппа, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы III



где Z имеет указанные значения;
R² - изоцианатная или аминогруппа, при этом если R¹ - изоцианатная группа, то R² - аминогруппа, если R¹ - аминогруппа, то R² - изоцианатная группа, при температуре от 0° до температуры кипения, в среде растворителя, такого, как бензол, толуол, ксилол, пиридин, диоксан, диметилсульфоксид, моноклорбензол, этилацетат.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что если R¹ - изоцианатная группа, а R² - аминогруппа, то процесс ведут при температуре от 0 до 120°C в среде бензола, толуола, ксилола, пиридина, диоксана, диметилсульфоксида.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что если R¹ - аминогруппа, а R² - изоцианатная группа, то процесс ведут при температуре от 50°C до температуры кипения в среде толуола, ксилола, моноклорбензола, этилацетата или диоксана.

Приоритет по признакам:

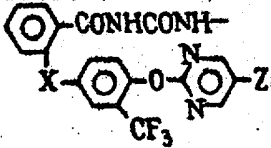
15.06.84 при X - хлор или бром;

02.04.85 при X - нитрогруппа.

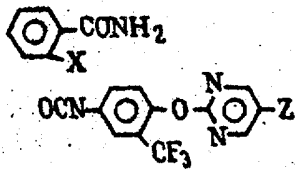
Т а б л и ц а 1

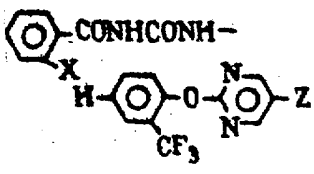
Соединение, №	Реагенты		Условия реакции
			Растворитель
4	X = Cl	Z = Cl	Диоксан
6	X = Br	Z = Cl	Диоксан
1	X = NO ₂	Z = Br	Диметил- сульф- оксид
1	—"	—"	Пиридин
1	—"	—"	Бензол
1	—"	—"	Толуол
2	X = NO ₂	Z = Cl	Ксилол

Продолжение табл. 1.

Соединение, №	Условия реакции		Целевые соединения	
	Температура, °C	Время, ч		Выход, %
4	Комнатная	15	X = Cl; Z = Cl	77
6	"	19	X = Br; Z = Cl	77
1	120	5	X = NO ₂ ; Z = Br	30
1	0	19	" "	15
1	80	5	" "	27
1	Комнатная	14	" "	48
2	"		X = NO ₂ ; Z = Cl	70

Т а б л и ц а 2.

Соединение, №	Реагенты		Условия реакции
			Растворитель
1	X = NO ₂	Z = Br	Толуол
2	X = NO ₂	Z = Cl	Ксилол
4	X = Cl	Z = Cl	Монохлорбензол
6	X = Br	Z = Cl	Этилацетат
1	X = NO ₂	Z = Br	Диоксан

Соединение, №	Условия реакции		Целевые соединения	
	Температура, °C	Время, ч		Выход, %
1	Температура кипения	4	X = NO ₂ ; Z = Br	50
2	50	13	X = NO ₂ ; Z = Cl	32
4	Температура кипения	4	X = Cl; Z = Cl	66
6	Температура кипения	4	X = Br; Z = Cl	48
1	50	14	X = NO ₂ ; Z = Br	39

Т а б л и ц а 3

Соединение, №	Доза, мг/кг/день	К, % (MST ¹)
4	6,25	178
1	3,125	153
2	3,125	160
Сравнительное	25	230
соединение 1	12,5	171
Сравнительное		
2	200	183,9
3	100	236,8
4	100	165

П р и м е ч а н и е. MST¹ — отношение среднего времени выживания испытываемых и контрольных животных.

Т а б л и ц а 4

Соединение, №	Доза (активный компонент), мг/кг/день	Т/К, (%) MST ¹
1	6,25	183
2	6,25	167
4	200	178
6	400	201
Сравнительное	1600	185
соединение 1	800	143
	400	116

Составитель С.Полякова
 Редактор Ю.Серода Техред Л.Сердюкова Корректор М.Шароши

Заказ 623/58 Тираж 370 Подписное
 ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4