P03 03631

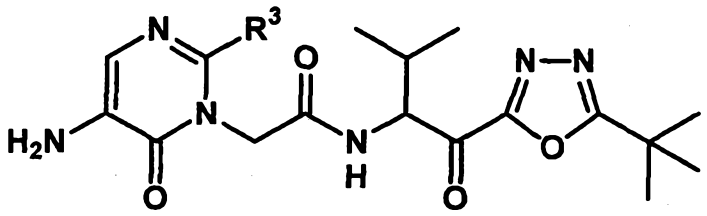
76.957/BE

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

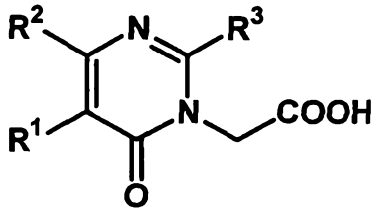
Pirimidinszármazékok és eljárás előállításukra

A találmány tárgyát az



(E)

általános képletű gyógyszerhatóanyagok előnyös szintézis-intermediereiként hasznosítható



(I)

általános képletű pirimidinszármazékok — ahol

R^1 adott esetben védett aminocsoport;

R^2 hidrogénatom, hidroxicsoport vagy klóratom;

R^3 adott esetben szubsztituált alkil-, cikloalkil- vagy heterociklil-csoport —

és sóik és előállításuk képezik.

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

76.957/BE

A2

P03 03631

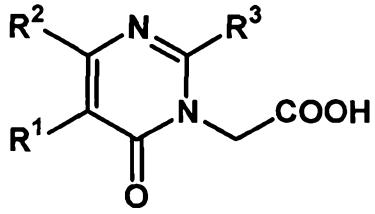
Pirimidinszármazékok és eljárás előállításukra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát a gyógyszerészeti hatóanyag-intermedierként hasznosítható (I) általános képletű új pirimidin-származékok és/vagy alkalmazásukkal gyógyszerészeti hatóanyag előállítására szolgáló eljárás képezi.

Közelebbről a találmány tárgyát

(1) az

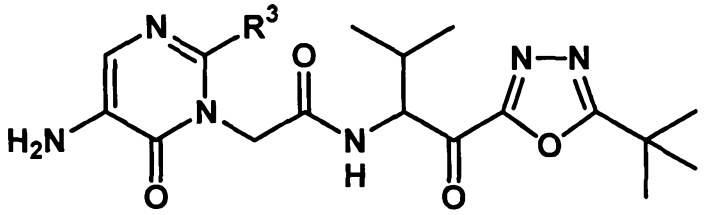


(I)

általános képletű pirimidin-származékok (ahol az összes szimbólum jelentése megegyezik a később leírtakkal),

(2) az előállításukra szolgáló eljárás, és

(3) alkalmazásukkal vagy nem mérgező sóik alkalmazásával az



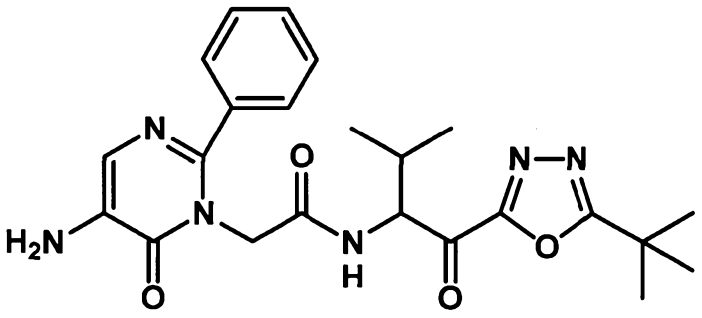
(E)

általános képletű (RS)-N-[1-(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il--karbonil)-2-metil-propil]-2-(5-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1--il)-acetamid-származékok előállítására szolgáló eljárás képezik.

A WO98/24806 számú szabadalmi iratban ismertetik, hogy az (E) általános képletű vegyület vagy nem mérgező sója a szerinproteázok (főként az elasztáz) inhibitoraként használható.

A J. Med. Chem. 43, 4927-4929 (2000) ismerteti, hogy azok az (E) általános képletű vegyületek, melyekben R^3 jelentése fe-

nilcsoport, vagyis az



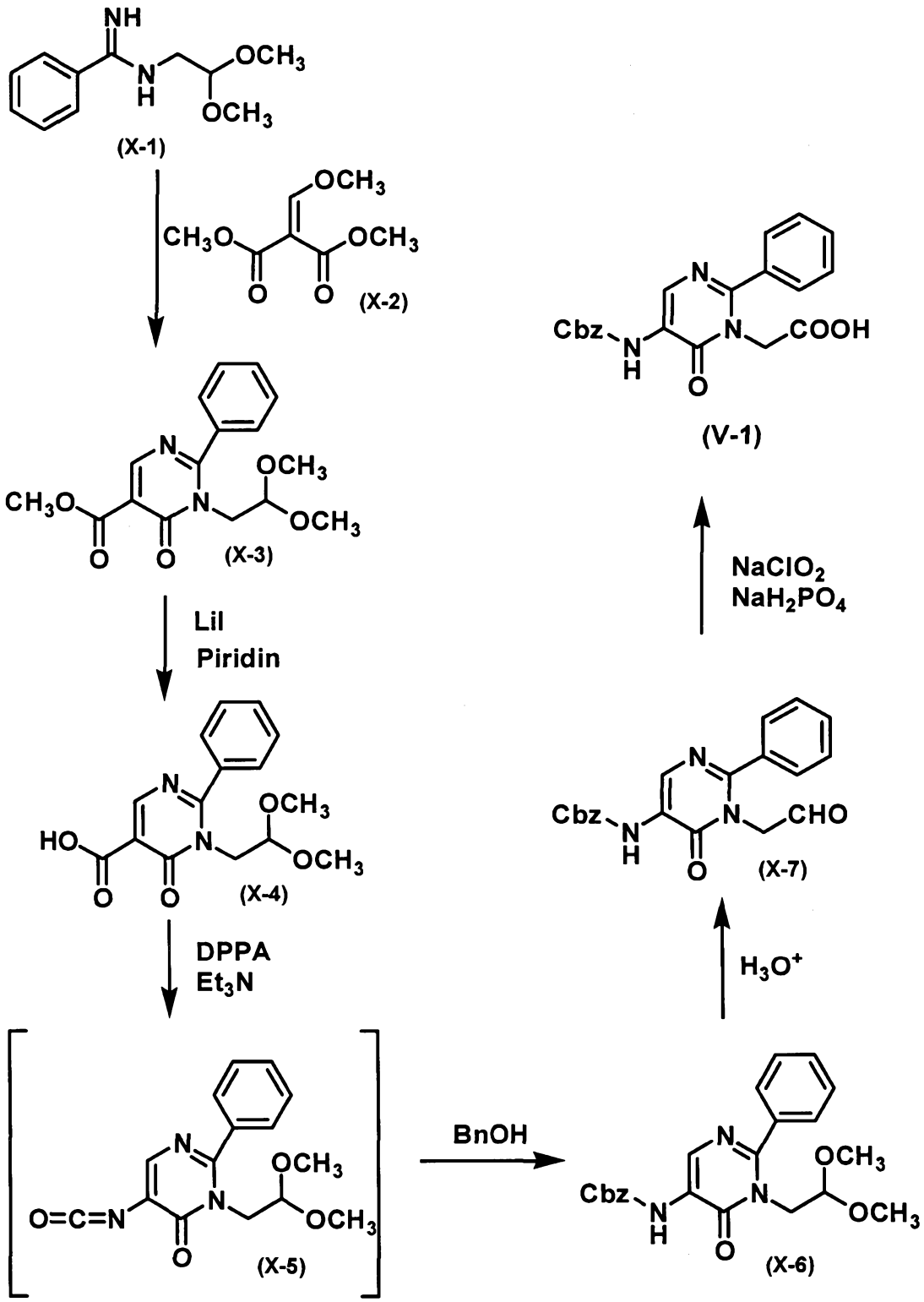
(E-1)

képletű (RS)-N-[1-(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il-karbonil)--2-metil-propil]-2-(5-amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin--1-il)-acetamid vagy nem mérgező sója orálisan ható elasztáz-inhibitorként alkalmazható.

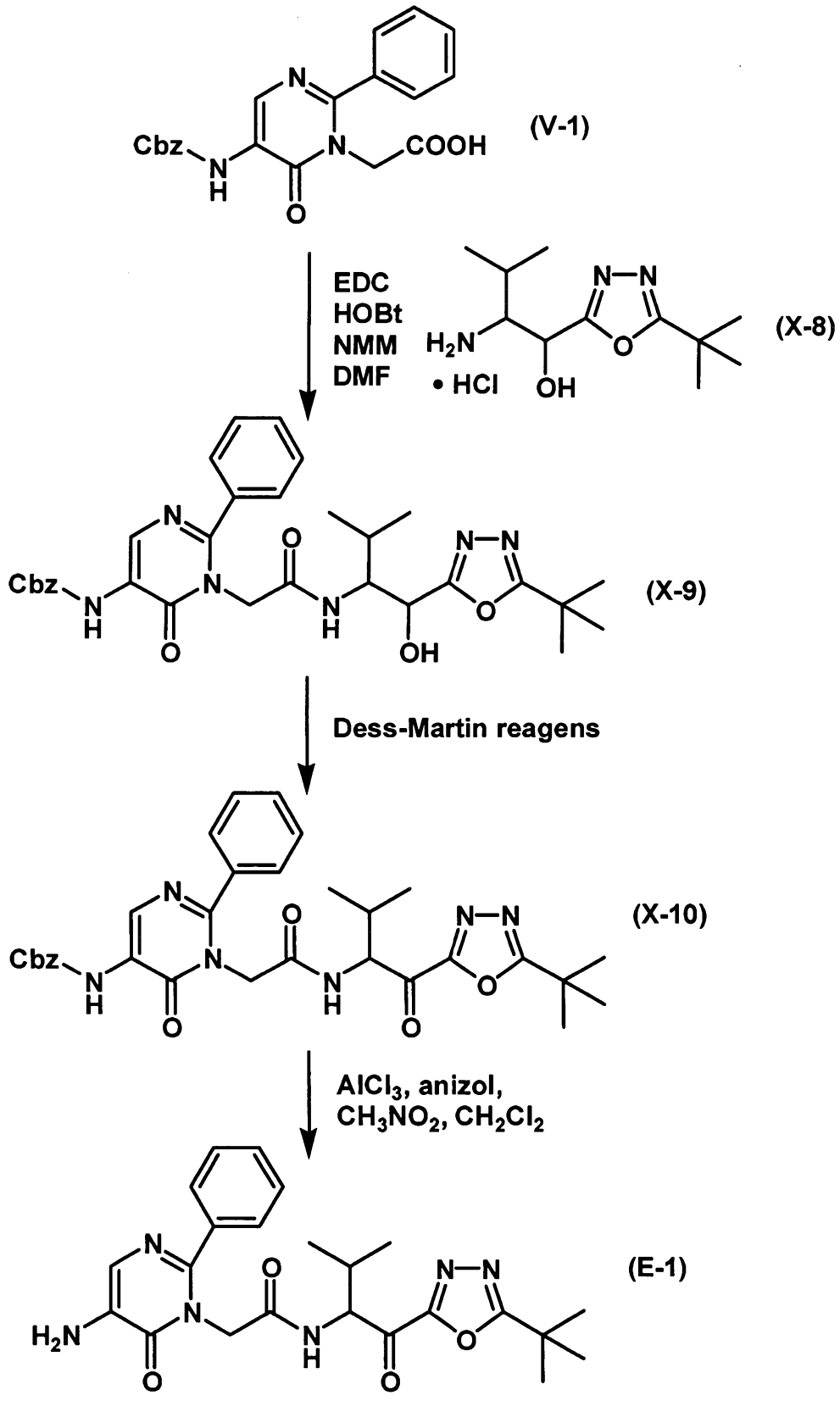
Azóta az (E-1) képletű vegyület előállítási eljárását sokféle módon vizsgálták. Eddig a következő eljárások ismeretesek:

(1) A WO98/24806 számú szabadalmi irat ismerteti az (E-1) képletű vegyület előállítási eljárását a [J. Med. Chem. 39, 98-108 (1995)] cikkben leírt eljárásnak megfelelően (amit az 1. reakcióvázlat mutat) az (V-1) képletű 5-{[(benzil-oxi)-karbonil--amino}-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav előállítására, majd ezt követően az (V-1) képletű kulcsintermedier reagáltatását a 2. reakcióvázlatban bemutatott eljárás szerint.

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



Az 1. és 2. reakcióvázlatban Et_3N jelentése trietil-amin,

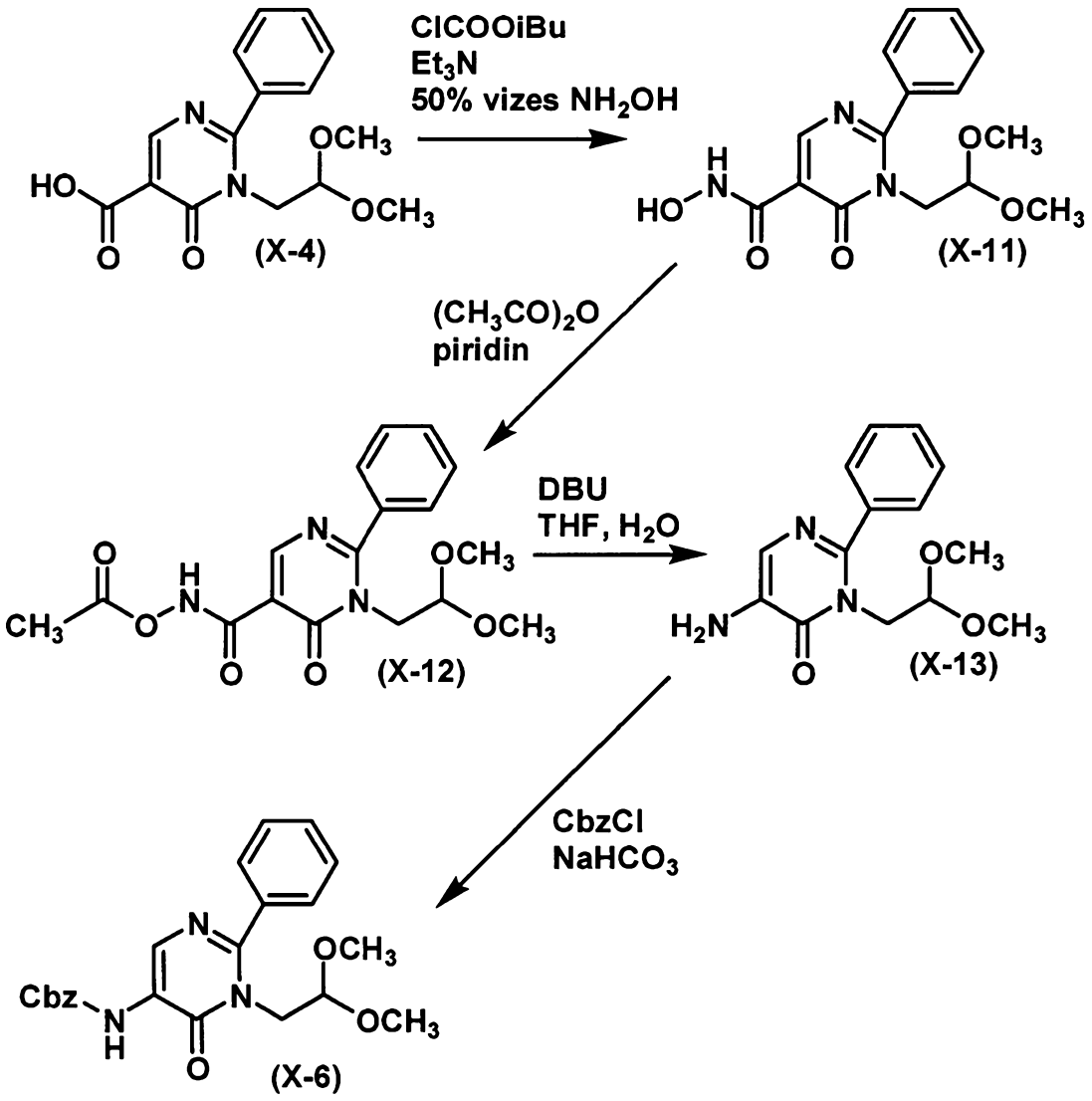
DPPA jelentése difenil-foszforil-azid, BnOH jelentése benzil-alkohol, Cbz jelentése (benzil-oxi)-karbonil, EDC jelentése 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid, HOBt jelentése 1-hidroxi-benztriazol, NMM jelentése N-metil-morfolin és DMF jelentése dimetil-formamid.

Az 1. reakcióvázlatban bemutatott eljárás során Curtius--átrendeződési reakcióban képződik az (X-4) képletű vegyületből az (X-6) képletű vegyület. Ebben az átrendeződési reakcióban azonban nagymennyiségű nitrogéngáz fejlődik. Ennek a nitrogéngáznak nincs jelentősége kis léptékű, például laboratóriumi szintű szintézisnél, ipari méretű tömeggyártásnál azonban komoly problémát jelent. Ebből a szempontból a pirimidin-származékok Curtius-átrendeződési reakciót nem tartalmazó előállítási eljárása reménykeltőnek tűnt.

A WO98/24806 számú szabadalmi iratban bemutatott (E-1) képletű pirimidin-származékot ráadásul 8 lépésben állítják elő egy (X-1) képletű amidinvegyület és az (X-2) képletű dimetil--[(metoxi-metilén)-malonát] reakciójából kiindulva. Ezért reménykeltőnek tűnt az (E-1) képletű pirimidin-származék nagy tömegű szintézise rövidebb úton, hatásosabb eljárással.

(2) A WO00/55140 számú szabadalmi iratban javított eljárást ismertetnek az 1. reakcióvázlatban bemutatott (X-4) képletű vegyület (X-6) képletű vegyületté történő átalakítására. Ez olyan eljárást nyújt pirimidin-származékok előállítására, amelyhez nem kapcsolódik Curtius-átrendeződési reakció.

3. reakcióvázlat



A 3. reakcióvázlatban Et_3N jelentése trietil-amin, ClCOOiBu jelentése izobutil-(klór-karbonát), DBU jelentése 1,8-diaza--biciklo[5.4.0]-7-undecén, THF jelentése tetrahidrofurán és CbzCl jelentése [(benzil-oxi)-karbonil]-klorid.

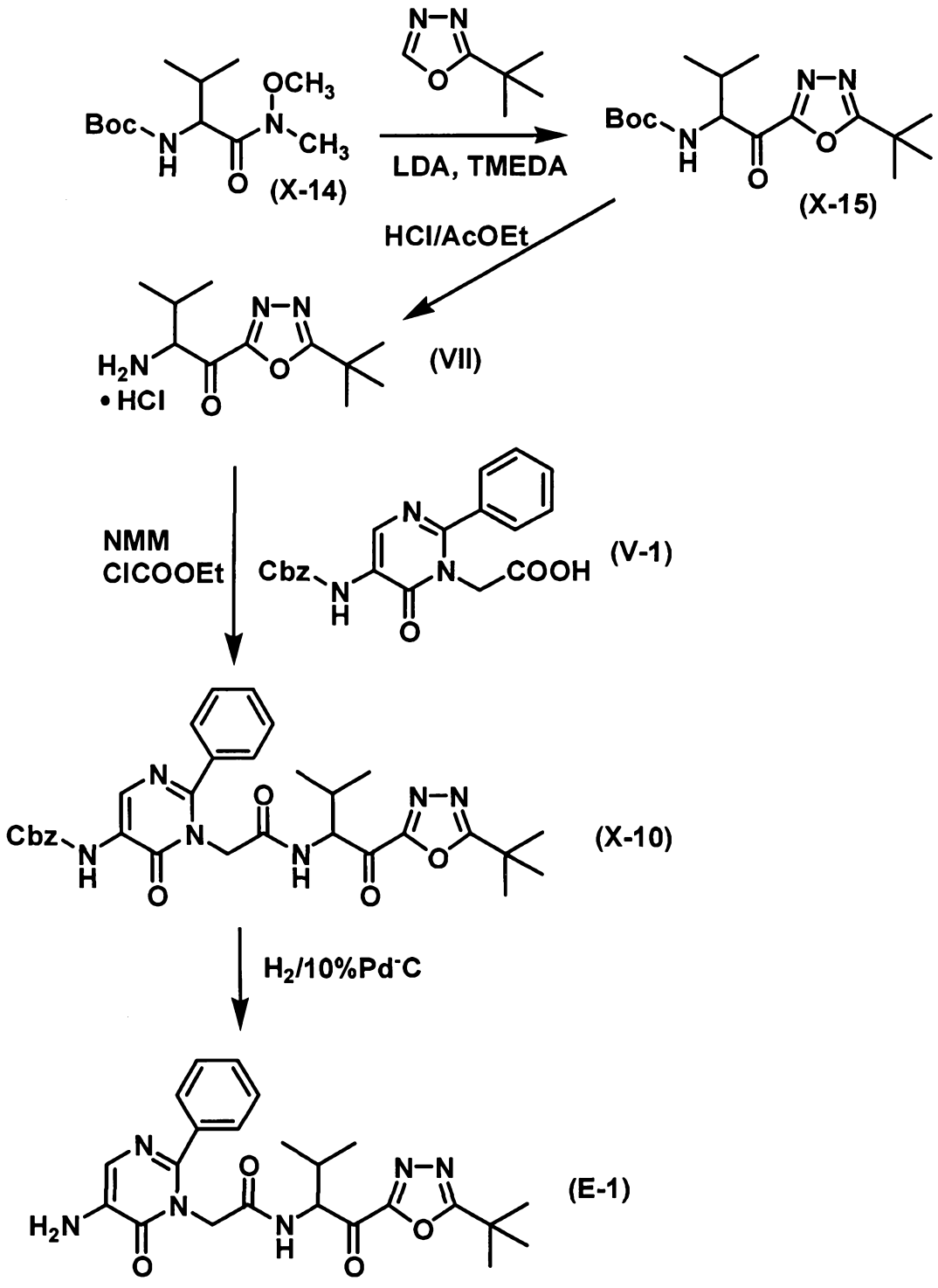
A 3. reakcióvázlatban bemutatott eljárás kikerüli a Curtius--átrendeződési reakciót, de az (X-4) képletű vegyület (X-6) képletű vegyületté történő átalakításához 4 lépésre van szükség. Ezért az ipari méretű szintézishez reménykeltőnek tűnik egy hatáso-

3949

sabb, kevesebb lépést kívánó eljárás alkalmazása.

(3) A WO00/55145 számú szabadalmi irat ismerteti az (E-1) képletű (RS)-N-[1-(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il-karbonil)-2-metil--propil]-2-(5-amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-1-il)--acetamid vagy nem mérgező sója előállítási eljárását (lásd a 4. reakcióvázlatot).

4. reakcióvázlat



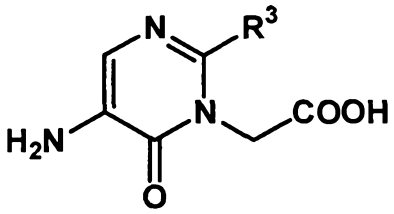
A 4. reakcióvázlatban LDA jelentése lítium-diizopropil--amid, TMEDA jelentése N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamin, Boc jelentése terc-butoxi-karbonil-csoport, AcOEt jelentése etil-

-acetát, NMM jelentése N-metil-morfolin, ClCOOEt jelentése etil--(klór-karbonát) és Cbz jelentése (benzil-oxi)-karbonilcsoport.

A 4. reakcióvázlat szerinti eljárásban az (V-1) képletű vegyületnek vagy sójának és a (VII) képletű vegyületnek vagy sójának amidálási reakciója után a benzil-oxi-karbonil védőcsoportot el kell távolítani. A védőcsoport-eltávolítási reakciónak ipari méretekben ráadásul az a hátránya, hogy nagyon híg oldatban kell végrehajtani. Így szükség volt egy hatásosabb, kevesebb lépést igénylő eljárásra.

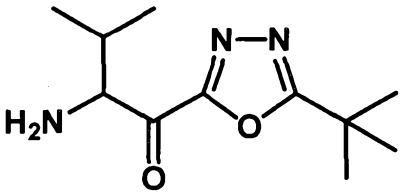
A feltalálók energetikai vizsgálatokat végeztek az (E) általános képletű vegyület ipari méretekben történő, hatásos előállítása céljából, és azt találták, hogy az (I-A) általános képletű vegyület segítségével teljesül a cél.

A feltalálóknak sikerült az (E) általános képletű vegyületet védőcsoport bevitele nélkül előállítani az



(I-A)

általános képletű 5-amino-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav-származéknak (ahol R^3 jelentése hasonló a fent bemutatotthoz) vagy sójának és a



(VII)

képletű (RS)-2-(2-amino-3-metil-butiril)-5-terc-butil-1,3,4-oxadiazolnak vagy sójának amidálási reakciójával.

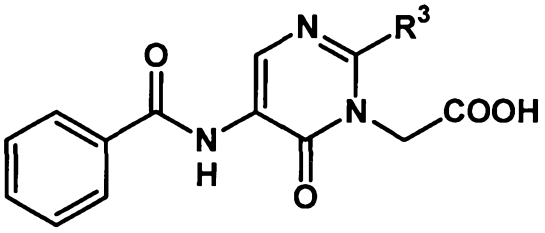
Az (I-A) általános képletű 5-amino-6-oxo-1,6-dihidro--pirimidin-1-il-ecetsav-származékok vagy sóik új vegyületek, amelyek eddig nem voltak ismertek.

A jelen eljárás lehetővé tette az (E-I) képletű vegyület hatékony előállítását, amely fontos gyógyszerészeti hatóanyag.

A feltalálók továbbá új eljárást találtak az (I-A) általános képletű vegyületek előállítására.

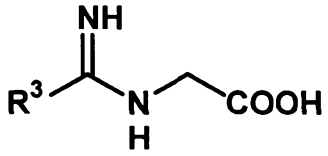
Összefoglalva:

(1) a feltalálóknak sikerült előállítani az (I-A) általános képletű vegyületeket vagy sóikat az



(I-B)

általános képletű 5-(benzoil-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin--1-il-ecetsav-származékon vagy sóján keresztül, amely a (II-1) képletű 4-(etoxi-metilén)-2-fenil-oxazolin-5-on vagy a (II-2) képletű 4-(metoxi-metilén)-2-fenil-oxazolin-5-on és egy



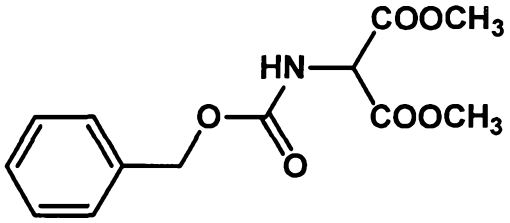
(III)

általános képletű amidino-ecetsav-származék vagy sója reakciójában keletkezik (ahol R^3 jelentése hasonló a fent bemutatotthoz).

A reakciósor nem tartalmaz Curtius-átrendeződési reakciót. Ezenkívül az (E) általános képletű vegyület 2-3 lépésben képződik a (II-1) képletű, illetve a (II-2) képletű, valamint a (III) általános képletű vegyületekből. Így ez az eljárás ipari méretű szintézisben nagyon hatékony.

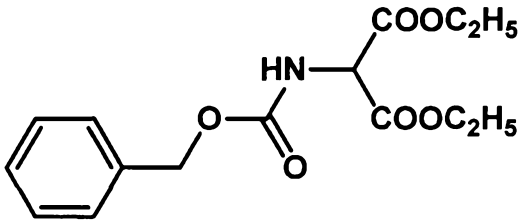
Emellett az (I-B) általános képletű 5-(benzoil-amino)-6--oxo-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav-származékok vagy sóik teljesen új, eddig egyáltalán nem ismert vegyületek.

(2) A feltalálóknak sikerült továbbá előállítani az (I-A) általános képletű vegyületet a



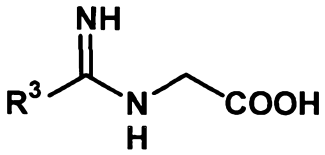
(IV-1)

képletű dimetil-[{[benzil-oxi)-karbonil]-amino}-malonát] vagy a



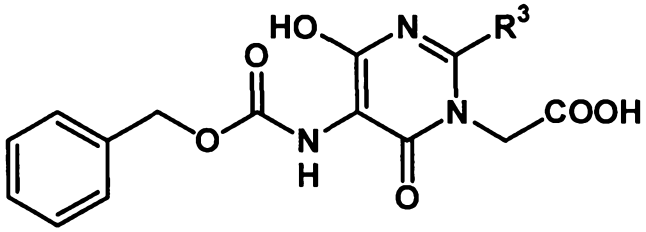
(IV-2)

képletű dietil-[{[benzil-oxi)-karbonil]-amino}-malonát] és a



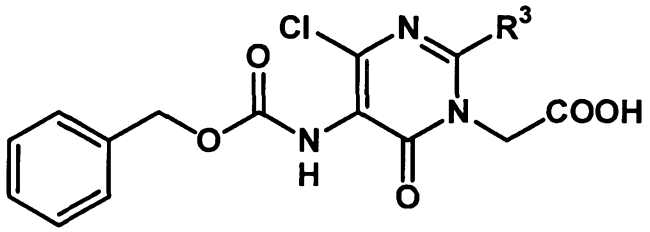
(III)

képletű amidino-ecetsav-származék vagy sója reakciójával (ahol R^3 jelentése hasonló a későbbiekben ismertetetthez), amely az



(I-C)

általános képletű 4-hidroxi-5-{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6--oxo-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav-származékokat vagy sóikat eredményezi, (ahol R^3 jelentése hasonló a későbbiekben ismertetetthez), amelyeket halogénezve az



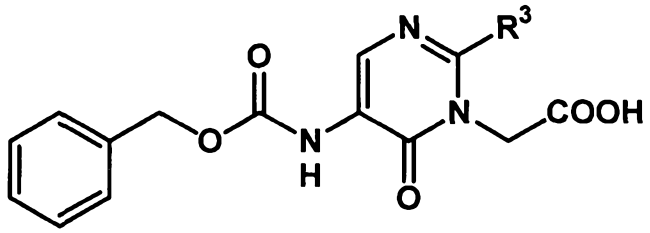
(I-D)

általános képletű 4-klór-5-{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6--oxo-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav-származékok vagy sóik keletkeznek (ahol R^3 jelentése megegyezik a későbbiekben ismertetettel), ezeket pedig hidrogénezzük.

Ez a reakciósor sem tartalmaz Curtius-átrendeződési reakciót. Ezenkívül az (E) általános képletű vegyületek kevés (vagyis 4) lépésben képződnek a (IV-1) képletű, illetve a (IV-2) képletű, valamint a (III) általános képletű vegyületekből. Így ez az eljárás ipari méretű szintézisben szintén nagyon hatékony.

Továbbmenve, az (I-C) általános képletű 4-hidroxi-5-{[(benzil--oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav--származékok vagy sóik és a 4-klór-5-{[(benzil-oxi)-karbonil]--amino}-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav-származékok vagy sóik teljesen új, eddig egyáltalán nem ismert vegyületek.

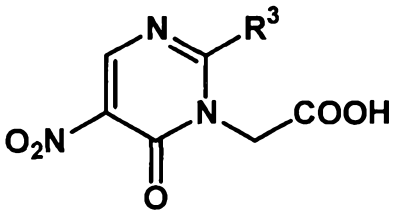
(3) A feltalálóknak sikerült továbbá előállítani az (I-A) általános képletű vegyületet az



(V)

általános képletű 5-{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo-1,6--dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav-származékok védőcsoportját eltávolítva (ahol R^3 jelentése megegyezik a későbbiekben ismertetettel).

(4) A feltalálóknak sikerült előállítani az (I-A) általános képletű vegyületek 5-nitro-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav--származékát a



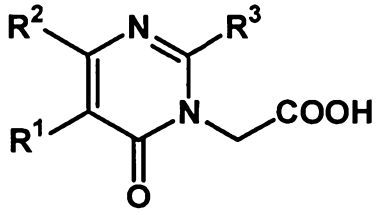
(VI)

általános képletű vegyületek reakciójával (ahol R^3 jelentése megegyezik a későbbiekben ismertetettel).

Tehát a találmány szerinti (I) általános képletű pirimidin-származékok vagy sóik teljesen újak, és ezek a vegyületek intermedierként alkalmazhatók az (RS)-N-[1-(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il-karbonil)-2-metil-propil]-2-(5-amino-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-1-il)-acetamid-származékok vagy nem mérgező sóik előállítása során (WO98/24806).

A találmány tárgyát

1) az



(I)

általános képletű pirimidin-származékok [ahol R^1 jelentése amino-, benzoil-amino- vagy {[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, hidroxicsoport vagy klóratom,

R^3 jelentése (1) 1-4 szénatomos alkil-, (2) Cyc1- vagy (3) Cyc1-csoportot hordozó 1-4 szénatomos alkilcsoport (ahol Cyc1 jelentése 3-10 szénatomos egy- vagy kétgyűrűs széngyűrű vagy 3-10-tagú egy- vagy kétgyűrűs heterogyűrű 1-4 nitrogén-, 1-2

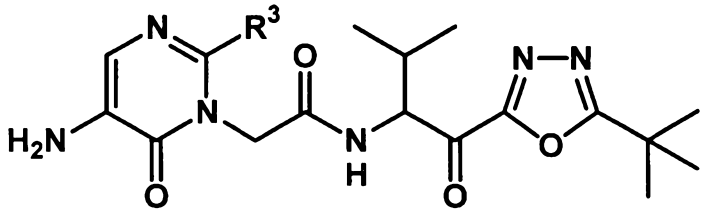
oxigén- és/vagy 1-2 kénatommal, és a Cycl 1-5 R^4 csoportot hordozhat,

R^4 jelentése (1) 1-4 szénatomos alkilcsoport, (2) halogénatom, (3) nitro-, (4) trifluor-metil-, (5) trifluor-metoxi-, (6) nitril-, (7) fenil- vagy (8) $-OR^5$ csoport (ahol R^5 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy fenilcsoportot hordozó 1-4 szénatomos alkilcsoport),

azzal a fenntartással, hogy ha R^1 jelentése {[(benzil-oxi)--karbonil]-amino}-csoport, akkor R^2 jelentése hidroxicsoport vagy klóratom] vagy sóik,

2) előállítási eljárásaik és

3) az



(E)

általános képletű (RS)-N-[1-(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il--karbonil)-2-metil-propil]-2-(5-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1--il)-acetamid-származékok vagy sóik előállítási eljárása (ahol R^3 jelentése ugyanaz, mint a fenti 1) pontban) képezi, alkalmazásukkal jellemezve.

A jelen leírásban az 1-4 szénatomos alkilcsoport jelentése metil-, etil-, propil-, butilcsoport és izomereik.

A jelen leírásban a halogén jelentése fluor-, klór-, bróm- és jódatom.

A jelen leírásban a 3-10 szénatomos mono- vagy biciklusos széngyűrű jelentése 3-10 szénatomos mono- vagy biciklusos aril-széngyűrű vagy részben vagy teljesen telített változata. Ide

tartozik például a ciklopropán, ciklobután, ciklopentán, ciklohexán, cikloheptán, ciklooktán, ciklononán, ciklodekán, ciklopropén, ciklobutén, ciklopentén, ciklohexén, cikloheptén, ciklooktén, ciklopentadién, ciklohexadién, cikloheptadién, ciklooktadién, benzol, pentalén, azulén, perhidroazulén, perhidropentalén, indén, perhidroindén, indán, naftalin, tetrahidronaftalin, perhidronaftalin, stb.

A jelen leírásban az 1-4 nitrogén-, 1-2 oxigén- és/vagy 1-2 kénatomot tartalmazó 3-10 tagú mono- vagy biciklusos heterogyűrű jelentése 1-4 nitrogén-, 1-2 oxigén- és/vagy 1-2 kénatomot tartalmazó 3-10 tagú mono- vagy biciklusos heteroaril-gyűrű vagy részben vagy teljesen telített változatai.

1-4 nitrogén-, 1-2 oxigén- és/vagy 1-2 kénatomot tartalmazó 3-10 tagú mono- vagy biciklusos heteroaril-gyűrű például a pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, azepin, diazepin, furán, pirán, oxepin, tiofén, tiin, tiepin, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, furazán, oxadiazol, oxazin, oxadiazin, oxazepin, oxadiazepin, tiadiazol, tiazin, tiadiazin, tiazepin, tiadiazepin, indol, izoindol, indolidin, benzofurán, izobenzofurán, benzotiofén, izobenzotiofén, ditianaftalin, indazol, kinolin, izokinolin, kinolizin, purin, ftálazin, pteridin, naftiridin, kinoxalin, kinazolin, cinnolin, benzoxazol, benztiazol, benzimidazol, kromén, benzofurazán, benzotiadiazol, benzotriazol, stb.

Teljesen vagy részlegesen telített 3-10 tagú, 1-4 nitrogén-, 1-2 oxigén- és/vagy 1-2 kénatomot tartalmazó mono- vagy biciklusos heteroaril-gyűrű például az aziridin, azetidin, pirrolin,

pirrolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin, pirazolin, pirazolidin, dihidropiridin, tetrahidropiridin, piperidin, dihidropirazin, tetrahidropirazin, piperazin, dihidropirimidin, tetrahidropirimidin, perhidropirimidin, dihidropiridazin, tetrahidropiridazin, perhidropiridazin, dihidroazepin, tetrahidroazepin, perhidroazepin, dihidrodiazepin, tetrahidrodiazepin, perhidrodiazepin, oxirán, oxetán, dihidrofurán, tetrahidrofurán, dihidropirán, tetrahidropirán, dihidrooxepin, tetrahidrooxepin, perhidrooxepin, thiirán, thietán, dihidrotiofén, tetrahidrotiofén, dihidrotiin (dihidrotio-pirán), tetrahidrotiin (tetrahidrotiopirán), dihidrotiepin, tetrahidrotiepin, perhidrotiepin, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidin), dihidroizoxazol, tetrahidroizoxazol (izoxazolidin), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidin), dihidroizotiazol, tetrahidroizothiazol (izotiazolidin), dihidrofurazán, tetrahidrofurazán, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidin), dihidrooxazin, tetrahidrooxazin, dihidrooxadiazin, tetrahidrooxadiazin, dihidrooxazepin, tetrahidrooxazepin, perhidrooxazepin, dihidrooxadiazepin, tetrahidrooxadiazepin, perhidrooxadiazepin, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidin), dihidrotiazin, tetrahidrotiazin, dihidrotiadiazin, tetrahidrotiadiazin, dihidrotiazepin, tetrahidrotiazepin, perhidrotiazepin, dihidrotiadiazepin, tetrahidrotiadiazepin, perhidrotiadiazepin, morfolin, tiomorfolin, oxatián, indolin, izoindolin, dihidrobenzofurán, perhidrobenzofurán, dihidroizobenzofurán, perhidroizobenzofurán, dihidrobenzotiofén, perhidrobenzotiofén, dihidroizobenzotiofén, per-

hidroizobenzotiofén, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidrokinolin, tetrahidrokinolin, perhidrokinolin, dihidroizokinolin, tetrahidroizokinolin, perhidroizokinolin, dihidroftálazin, tetrahidroftálazin, perhidroftálazin, dihidronaftiridin, tetrahidronaftiridin, perhidronaftiridin, dihidrokinoxalin, tetrahidrokinoxalin, perhidrokinoxalin, dihidrokinazolin, tetrahidrokinazolin, perhidrokinazolin, dihidrocinnolin, tetrahidrocinnolin, perhidrocinnolin, benzoxatián, dihidrobenzoxazin, dihidrobenzotiazin, pirazinomorfolin, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenztiazol, perhidrobenztiazol, dihidrobenzimidazol, perhidrobenzimidazol, dihidrobenzazepin, tetrahidrobenzazepin, dihidrobenzodiazepin, tetrahidrobenzodiazepin, benzodioxepán, dihidrobenzoxazepin, tetrahidrobenzoxazepin, dihidrokarbazol, tetrahidrokarbazol, perhidrokarbazol, dihidroakridin, tetrahidroakridin, perhidroakridin, dihidrodibenzofurán, dihidrodibenzotiofén, tetrahidrodibenzofurán, tetrahidrodibenzotiofén, perhidrodibenzofurán, perhidrodibenzotiofén, dioxolán, dioxán, ditiolán, ditián, dioxaindán, benzodioxán, kromán, benzoditiolán, benzoditián, stb.

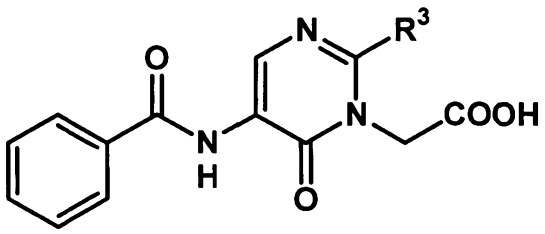
Amennyiben másképpen nem jelezzük, a találmány magában foglalja az összes izomert is. Az alkil-, alkenil- és alkinil-csoportokba például beleértendők az egyenes láncú és az elágazó láncú képviselőik is. A fentieken kívül a kettőskötéssel, gyűrűvel, kondenzált gyűrűvel járó (E-, Z-, cisz-, transz-) izomerek, az aszimmetrikus szénatom(ok)tól eredő izomerek (R-, S-, α-, β--izomerek, enantiomerek, diasztereomerek), az optikai forgatóképességgel rendelkező optikailag aktív izomerek (D-, L-, d-, l-

-izomerek), a kromatográfiásan szétválasztott poláros vegyületek (polárosabb, illetve kevésbé poláros vegyületek), egyensúlyban lévő vegyületek tetszőleges arányú keverékei és a racém keverékek is a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A találmány szerinti vegyületek előállítási eljárása

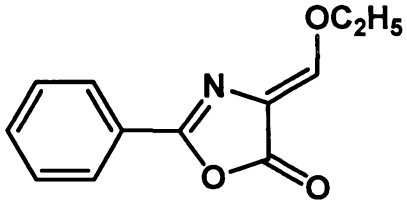
A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek az itt következő vagy a példákban leírt eljárásoknak megfelelően állíthatók elő:

[1] A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül azok, amelyekben R^1 jelentése benzoil-aminocsoport és R^2 jelentése hidrogénatom, vagyis az



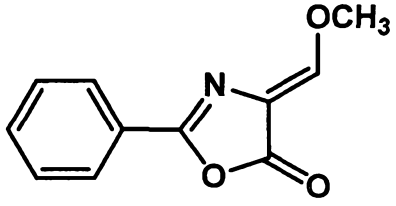
(I-B)

általános képletű 5-(benzoil-amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav-származékok (ahol R^3 jelentése megegyezik a korábban leírtakkal) vagy sóik úgy állíthatók elő, hogy a



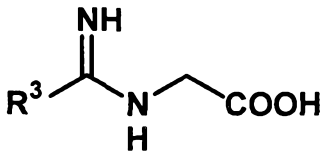
(II-1)

képletű 4-(etoxi-metilén)-2-fenil-oxazolin-5-on-t vagy a



(II-2)

képletű 4-(metoxi-metilén)-2-fenil-oxazolin-5-on-t reagáltatjuk egy

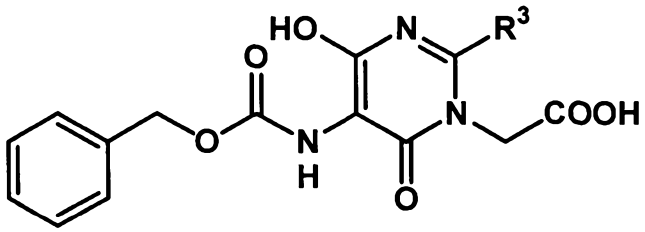


(III)

általános képletű amidino-ecetsav-származékokkal (ahol R^3 jelentése megegyezik a korábban leírtakkal) vagy sóikkal.

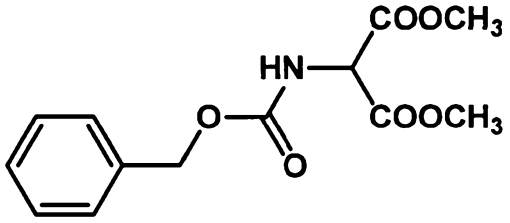
A (II-1) vagy (II-2) képletű vegyületnek és egy (III) általános képletű vegyületnek vagy sójának reakciója végrehajtható például szerves oldószerben (metanol, etanol, stb.) bázis jelenlétében (nátrium-etilát, nátrium-metilát, stb.) 20-150°C közötti hőmérsékleten.

[2] A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül azok, amelyekben R^1 jelentése (benzil-oxi)-karbonilcsoport, R^2 jelentése pedig hidroxicsoport, vagyis az



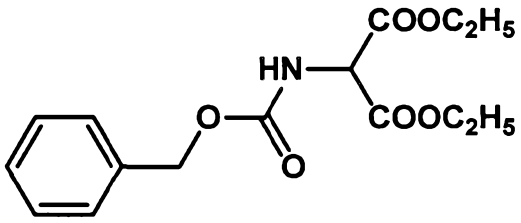
(I-C)

általános képletű 4-hidroxi-5-{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6--oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékok (ahol R^3 jelentése megegyezik a korábban leírtakkal) vagy sóik úgy állíthatók elő, hogy a



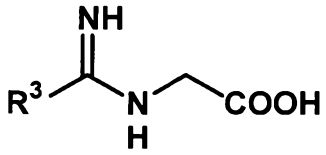
(IV-1)

képletű dimetil-[{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-malonát]-ot vagy sóját vagy a



(IV-2)

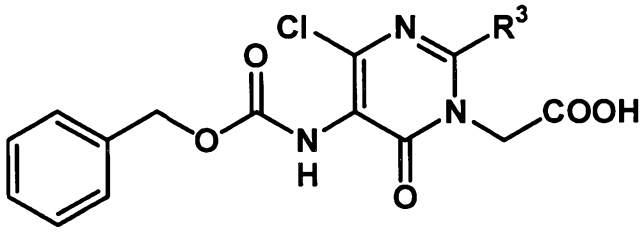
képletű dietil-[{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-malonát]-ot vagy sóját reagáltatjuk egy



(III)

általános képletű amidino-ecetsav-származékkal (ahol R^3 jelentése megegyezik a korábban leírtakkal) vagy sójával.

[3] A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül azok, amelyekben R^1 jelentése (benzil-oxi)-karbonilcsoport, R^2 jelentése pedig klóratom, vagyis az



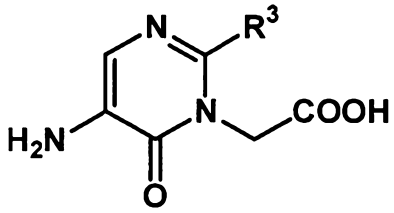
(I-D)

általános képletű 4-klór-5-{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo--1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékok (ahol R^3 jelentése megegyezik a korábban leírtakkal) vagy sóik úgy állíthatók elő, hogy az (I-C) általános képletű vegyületeket halogénezési reakciónak vetjük alá.

A halogénezési reakció ismert, végrehajtható például szerves oldószerben (metilén-diklórid, kloroform, stb.) halogénező reagens (foszfor-oxi-klorid, tionil-klorid, stb.) jelenlétében -20 - 100°C közötti hőmérsékleten.

[4] A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül

azok, amelyekben R^1 jelentése aminocsoport, R^2 jelentése pedig hidrogénatom, vagyis az



(I-A)

általános képletű 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékok (ahol R^3 jelentése megegyezik a korábban leírtakkal) vagy sóik a következő (a)-(d) eljárásokkal állíthatók elő:

(a) Az (I-A) általános képletű vegyületek vagy sóik az előzőekben leírt eljárással előállított (I-B) általános képletű vegyületekből védőcsoport-eltávolítási reakcióval állíthatók elő.

A védőcsoport-eltávolítási reakció ismert, végrehajtható például szerves oldószerben (metanol, etanol, stb.) bázis (nátrium-metilát, nátrium-etilát, stb.) jelenlétében 0-150°C közötti hőmérsékleten.

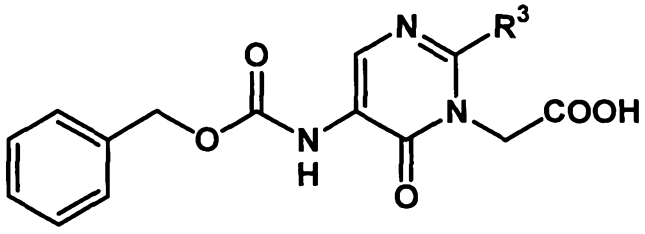
Az (I-A) általános képletű vegyületek vagy sóik úgy is előállíthatók, hogy a (II-1) képletű vagy (II-2) képletű vegyületet reagáltatjuk a (III) általános képletű vegyületekkel vagy sóikkal, és a keletkezett (I-B) általános képletű vegyületeket vagy sóikat izolálás nélkül (azaz ugyanabban az edényben) védőcsoport-eltávolítási reakciónak vetjük alá.

(b) Az (I-A) általános képletű vegyületek vagy sóik az előzőekben leírt eljárással előállított (I-D) általános képletű vegyületekből hidrogénezési reakcióval állíthatók elő.

A hidrogénezési reakció ismert, végrehajtható például inert oldószerben [éterekben (például tetrahidrofurán, dioxán,

dimetoxi-etán, dietil-éter, stb.), alkoholokban (például metanol, etanol, stb.), benzolokban (például benzol, toluol, stb.), ketonokban (például aceton, metil-etil-keton, stb.), nitrilekben (például acetonitril stb.), amidokban (például dimetil-formamid stb.), vízben, etil-acetátban, ecetsavban vagy ezek közül kettőnek a keverékében, stb.] hidrogénező katalizátor jelenlétében (például palládium-szén, palládiumkorom, palládium, palládium--hidroxid, nikkel, Raney-nikkel, ruténium-tetraklorid, stb.), szervetlen sav (például sósav, kénsav, hipoklórossav, bórsav, tetrafluor-bórsav, stb.) vagy szerves sav (például ecetsav, p--toluolszulfonsav, oxálsav, trifluor-ecetsav, hangyasav, stb.) jelenlétében vagy anélkül, normál vagy csökkentett nyomású hidrogénatmoszférában vagy ammónium-formiát jelenlétében 0-200°C közötti hőmérsékleten. Sav alkalmazása esetén használható helyette sója is.

(c) Az (I-A) általános képletű vegyületek védőcsoport-eltávolítási reakcióval állíthatók elő az



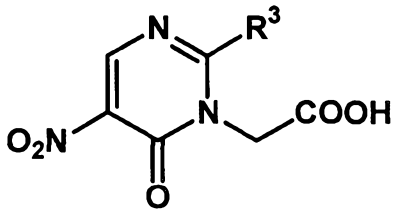
(V)

általános képletű 5-{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo-1,6--dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékokból (ahol R^3 jelentése megegyezik a korábban leírtakkal) vagy sóikból.

A védőcsoport-eltávolítási reakció ismert, végrehajtható például a fenti hidrogénezési reakcióval megegyező eljárással.

(d) Az (I-A) általános képletű vegyületek redukciós reakcióval

állíthatók elő a



(VI)

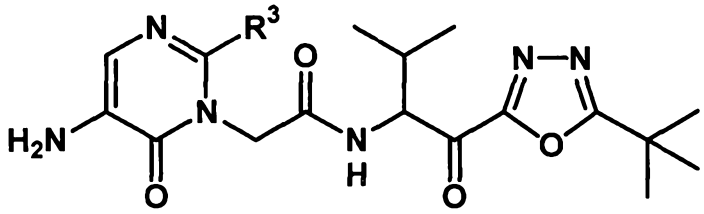
általános képletű [5-nitro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-ecetsav-származékokból (ahol R^3 jelentése megegyezik a korábban leírtakkal) vagy sóikból.

A nitrocsoport redukciós reakciója ismert, végrehajtható például hidrogénezési és redukciós reakcióval, egy fémet vagy sóját alkalmazva.

A hidrogénezési reakció végrehajtható a fenti eljárást alkalmazva.

A redukciós reakció egy fémet vagy sóját alkalmazva ismert, végrehajtható például vízzel elegyedő oldószerben (etanol, metanol, stb.) egy fémet vagy sóját alkalmazva (például cinket, acélt, ónt, ón-dikloridot, vas-dikloridot, stb.) 50-150°C közötti hőmérsékleten.

[5] Az



(E)

általános képletű (RS-N-[(1-(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il--karbonil)-2-metil-propil)]-2-(5-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1--il)-acetamid-származékok vagy nem mérgező sóik (ahol R^3 jelentése megegyezik a korábban leírtakkal) úgy állíthatók elő, hogy a fenti eljárás szerint előállított (I-A) általános képletű vegyü-

leteket vagy nem mérgező sóikat amidálási reakciónak vetjük alá az (RS)-2-(2-amino-3-metil-butiril)-5-terc-butil-1,3,4-oxa-diazollal vagy sójával.

Az amidálási reakció ismert, lehet például:

1) savhalogenidet alkalmazó eljárás,

2) vegyes anhidridet alkalmazó eljárás,

3) kondenzálószert (EDC, DCC, stb.) alkalmazó eljárás, stb.

Kézzelfoghatóan megmagyarázva ezeket az eljárásokat:

1) A savhalogenidet alkalmazó eljárás végrehajtható például az (I-A) általános képletű vegyületek és savhalogenid (például oxalil-diklorid, tionil-klorid, stb.) szerves oldószerben (például kloroform, metilén-diklorid, dietil-éter, tetrahidrofurán, stb.) vagy oldószer nélkül, -20°C és a forrási hőmérséklet között végbemenő reakciójával, majd az így keletkezett savhalogenid tercier amin (például piridin, trietil-amin, dimetil-anilin, (dimetil-amino)-piridin, stb.) jelenlétében -20-40°C közötti hőmérsékleten végbemenő reakciójával.

2) A vegyes anhidridet alkalmazó eljárás végrehajtható például az (I-A) általános képletű vegyületek és savhalogenid (például pivaloil-klorid, tozil-klorid, mezil-klorid, stb.) vagy savszármazék (például klór-etil-formiát (klór-etil-karbonát), klór-izobutil-formiát (klór-izobutil-karbonát), stb.) szerves oldószerben (például kloroform, metilén-diklorid, dietil-éter, tetrahidrofurán, stb.) vagy oldószer nélkül, tercier amin (például piridin, trietil-amin, dimetil-anilin, (dimetil-amino)--piridin, N-metil-morfolin, stb.) jelenlétében -20-40°C közötti hőmérsékleten végrehajtott reakciójával, majd az így keletkezett

vegyes anhidridet a (VII) képletű vegyülettel inert szerves oldószerben (kloroform, metilén-diklorid, dietil-éter, tetrahidrofurán, stb.) -20-40°C közötti hőmérsékleten reagáltatva.

3) A kondenzálószert alkalmazó eljárás végrehajtható például az (I-A) általános képletű vegyületek és a (VII) képletű vegyület inert szerves oldószerben (kloroform, metilén-diklorid, dimetil--formamid, dietil-éter, tetrahidrofurán, etil-acetát, piridin, dimetil-karbonát, terc-butil-metil-éter, stb.) vagy oldószer nélkül, egy amin (például piridin, trietil-amin, dimetil-anilin, dimetil-amino-piridin, nátrium-hidrogén-karbonát, stb.) jelenlétében vagy amin nélkül végzett reakcióval, kondenzálószert (például 1,3-diklór-hexil-karbodiimidet (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetil--amino)-propil]-karbodiimidet (EDC), 1,1'-karbonil-diimidazolt (CDI), 1,3-diizopropil-karbodiimidet (DIPC), 2-klór-1-metil--piridínium-jodidot, 1-benztriazolil-mezilátot, stb.) alkalmazva 1-hidroxi-benztriazol (HOBt) jelenlétében vagy anélkül, -30 és -40°C közötti hőmérsékleten.

Az 1) és 2) reakciókat kívánatos inertgázatmoszférában (például argon, nitrogén, stb.) végrehajtani vízmentes körülmények között. A 3) reakciót lehet inertgáz atmoszférában (argon, nitrogén, stb.) végezni vízmentes körülmények között vagy víz jelenlétében is.

Az (I-A) általános képletű és a (VII) képletű vegyületek amidálási reakcióját célszerű a 3) reakciónál leírtak szerint végrehajtani kondenzálószert alkalmazva.

A (II-1), (II-2), (III), (IV-1), (IV-2), (V) vagy (VI) képletű vegyületek ismertek, például a (II-1) képletű vegyület a

CAS registry No. 15646-46-5, 60777-96-0 számon, a (II-2) képletű vegyület a CAS registry No. 171616-90-3 számon, a (III) általános képletű vegyületek közül az, amelyben R^3 jelentése fenil a CAS registry No. 32683-07-1 számon, a (IV-1) képletű vegyület a CAS registry No. 3005-66-1 számon, az (V) általános képletű vegyületek közül az, amelyben R^3 jelentése fenil a CAS registry No. 148747-59-5 számon szerepel, és a (VI) általános képletű vegyületek közül azt, amelyben R^3 jelentése fenil a WO01/23361 számú szabadalmi iratban, a (VII) képletű vegyületet pedig a WO00/55145 számú szabadalmi iratban írták le.

Mindegyik reakció minden lépése után a terméket el lehet választani, mosni, szárítani és tisztítani, majd így tovább reagáltatni, vagy mindezen műveletek nélkül tovább lehet vinni a következő reakcióba. Más szóval a műveletet alkalmas ponton meg lehet szakítani, és át lehet térni a következő reakcióra. Mindegyik reakció terméke a szokásos tisztítási technikákkal tisztítható, például normál vagy csökkentett nyomáson végzett desztillációval, nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiával, vékonyréteg-kromatográfiával, oszlopkromatográfiával, mosással, átkristályosítással, stb.

A találmány szerinti sók az alkálifémsókat, alkáliföldfémsókat, ammóniumsókat, szerves aminokkal alkotott sókat, savaddíciós sókat, stb. foglalják magukba.

A találmány szerinti vegyületek az ismert módszerekkel alakíthatók át sókká.

Megfelelő sók az alkálifémsók (kálium-, nátriumsók, stb.), alkáliföldfémsók (kalcium-, magnéziumsók, stb.), ammóniumsók,

szerves aminokkal képzett sók (tetrametil-ammóniumsók, trietil--aminnal, metil-aminnal, dimetil-aminnal, ciklopentil-aminnal, benzil-aminnal, fenetil-aminnal, piperidinnel, monoetanol-aminnal, dietanol-aminnal, trisz(hidroxi-metil)-amino-metánnal, lizinnel, argininnel, N-metil-D-glükaminnal, stb. képzett sók), savaddíciós sók (szervetlen savak sói, például hidroklorid, hidrobromid, szulfát, foszfát, nitrát vagy acetát, trifluor--acetát, laktát, tartarát, oxalát, fumarát, maleát, citrát, benzoát, metánszulfonát, etánszulfonát, benzolszulfonát, toluolszulfonát, izetionát, glukuronát, glukonát, stb.).

A találmány szerinti (E) általános képletű vegyületek nem mérgező sói a fent leírt alkálifémsók, alkáliföldfémsók, ammóniumsók, szerves aminokkal képzett sók, savaddíciós sók, szolvátok közül a nem mérgezők.

A találmány szerinti vegyületek és sóik a hagyományos módszerekkel alakíthatók át szolvátokká (vízzel, metanollal, stb.)

Ipari alkalmazhatóság

A találmány szerinti eljárás felülmúlja az (E) általános képletű vegyületek, különösen az (E-1) képletű (RS)-N-[(1-(5-terc--butil-1,3,4-oxadiazol-2-il-karbonil)-2-metil-propil)-2-(5-amino--6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il)-acetamid vagy sói előállítására korábban alkalmazott eljárásokat.

A korábban ismert eljárásnál az amidálás után el kellett ugyanis távolítani a védőcsoportot, mivel a reakcióban az 5-ös helyzetben védett aminocsoportot tartalmazó piridinszármazékot alkalmaztak. A találmány szerinti eljárás azonban lehetővé teszi az (E) általános képletű vegyületek, különösen az (E-1) képletű

vegyület előállítását olyan piridinvegyület felhasználásával, amelynek 5-ös helyzetű aminocsoportja nincs védve (vagyis az aminocsoport védőcsoport-eltávolítást nem igényel). Továbbmenve, míg a korábbi eljárást csak 0,2 mol/l koncentrációjú híg oldatban lehetett végrehajtani, a találmány szerinti 1,0 mol/l koncentrációjú töményebb oldatban is lehetséges, így az ipari méretű szintézist is lehetővé teszi.

Az (E) általános képletű vegyületek, különösen az (E-1) képletű vegyület előállításához szükséges lépések száma szempontjából pedig a találmány szerinti eljárás sokkal előnyösebb, mint a korábban használt.

A találmány szerinti eljárást alkalmazva az (E-1) képletű vegyület 2-4 lépésben állítható elő a (III) képletű benzamidino-ecetsavból, míg a korábbi eljárás szerint az (E-1) képletű vegyület 8 lépésben keletkezik az N-(2,2-dimetoxi-etil)-benzamidinből (a WO98/24806 számú szabadalmi irat eljárása), vagy 7-10 lépésben az N-(2,2-dimetoxi-etil)-fenil-amidinből (a WO00/55145 számú szabadalmi irat eljárása).

A fent leírtak alapján ipari méretű szintézis céljára a találmány szerinti eljárás sokkal alkalmasabb, mint a korábban használt.

Az ábrák részletes ismertetése

Az 1 ábra a 4(4) példa szerinti vegyületből készített egykristály szerkezetét mutatja.

A 2 ábra a 4(4) példa szerinti vegyületből készített egykristály szerkezeti illeszkedését mutatja.

A találmány megvalósításának legjobb módja

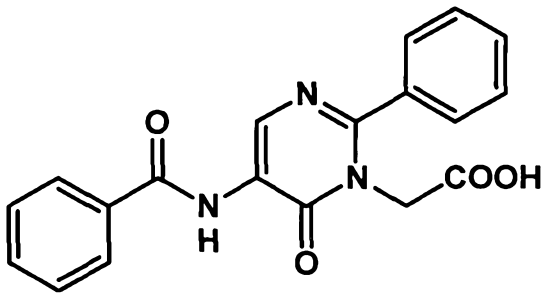
A következő példa és referencia-példák bemutatják a találmányt, de a találmány nem korlátozódik kizárólag azokra.

A zárójelben látható oldószerek az eluáló vagy a kifejlesztő oldószereket jelentik, és az alkalmazott oldószerek aránya térfogatarányt jelent a kromatográfiás elválasztásoknál és a vékonyréteg-kromatográfiában.

NMR esetén a zárójelben látható oldószerek a méréshez használt oldószereket jelentik.

1. példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il--ecetsav



1.78 g 20,9%-os etanolos nátrium-etilát oldatot 8 ml vízmentes etanollal hígítunk, és argonatmoszféra alatt 928 mg benzamidino-ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyhez 1,13 g 4-(etoxi--metilén)-2-fenil-oxazolin-5-ont adunk. A reakcióelegyet 150 percig szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletére hűtjük és 50 ml vizet adunk hozzá. Az elegyhez jeges hűtés közben addig adunk tömény sósavoldatot, míg pH-ja 2 lesz. A reakcióelegyet 1 óráig ugyanezen a hőmérsékleten kevertetjük.

A kivált szilárd anyagot leszűrjük és vízzel mossuk, 55°C-on szárítva 1,58 g találmány szerinti vegyületet kapunk a következő fizikai adatokkal:

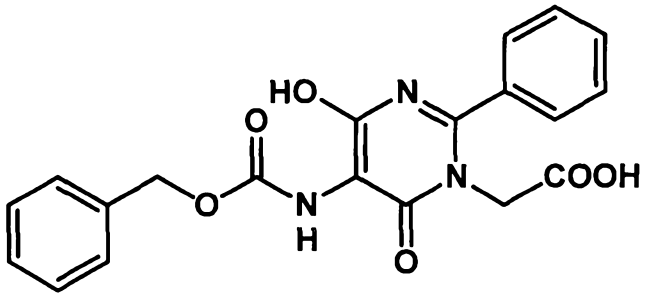
TLC: Rf 0,27 (kloroform:metanol:ecetsav = 18:1:0,8).

NMR (DMSO-d6): δ 13,33 (br s, 1H); 9,53 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 8,01-7,94 (m, 2H); 7,64-7,40 (m, 8H); 4,55 (s, 2H);

Olvadáspont: 244,0-245,3°C.

2. példa

4-Hidroxi-5-{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo-2-fenil--1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav



21,2 g fenol, 23 ml dimetil-karbonát és 4,5 g 60%-os nátrium-hidrid keverékét 30 percig kevertetjük 60°C-on. A reakcióelegyhez 9,62 g benzil-amidino-ecetsavat és 12,7 g dimetil--[{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-malonát]-ot adunk 80°C-on. A reakcióelegyet 8 órán át 80°C-on kevertetjük. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletére hűtjük, hozzáöntjük 70 ml 2 M vizes sósavoldathoz és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékhoz toluolt adva kevertetjük, hogy a kristályképződés beinduljon. A kivált kristályokat leszűrjük, szárítjuk, így 9,31 g találmány szerinti vegyületet ka-

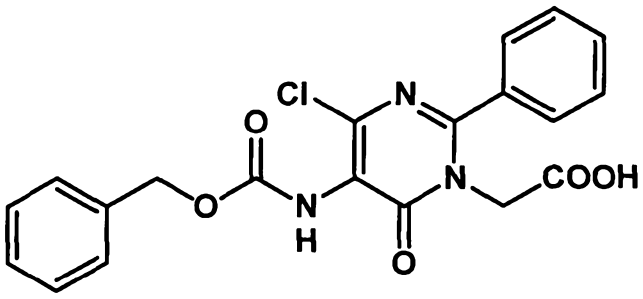
punk a következő fizikai adatokkal:

TLC: Rf 0,52 (kloroform:metanol:ecetsav = 20:2:1).

NMR (DMSO-d6): δ 8,30(brs, 1H); 7,53(s, 5H); 7,45-7,30(m, 5H); 5,07(s, 2H); 4,43(s, 2H).

3. példa

4-Klór-5-{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo-2-fenil-1,6--dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav

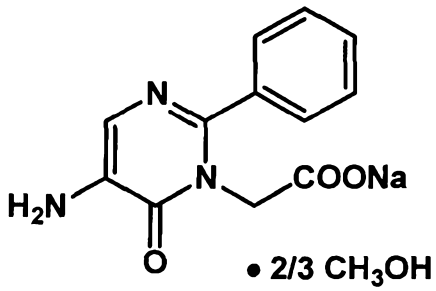


395 mg 2. példa szerint előállított vegyület, 328 mg N,N--dimetil-anilin és 1 ml metilén-diklorid keverékéhez 0,495 ml foszfor-oxi-kloridot csepegtetünk 45°C-on. A reakcióelegyet 1 órán át 45°C-on kevertetjük. A reakcióelegyhez vizet adunk és 2x15 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot 1N vizes nátrium-hidroxid oldattal extraháljuk. A vizes réteget 6N vizes sósavoldattal megsavanyítva 2x15 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-klorid vizes oldatával mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (metilén-diklorid:metanol:ecetsav = 30:1:1), így 358 mg találmány szerinti vegyületet kapunk a következő fizikai adatokkal:

TLC: Rf 0,41 (metilén-diklorid:metanol:ecetsav = 20:1:1.s, 1H); 5,17(s, 2H); 4,55(s, 2H).

4(1). példa

5-Amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav nátriumsója • 2/3 metanol addukt



11 g 28%-os metanolos nátrium-metilát oldatot 57 ml metanollal hígítunk, és argonatmoszféra alatt 10 g 1. példa szerint készített vegyületet adunk hozzá. A reakcióelegyet 20 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet jéggel hűtjük, a kivált szilárd anyagot leszűrve metanollal mossuk, szobahőmérsékleten csökkentett nyomáson szárítjuk, így 7,33 g találmány szerinti vegyületet kapunk a következő fizikai adatokkal:

TLC: Rf 0,64 (etil-acetát:ecetsav:víz = 3:1:1).

NMR (DMSO-d6): δ 7,54-7,48 (m, 2H); 7,44-7,30 (m, 3H); 7,26 (s, 1H); 4,94 (s, 2H); 4,14 (q, 1x2/3H, J = 5,1 Hz); 4,03 (brs, 2H); 3,15 (d, 3X2/3H, J = 5,1 Hz).

Olvadáspont: 298-299°C;

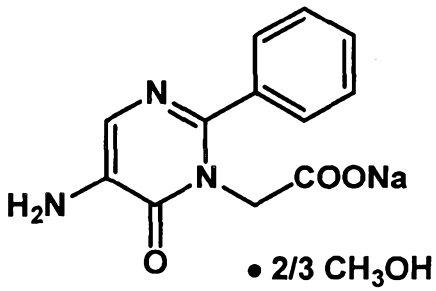
Elemanalízis: $C_{12}H_{10}N_3NaO_3$ $2/3CH_4O$

sámított C:52,2%, H:4,2%, N:14,6 %;

tlált C:51,3%, H:4,1%, N:14,1 %.

4(2). példa

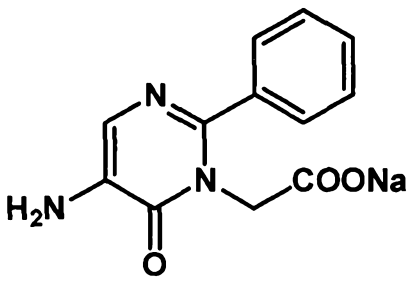
5-Amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav nátriumsója • 2/3 metanol addukt



4,66 g 20,9%-os etanolos nátrium-etilát oldatot 24 ml vízmentes etanollal hígítunk, és argonatmoszféra alatt 2,42 g benzamidino-ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyhez 2,95 g 4-(etoxi--metilén)-2-fenil-oxazolin-5-ont adunk. A reakcióelegyet 2 óráig szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 90 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletére hűtjük. A reakcióelegyhez 2,8 ml 28%-os metanolos nátrium--metilát oldatot és 30 ml metanolt adunk. A reakcióelegyet 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet jéggel hűtjük, a kivált szilárd anyagot leszűrve metanollal mossuk, szobahőmérsékleten csökkentett nyomáson szárítjuk, így 3,08 g találmány szerinti vegyületet kapunk a 4(1) példánál keletkezett vegyületével megegyező fizikai adatokkal.

4(3). példa

5-Amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav nátriumsója



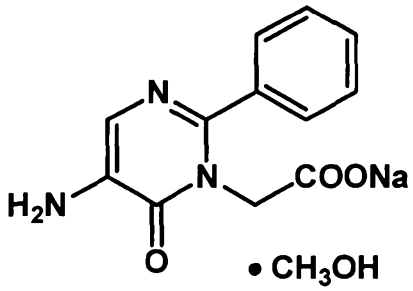
A 4(1) vagy 4(2) példa szerint előállított vegyületet egy éjjelen át csökkentett nyomáson 80°C-on szárítva a találmány szerinti vegyületet kapjuk a következő fizikai adatokkal:

NMR (DMSO-d6): δ 7,54-7,48 (m, 2H); 7,44-7,30 (m, 3H); 7,26 (s, 1H); 4,94 (s, 2H); 4,03 (brs, 2H).

Ovadáspont: 295-296°C.

4(4). példa

5-Amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav nátriumsója • metanol addukt



A 4(1) vagy 4(2) példa szerint előállított vegyületet metanolból átkristályosítva a következő fizikai adatokkal rendelkező vegyületet kapjuk:

Egykristály röntgendiffrakciós spektrum szerkezeti analízis adatai:

[Mérési körülmények]

Készülék: KK Rigaku gyártmányú, AFC-5R típusú egykristály-röntgendiffrakciós berendezés

Céltárgy: Cu,

Szűrő: Ni szűrő,

Feszültség: 50 kV,

Áramerősség: 200 mA,

Pásztázási sebesség: 8,0° / min.

[Eredmény]

Krisztallográfiai adatok:

Rácsállandó: a = 14,05 A, b = 6,60 A, c = 27,51A, β = 89,99°,

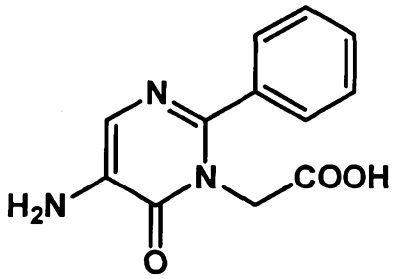
Space group: P21/c, (Z = 8)

R faktor: T = 0,125

A 4(4) példa szerinti vegyületből készített egykristály szerkezetét az 1. ábra, az egykristály szerkezeti illeszkedését a 2 ábra mutatja.

4(5). példa

5-Amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav



970 mg 4(1) vagy 4(2) példa szerint előállított vegyületet 10 ml vízben oldunk és 1,7 ml 2N vizes sósavoldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet jéggel hűtjük, az így kapott csapadékot leszűrjük, jeges vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson 50°C-on szárítjuk, így 784 mg találmány szerinti vegyületet kapunk a következő fizikai adatokkal:

TLC: Rf 0,4 (etil-acetát:ecetsav:víz = 3:1:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 13,05 (brs, 1H); 7,50-7,38 (m, 5H); 7,32 (s, 1H); 5,20 (brs, 2H); 4,45 (s, 2H);

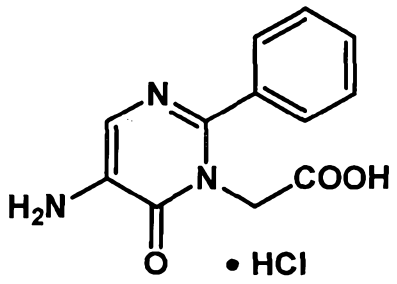
Elemanalízis: $C_{12}H_{11}N_3O_3$

számított: C:58,7%, H:4,2%, N:17,3%;

talált: C:58,60%, H:4,39%, N:16,98%.

5. példa

5-Amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav--hidroklorid



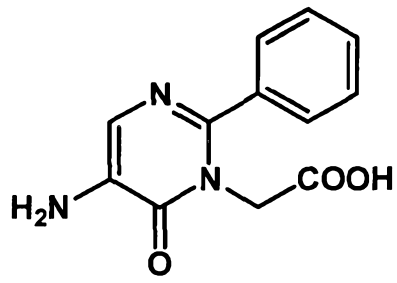
30 mg 3. példa szerint előállított vegyület 5 ml metanollal készült oldatához 10 mg 50% nedvességtartalmú 10%-os palládiumos szén katalizátort adunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten hidrogénatmoszférában kevertetjük. A reakcióelegyet leszűrjük és bepároljuk. A kapott maradékot 5 ml metanolban oldjuk és a keverékhez 4N sósav-etilacetátot adunk. A reakcióelegyet bepárolva 250 mg találmány szerinti vegyületet kapunk a következő fizikai adatokkal:

TLC: Rf 0,55 (etil-acetát:ecetsav:víz = 3:1:1).

NMR (CD_3OD): δ 7,80- 7,60 (m, 6H), 4,71 (s, 2H).

6(1). példa

5-Amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav

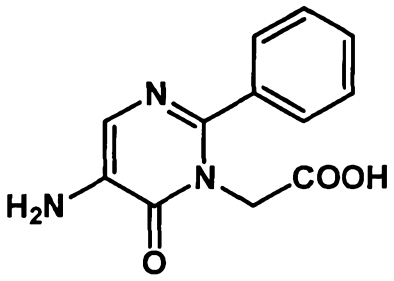


1,77 kg 5-{[benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo-2-fenil-1,6-

-dihidropirimidin-1-il-ecetsav 26 l metanollal készült oldatához 70,8 g 50% nedvességtartalmú 10%-os palládiumos szén katalizátort adunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten 0,2 MPa nyomású hidrogénatmoszférában kevertetjük. A reakcióelegyet leszűrjük és bepároljuk. A maradékot metanolból átkristályosítva 864 g találmány szerinti vegyületet kapunk a 4(5) példa szerinti vegyületével megegyező fizikai adatokkal

6(2). példa

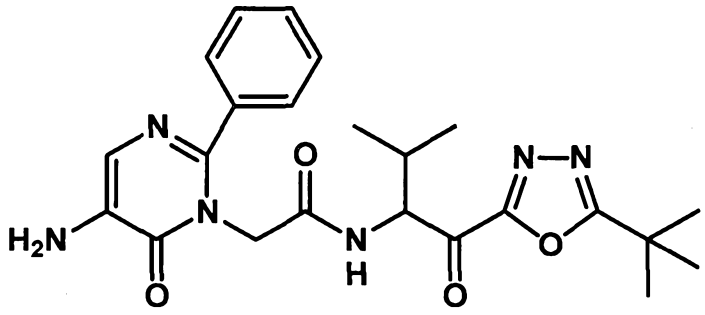
5-Amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav



275 mg 5-nitro-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav 2 ml metanollal és 2 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 100 mg 50% nedvességtartalmú 10%-os palládiumos szén katalizátort adunk. A reakcióelegyet 5 órán át szobahőmérsékleten hidrogénatmoszférában kevertetjük. A reakcióelegyet leszűrjük és bepároljuk. A maradékot metanol:toluol = 5:1 arányú elegyéből átkristályosítva 139 mg találmány szerinti vegyületet kapunk a 4(5). példa szerinti vegyületével megegyező fizikai adatokkal

7(1). példa

(RS)-N-[1-(5-(terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-2-il-karbonil)-2--metil-propil]-2-(6-oxo-2-fenil-5-amino-1,6-dihidropirimidin--1-il)-acetamid



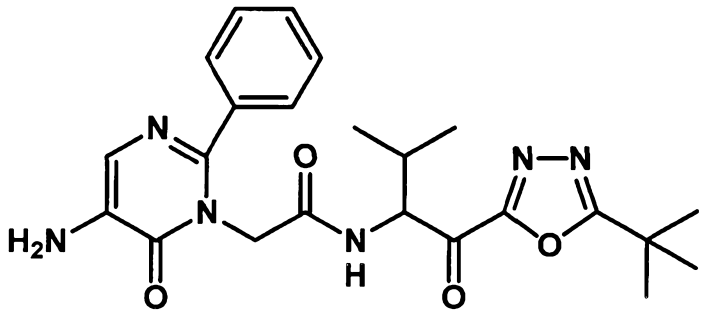
1,68 g 1-hidroxi-benzotriazol-monohidrát 10 ml acetonitrillel készült szuszpenziójához egymás után 2,88 g (RS)-2-(2--amino-3-metil-butiril)-5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-hidrokloridot, 2,11 g 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot és 2,87 g 4(1) vagy 4(2) példa szerint készített vegyületet adunk. A reakcióelegyet 3,5 órán át állandó hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyhez 40 ml terc-butil-metil-étert és 20 ml vizet adunk és jéggel hűtés közben 30 percig kevertetjük. A kivált szilárd anyagot leszűrjük és vízzel (kétszer) valamint terc-butil-metil-éterrel mossuk, csökkentett nyomáson 60°C-on szárítjuk, így 2,82 g nyersterméket kapunk. Ezt a nyersterméket 79 ml metanolban 30°C-on oldjuk. Ezt az oldatot leszűrjük és a szűrlethez 84 ml vizet adunk. A kapott oldatot 5 órán át szobahőmérsékleten, majd 1 órán át jéghűtés közben kevertetjük. A kivált kristályos anyagot leszűrjük és vízzel mossuk, csökkentett nyomáson 60°C-on szárítjuk, így 2,56 g cím szerinti vegyületet kapunk a következő fizikai adatokkal:

TLC: Rf 0,60 (metilén-diklorid:etil-acetát:etanol = 10:10: 1).

NMR ($CDCl_3$): δ 7,60-7,35 (m, 6H); 6,92 (d, J = 8,2Hz, 1H); 5,44 (dd, J = 8,2, 4,9Hz, 1H); 4,68 (d, J = 15,4Hz, 1H); 4,58 (d, J = 15,4Hz, 1H); 2,64-2,40 (m, 1H); 1,48 (s, 9H); 1,07 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H).

7(2). példa

(RS)-N-[1-(5-(terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-2-il-karbonil)-2--metil-propil]-2-(6-oxo-2-fenil-5-amino-1,6-dihidropirimidin--1-il)-acetamid

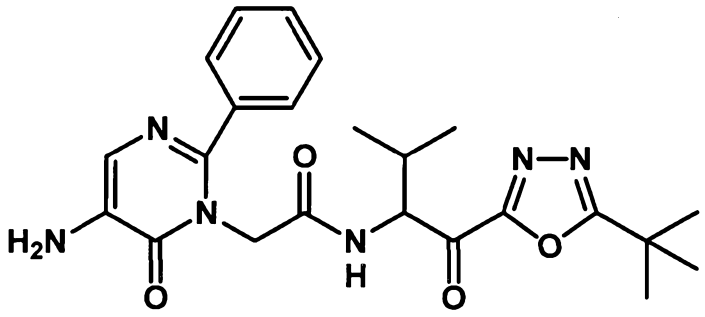


1,44 g 4(1) vagy 4(2) példa szerint készített vegyület és 919 mg 1-hidroxi-benzotriazol-monohidrát 3 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához -10°C-on 0,425 ml mezil-kloridot adunk cseppenként. A reakcióelegyet 30 percen át állandó hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyhez 1,44 g (RS)-2-(2-amino--3-metil-butiril)-5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-hidroklorid 2 ml dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyhez 1,67 ml trietil-amint adunk -10°C-on. A reakcióelegyet 2 órán át -10°C és -5°C között, majd 1 órán át -5°C és 0°C között kevertetjük. A reakcióelegyhez 50 ml vizet adunk, és etil-acetát:toluol = 1:1 arányú elegyével kétszer extraháljuk.

Az extraktumot citromsav 10%-os vizes oldatával, nátrium--hidrogén-karbonát telített vizes oldatával, végül nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk, és vízmentes magnézium--szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott maradékot oszlopkromatográfiával szilikagélen (etil-acetát:toluol = 3:1) tisztítva 1,67 g cím szerinti vegyület keletkezik a 7(1). példa szerinti vegyületével megegyező fizikai adatokkal.

7(3). példa

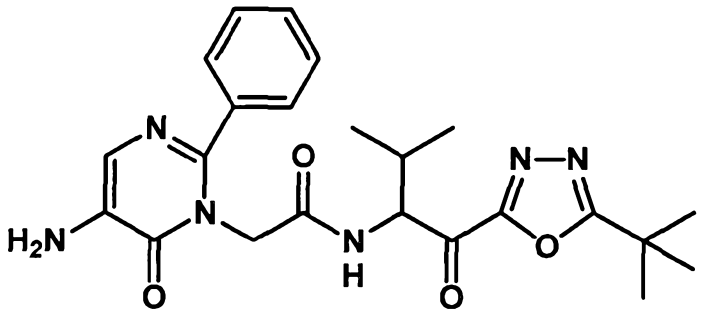
(RS)-N-[1-(5-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-2-il-karbonil)-2--metil-propil]-2-(6-oxo-2-fenil-5-amino-1,6-dihidropirimidin-1-il)--acetamid



1,23 g 4(5), 6(1) vagy 6(2) példa szerint készített vegyület és 1,28 g 1-benzotriazolil-mezilát 3 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 1,44 g (RS)-2-(2-amino-3-metil-butiril)-5--terc-butil-1,3,4-oxadiazol-hidroklorid 2 ml dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyhez cseppenként 1,67 ml trietil-amint adunk -5°C-on. A reakcióelegyet 2 órán át -5°C és 0°C között kevertetjük. A reakcióelegyhez vizet adunk, és etil--acetát:toluol = 1:1 arányú elegyével extraháljuk. Az extraktumot citromsav 10%-os vizes oldatával, vízzel, nátrium-hidrogén--karbonát telített vizes oldatával, ismét vízzel, végül nátrium--klorid telített vizes oldatával mossuk, és vízmentes magnézium--szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagélen (etil-acetát:toluol = 3:1) tisztítva 1.73 g cím szerinti vegyület keletkezik a 7(1) példa szerinti vegyületével megegyező fizikai adatokkal.

7(4). példa

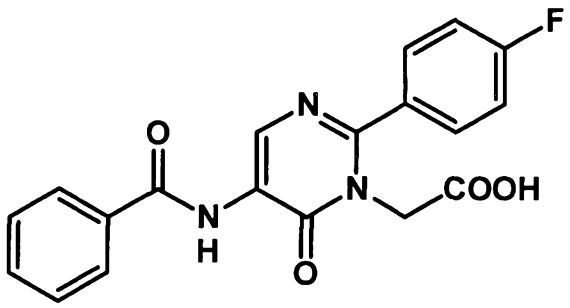
(RS)-N-[1-(5-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-2-il-karbonil)-2--metil-propil]-2-(6-oxo-2-fenil-5-amino-1,6-dihidropirimidin-1-il)--acetamid



490 mg 4(5), 6(1) vagy 6(2) példa szerint készített vegyület és 426 mg 1-benzotriazolil-mezilát 8 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 0°C-on trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 1 órán át állandó hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyhez 628 mg (RS)-2-(2-amino-3-metil-butiril)-5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol--hidroklorid 2 ml dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyhez 0,33 ml trietil-amint adunk 0°C-on. A reakcióelegyet 1 órán át 0°C-on kevertetjük. A reakcióelegyhez vizet adunk, és etil-acetát:toluol = 1:1 arányú elegyével extraháljuk. Az extraktumot citromsav 10%-os vizes oldatával, vízzel, nátrium--hidrogén-karbonát telített vizes oldatával, ismét vízzel, végül nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával szilikagélen (etil-acetát:toluol = 3:1) tisztítva 756 mg cím szerinti vegyület keletkezik a 7(1) példa szerinti vegyületével megegyező fizikai adatokkal.

8. példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav



9 g 20,9%-os etanolos nátrium-etilát oldatot 40 ml vízmentes etanollal hígítunk, és argonatmoszféra alatt 4,9 g 4-fluor--benzamidino-ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyhez 5,79 g 4--(etoxi-metilén)-2-fenil-oxazolin-5-ont adunk. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet jéggel hűtjük és 27,5 ml 1N sósavoldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át ugyanezen a hőmérsékleten kevertetjük. A kivált anyagot leszűrjük és vízzel mossuk, majd 55°C-on csökkentett nyomáson szárítva 8,24 g találmány szerinti vegyületet kapunk a következő fizikai adatokkal:

TLC: Rf 0,47 (kloroform:metanol:ecetsav:víz = 50:10:1:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,65-7,5 (m, 5H); 7,36 (t, J = 8,8 Hz, 2H); 4,52 (s, 2H).

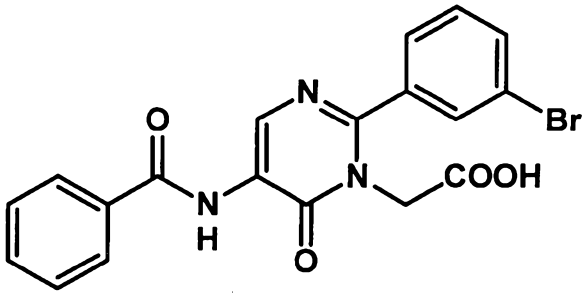
8(1)-8(18). példák

A 8. példánál leírtakhoz hasonló eljárással, a 4-fluor-benzamidin-ecetsav helyett a megfelelő amidino-ecetsav-származékot

alkalmazva a találmány szerinti vegyületek keletkeznek a következő fizikai adatokkal:

8(1). példa

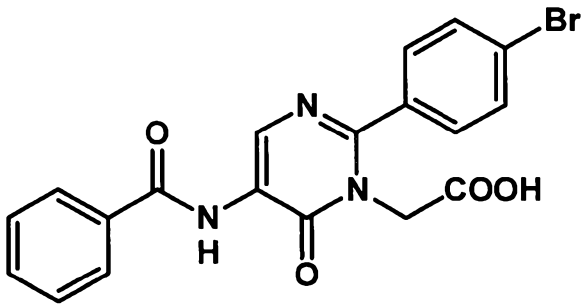
5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-(3-bróm-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav



NMR (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,01 - 7,94 (m, 2H); 7,80 - 7,72 (m, 2H); 7,66 - 7,46 (m, 5H); 4,55 (s, 2H).

8(2). példa

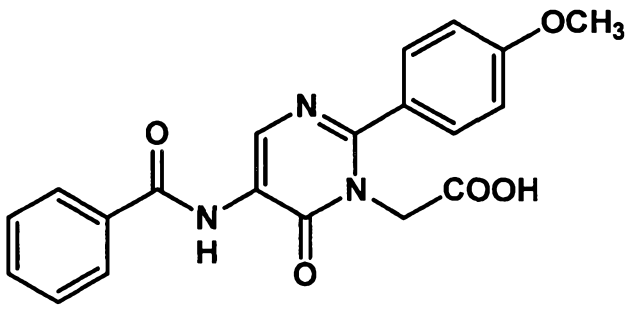
5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-bróm-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav



NMR (DMSO-d_6): δ 9,53 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,66 - 7,46 (m, 5H); 4,56 (s, 2H).

8(3). példa

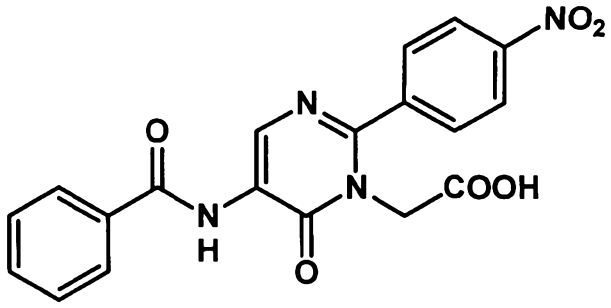
5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-metoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav



NMR (DMSO-d_6): δ 9,46 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,66 - 7,46 (m, 5H); 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 4,51 (s, 2H); 3,81 (s, 3H).

8(4). példa

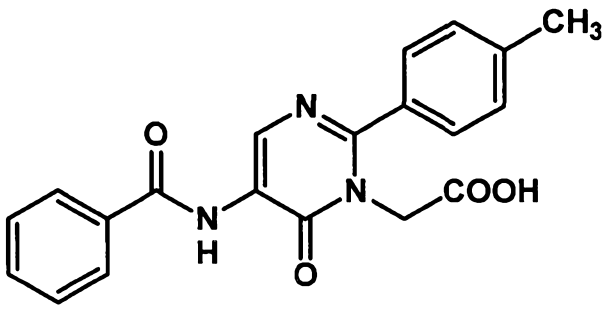
5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-nitro-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav



NMR (DMSO-d_6): δ 9,59 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,97 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,65 - 7,50 (m, 3H); 4,57 (s, 2H).

8(5). példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-metil-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav

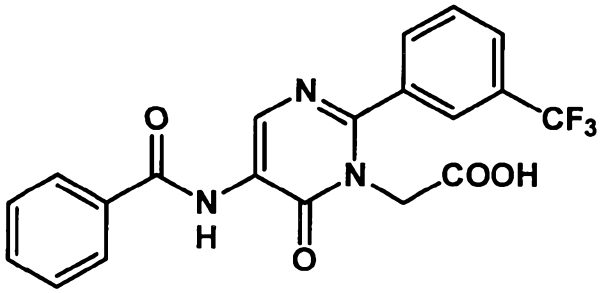


TLC: Rf 0,42 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 9,52 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,62 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 7,54 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 2,38 (s, 3H).

8(6). példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav

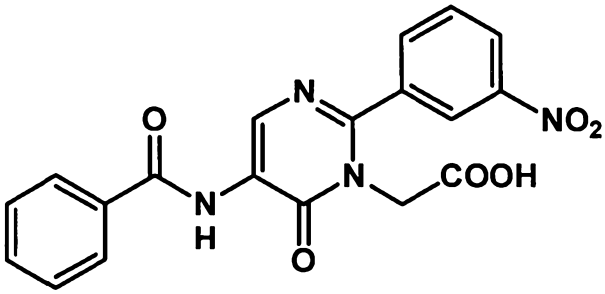


TLC: Rf 0,50 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 9,58 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,01 - 7,75 and 7,66 - 7,51 (m, 9H); 4,57 (s, 2H).

8(7). példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-(3-nitro-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav

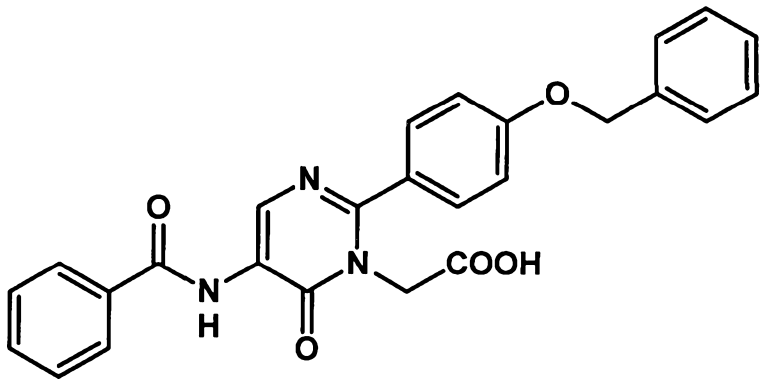


TLC: Rf 0,33 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 9,59 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,44 - 8,38 (m, 2H); 8,02 - 7,84 (m, 3H); 7,88 - 7,80 (m 1H); 7,66 - 7,60 (m, 1H); 7,60 - 7,50 (m, 2H); 4,60 (s, 2H).

8(8). példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-[4-(benzil-oxi)-fenil]-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav

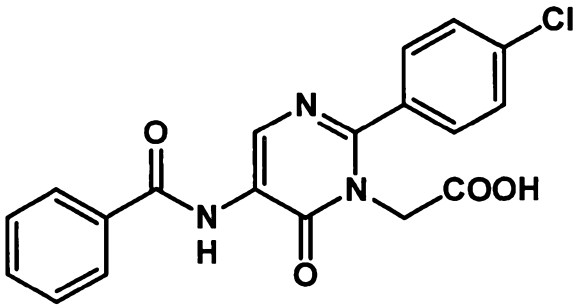


TLC: Rf 0,54 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 9,51 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 7,97 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 7,62 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 7,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 7,65 - 7,30 (m 7H); 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 5,18 (s, 2H); 4,59 (s, 2H).

8(9). példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-klór-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav

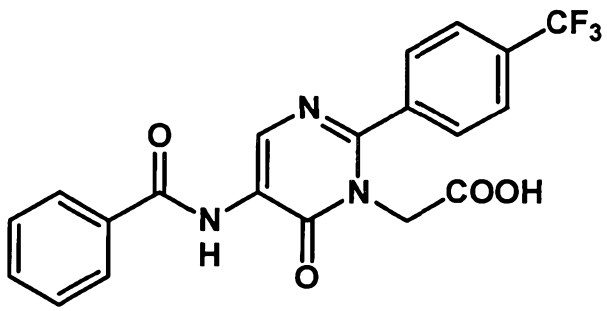


TLC: Rf 0,46 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 8:2:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 13,45-13,25 (m, 1H); 9,55 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,00-7,92 (m, 2H); 7,67-7,45 (m, 7H); 4,57 (s, 2H).

8(10). példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-[(4-trifluor-metil)-fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav

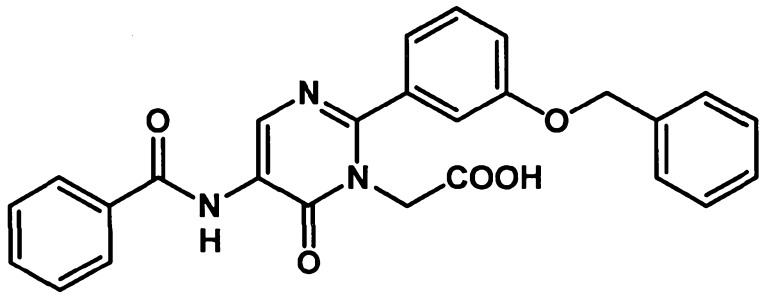


TLC: Rf 0,38 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 8:2:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 13,50-13,20 (m, 1H); 9,57 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 7,92 és 7,77 (mindegyik d, J = 8,4 Hz, mindegyik 2H); 4,56 (s, 2H).

8(11). példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-[3-(benzil-oxi)-fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav

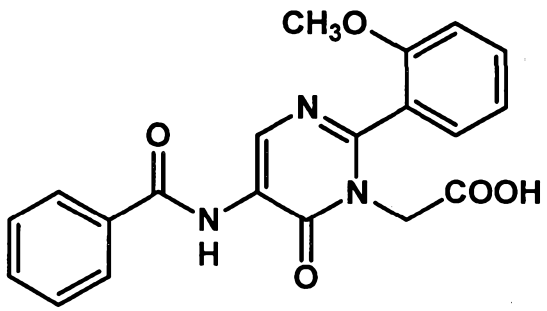


TLC: Rf 0,43 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 8:2:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 13,45-13,25 (m, 1H); 9,54 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 8,05-7,05 (m, 14H); 5,13 (s, 2H); 4,55 (s, 2H).

8(12). példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-(2-metoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav

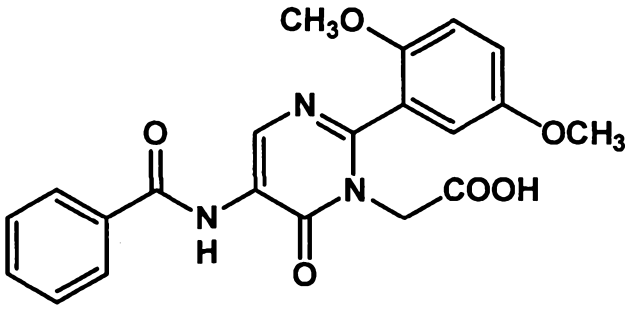


TLC: Rf 0,38 (kloroform:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 13,15 (brs, 1H); 9,50 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 7,97-7,94 (m, 2H); 7,97-7,51 (m, 4H); 7,28-7,05 (m, 3H); 4,76 (d, J = 17,1 Hz, 1H); 4,15 (d, J = 17,1 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H).

8(13). példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-(2,5-dimetoxi-fenil)-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav

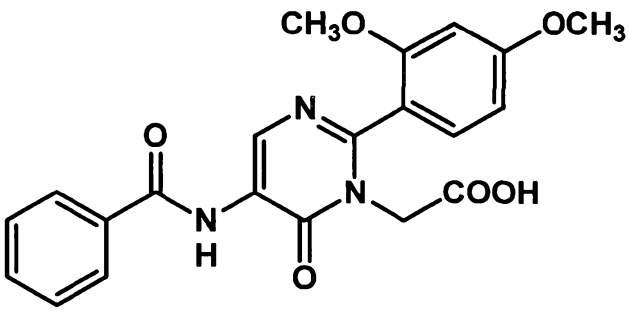


TLC: Rf 0,28 (kloroform:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 13,20 (brs, 1H); 9,51 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,63-7,51 (m, 3H); 7,11 (s, 2H); 6,82 (s, 1H); 4,76 (d, J = 17,1Hz, 1H); 4,16 (d, J = 17,1 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,71 (s, 3H).

8(14). példa

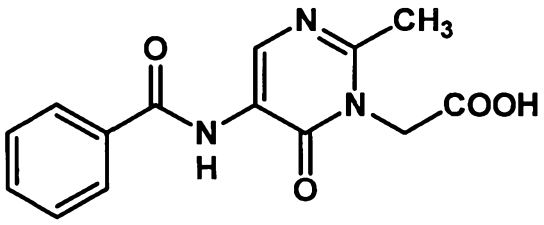
5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav



TLC: Rf 0,31 (kloroform:metanol:ecetsav = 90:10:1).
NMR (DMSO-d_6): δ 9,47(s, 1H); 8,72 (s, 1H); 7,96-7,93 (m, 2H); 7,61-7,50 (m, 3H); 7,20-7,17 (m, 1H); 6,69-6,62 (m, 2H); 4,75 (d, J = 17,4 Hz, 1H); 4,18 (d, J = 1,74 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,78 (s, 3H).

8(15). példa

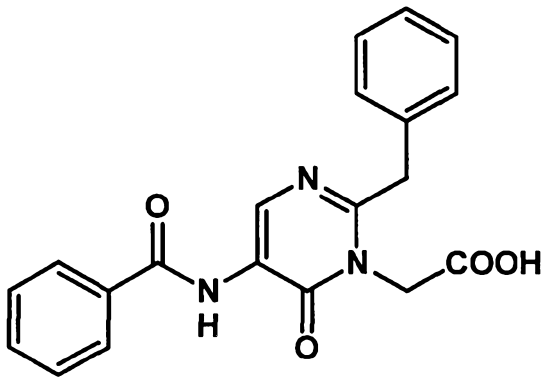
5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-metil-1,6-dihidropirimidin-1-il--ecetsav



TLC: Rf 0,15 (kloroform:metanol:ecetsav:víz = 50:10:1:1).
NMR (DMSO-d_6): δ 9,39 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 7.93 (m, 2H); 7,65-7,50 (m, 3H); 4,13 (s, 2H); 2,46 (s, 3H).

8(16). példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-benzil-1,6-dihidropirimidin-1-il--ecetsav

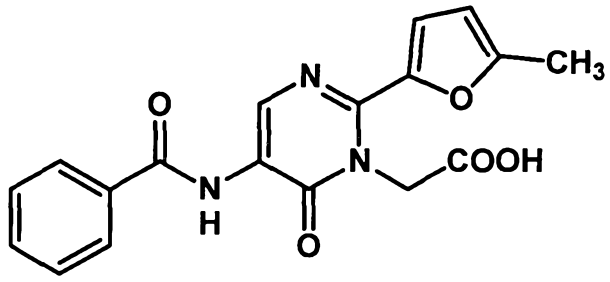


TLC: Rf 0,44 (kloroform:metanol:ecetsav:víz = 50:10:1:1).

NMR ($CDCl_3$): δ 9,21 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 7,90 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 7,6-7,45 (m, 3H); 7,35-7,2 (m, 5H); 4,76 (s, 2H); 4,12 (s, 2H).

8(17). példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-[(5-metil)-2-furil]-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav

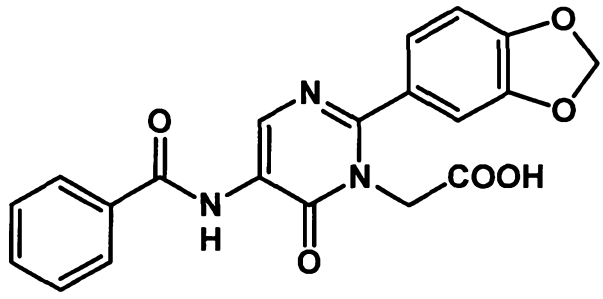


TLC: Rf 0,53 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 9,45 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 6,39 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 2,35 (s, 3H).

8(18). példa

5-(Benzoil-amino)-6-oxo-2-(1,3-dioxaindán-5-il)-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav



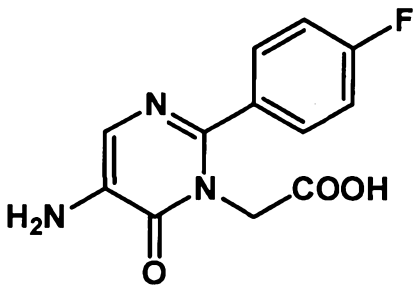
TLC: Rf 0,38 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 9,51 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 7,97 (d, J = 6,9 Hz,

2H); 7,62 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 7,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 7,08 és 7,06 - 7,02 (mind m, az egész 3H); 6,12 (s, 2H); 4,57 (s, 2H).

9. példa

5-Amino-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il--ecetsav



3,86 g 28%-os metanolos nátrium-metilát oldatot 15 ml metanollal hígítunk, és argonatmoszféra alatt 3,67 g 8. példa szerint készített vegyületet adunk hozzá. A reakcióelegyet 20 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet jéggel hűtjük, a kivált szilárd anyagot leszűrve metanollal mossuk, csökkentett nyomáson szárítjuk, így 1,26 g találmány szerinti vegyület nátriumsója keletkezik. Ezt az 1,19 g nátriumsót 4 ml vízben oldjuk, 3,8 ml 1N sósavat adunk hozzá és az elegyet 30 percig kevertetjük. Az így kivált szilárd anyagot leszűrve és megszárítva 647 mg találmány szerinti vegyület keletkezik a következő fizikai adatokkal:

TLC: Rf 0,08 (kloroform:metanol:ecetsav:víz = 50:10:10:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 7,58 (dd, J = 5,7, 9,0 Hz, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,20 (t, J = 9,0 Hz, 2H); 4,97 (s, 2H); 4,02 (br, 2H).

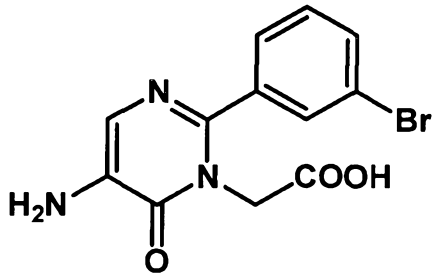
9(1)-9(18). példák

A 9. példánál leírtakkal azonos eljárással, a 8. példa szerint készített vegyület helyett a 8(1). - 8(18). példák szerint

készített vegyületeket alkalmazva a találmány szerinti következő vegyületek keletkeznek:

9(1). példa

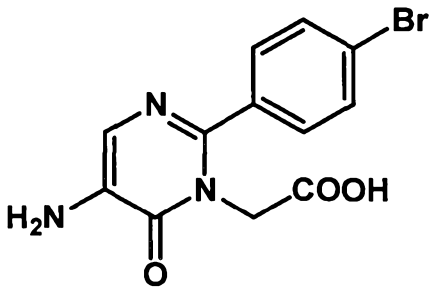
5-Amino-6-oxo-2-(3-bróm-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav



NMR (DMSO-d_6): δ 7,68 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,45 - 7,39 (m, 2H); 7,33 (s, 1H); 5,20 (br, 2H); 4,48 (s, 2H).

9(1). példa

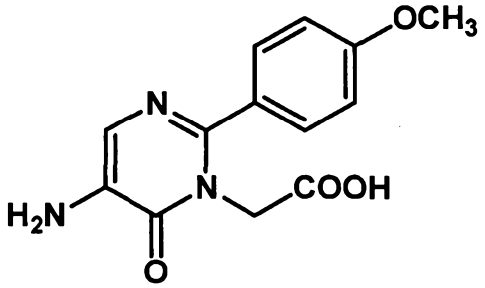
5-Amino-6-oxo-2-(4-bróm-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav



NMR (DMSO-d_6): δ 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,32 (s, 1H); 5,25 (br, 2H); 4,47 (s, 2H).

9(3). példa

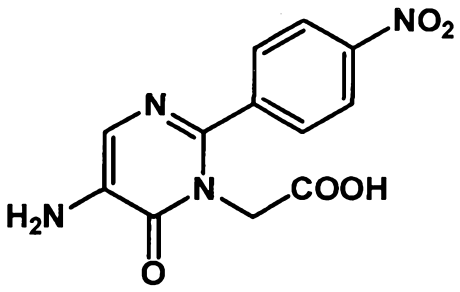
5-Amino-6-oxo-2-(4-metoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il--ecetsav



NMR (DMSO-d_6): δ 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 5,18 (br, 2H); 4,47 (s, 2H); 3,79 (s, 3H).

9(4). példa

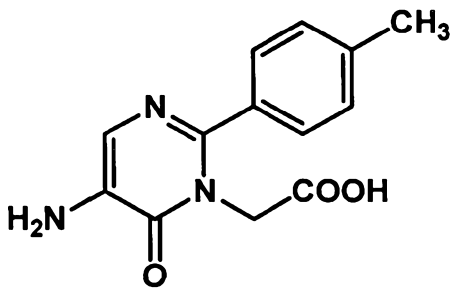
5-Amino-6-oxo-2-(4-nitro-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il--ecetsav



NMR (DMSO-d_6): δ 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,33 (s, 1H); 5,40 (brs, 2H); 4,47 (s, 2H).

9(5). példa

5-Amino-6-oxo-2-(4-metil-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il--ecetsav

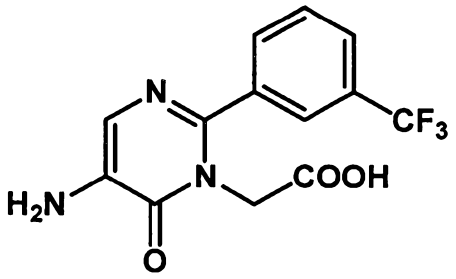


TLC: Rf 0,14 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 7,31 (s, 1H); 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 5,15 (br s, 2H); 4,42 (s, 2H); 2,34 (s, 3H).

9(6). példa

5-Amino-6-oxo-2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav

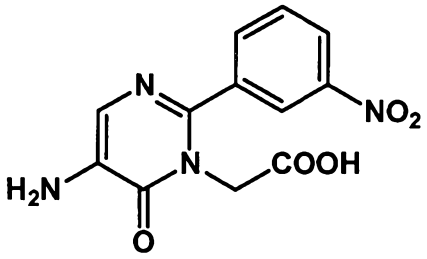


TLC: Rf 0,57 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 18:1:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,69 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,33 (s, 1H); 5,26 (br s, 2H); 4,37(s, 2H).

9(7). példa

5-Amino-6-oxo-2-(3-nitro-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il--ecetsav

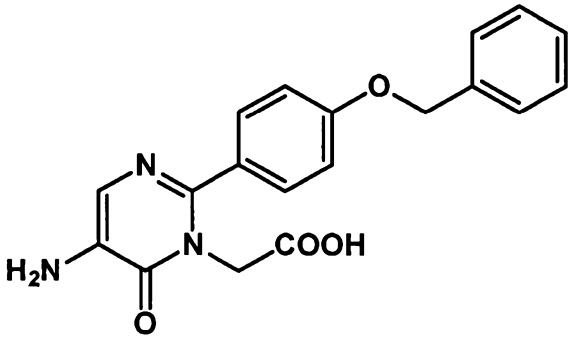


TLC: Rf 0,33 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 18:1:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,36 (s, 1H); 5,37 (brs, 2H); 4,51 (s, 2H).

9(8). példa

5-Amino-6-oxo-2-[4-(benzil-oxi)-fenil]-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav

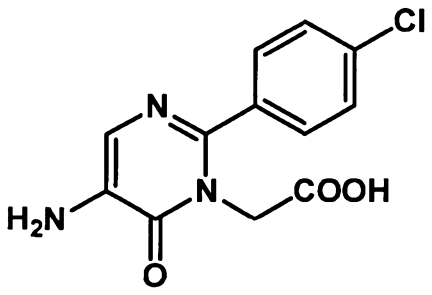


TLC: Rf 0,35 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 8:1:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 7,54 - 7,28 (m, 8H); 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 5,41 (s, 4H); 4,47 (s, 2H).

9(9). példa

5-Amino-6-oxo-2-(4-klór-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il--ecetsav

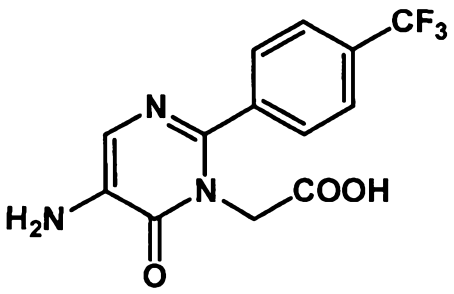


TLC: Rf 0,36 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 6:3:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 13,20-12,80 (m, 1H); 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,32 (s, 1H); 5,35-5,15 (m, 2H); 4,47 (s, 2H).

9(10). példa

5-Amino-6-oxo-2-[4-(trifluor-metil)-fenil]-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav

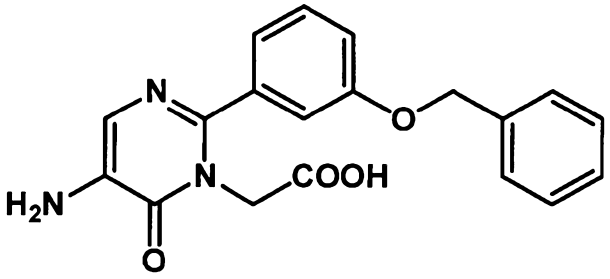


TLC: Rf 0,23 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 8:2:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 13,30-12,80 (m, 1H); 7,84 és 7,65 (mind d, J = 8,1 Hz, mind 2H); 7,34 (s, 1H); 5,32 (brs, 2H); 4,47 (s, 2H).

9(11). példa

5-Amino-6-oxo-2-[3-(benzil-oxi)-fenil]-1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav

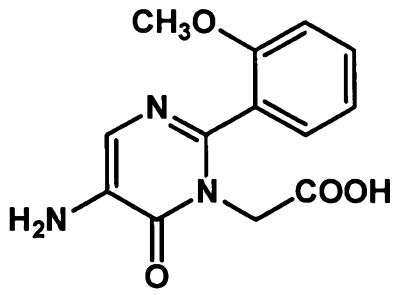


TLC: Rf 0,44 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 6:3:1).

Tömeg (MALDI, pos.): 352 $(M + H)^+$.

9(12). példa

5-Amino-6-oxo-2-(2-metoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il--ecetsav

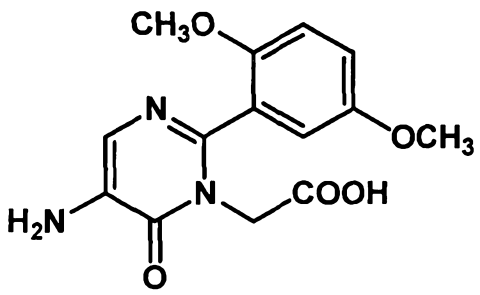


TLC: Rf 0,11 (kloroform:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR ($CDCl_3$:CD_3OD = 7:1): δ 7,39-7,34 (m, 2H); 7,26-7,24 (m, 1H); 6,97-6,87 (m, 2H); 4,60 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 4,10 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H).

9(13). példa

5-Amino-6-oxo-2-(2,5-dimetoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav

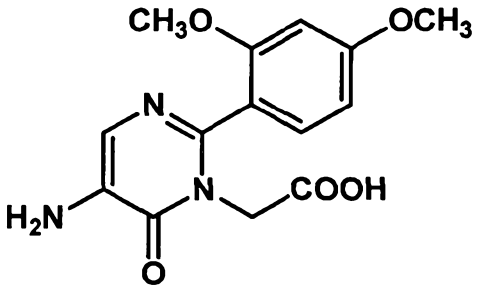


TLC: Rf 0,10 (kloroform:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR ($CDCl_3$:CD_3OD = 7:1): δ 7,35 (s, 1H); 6,88-6,76 (m, 3H); 4,94 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 4,01 (d, J = 16, 2 Hz, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,61 (s, 3H).

9(14). példa

5-Amino-6-oxo-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav

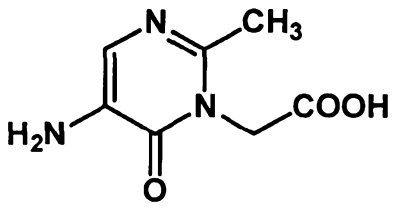


TLC: Rf 0,10 (kloroform:metanol:ecetssav = 90:10:1).

NMR ($CDCl_3$:CD_3OD = 7:1): δ 7,39 (s, 1H); 7,19-7,16 (m, 1H); 6,49-6,42 (m, 2H); 4,63 (d, J = 16,8 Hz, 1H); 4,18 (d, J = 16,8 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,69 (s, 3H).

9(15). példa

5-Amino-6-oxo-2-metil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav

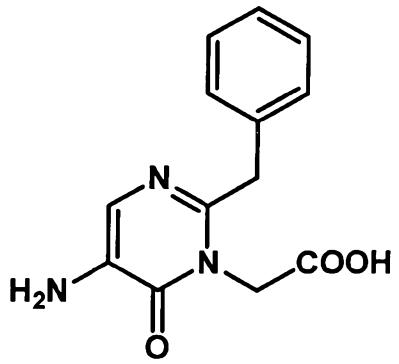


TLC: Rf 0,02 (kloroform:metanol:ecetsav:víz = 50:10:1:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 7,14 (s, 1H); 4,85 (br, 2H); 4,72 (s, 2H); 2,27 (s, 3H).

9(16). példa

5-Amino-6-oxo-2-benzil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav

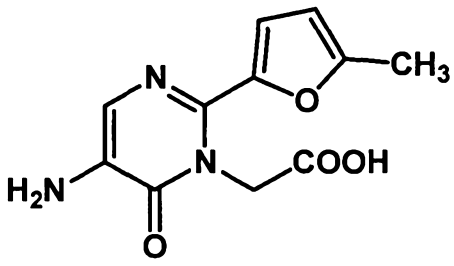


TLC: Rf 0,16 (kloroform:metanol:ecetsav:víz = 50:10:1:1).

NMR ($CDCl_3$): δ 7,3-7,2 (m, 3H); 7,16 (s, 1H); 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 4,76 (s, 2H); 4,17 (br, 2H); 3,88 (s, 2H).

9(17). példa

5-Amino-6-oxo-2-(5-metil-2-furanil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav

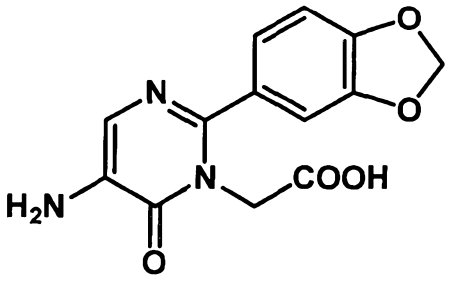


TLC: Rf 0,10 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 7,30 (s, 1H); 6,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 6,21 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 5,24 (brs, 2H); 4,75 (s, 2H); 2,28 (s, 3H).

9(18). példa

5-Amino-6-oxo-2-(1,3-dioxaindán-5-il)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav

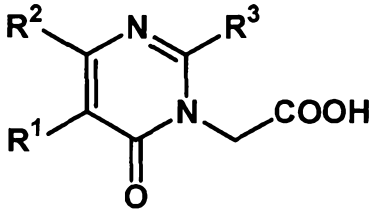


TLC: Rf 0,10 (etil-acetát:metanol:ecetsav = 90:10:1).

NMR (DMSO-d_6): δ 7,29 (s, 1H); 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,08 (s, 2H); 5,16 (brs, 2H); 4,46 (s, 2H).

Szabadalmi igénypontok

1. Az



(I)

általános képletű pirimidinszármazékok — amely képletben

R^1 jelentése amino-, benzoil-amino- vagy {[(benzil-oxi)--karbonil]-amino}-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, hidroxicsoport vagy klóratom,

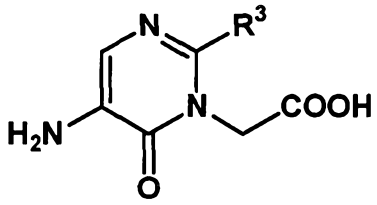
R^3 jelentése (1) 1-4 szénatomos alkil-, (2) Cyc1 vagy (3) Cyc1 csoportot hordozó 1-4 szénatomos alkilcsoport (ahol Cyc1 jelentése 3-10 szénatomos mono- vagy biciklusos széngyűrű vagy 1-4 nitrogén-, 1-2 oxigén- és/vagy 1-2 kénatomot tartalmazó 3-10 tagú mono- vagy biciklusos heterogyűrű, és Cyc1 1-5 R^4 csoportot hordozhat,

R^4 jelentése (1) 1-4 szénatomos alkilcsoport, (2) halogénatom, (3) nitro-, (4) trifluor-metil-, (5) trifluor-metoxi-, (6) ciano-, (7) fenil- vagy (8) $-OR^5$ csoport (ahol R^5 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, fenilcsoportot hordozó 1-4 szénatomos alkilcsoport),

azzal a fenntartással, hogy ha R^1 jelentése {[(benzil-oxi)--karbonil]-amino}-csoport, akkor R^2 jelentése hidroxicsoport vagy klóratom —

vagy sóik.

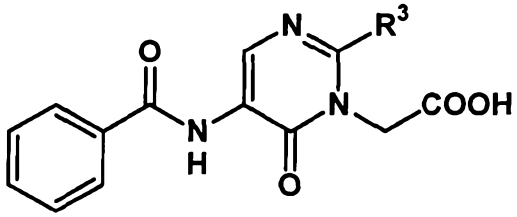
2. Az 1. igénypont szerinti pirimidinszármazékok közül az



(I-A)

általános képletű 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav--származékok (amelyekben R^3 jelentése megegyezik az 1. igénypontban leírtakkal) vagy sóik.

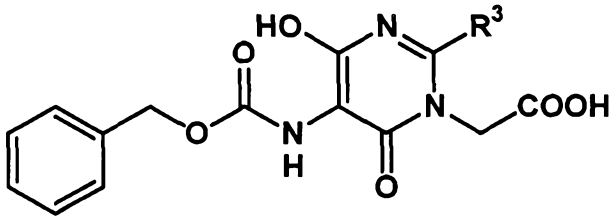
3. Az 1. igénypont szerinti pirimidinszármazékok közül az



(I-B)

általános képletű 5-(benzoil-amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1--il-ecetsav-származékok (amelyekben R^3 jelentése megegyezik az 1. igénypontban leírtakkal) vagy sóik.

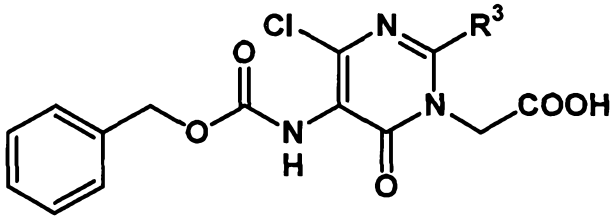
4. Az 1. igénypont szerinti pirimidinszármazékok közül az



(I-C)

általános képletű 4-hidroxi-5-{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6--oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékok (amelyekben R^3 jelentése megegyezik az 1. igénypontban leírtakkal) vagy sóik.

5. Az 1. igénypont szerinti pirimidinszármazékok közül az



(I-D)

általános képletű 4-klór-5-{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo--1,6-dihidro-pirimidin-1-il-ecetsav-származékok (amelyekben R^3 jelentése megegyezik az 1. igénypontban leírtakkal) vagy sóik.

6. A 2. igénypont szerinti pirimidinszármazékok közül az

(1) 5-amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(2) 5-amino-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(3) 5-amino-6-oxo-2-(3-bróm-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(4) 5-amino-6-oxo-2-(4-bróm-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(5) 5-amino-6-oxo-2-(4-metoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(6) 5-amino-6-oxo-2-(4-nitro-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(7) 5-amino-6-oxo-2-(4-metil-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(8) 5-amino-6-oxo-2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav,

(9) 5-amino-6-oxo-2-(3-nitro-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(10) 5-amino-6-oxo-2-[4-(benzil-oxi)-fenil]-1,6-dihidropirimidin-1--il-ecetsav,

(11) 5-amino-6-oxo-2-(4-klór-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(12) 5-amino-6-oxo-2-[4-(trifluor-metil)-fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(13) 5-amino-6-oxo-2-[3-(benzil-oxi)-fenil]-1,6-dihidropirimidin-1--il-ecetsav,

(14) 5-amino-6-oxo-2-(2-metoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il--ecetsav,

(15) 5-amino-6-oxo-2-(2,5-dimetoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav,

(16) 5-amino-6-oxo-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav,

(17) 5-amino-6-oxo-2-metil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(18) 5-amino-6-oxo-2-benzil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(19) 5-amino-6-oxo-2-(5-metil-2-furil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-

-ecetsav vagy

(20) 5-amino-6-oxo-2-(1,3-dioxaindán-5-il)-1,6-dihidropirimidin-1-il- ecetsav

vagy sóik.

7. A 3. igénypont szerinti pirimidinszármazékok közül az (1) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(2) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav,

(3) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(3-bróm-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1--il-ecetsav,

(4) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-bróm-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1--il-ecetsav,

(5) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-metoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(6) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-nitro-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1--il-ecetsav,

(7) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-metil-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1--il-ecetsav,

(8) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(9) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(3-nitro-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav,

(10) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-[4-(benzil-oxi)-fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(11) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-klór-fenil)-1,6-dihidropirimidin--1-il-ecetsav,

(12) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-[4-(trifluor-metil)-fenil]-1,6-di-

hidropirimidin-1-il-ecetsav,

(13) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-[3-(benzil-oxi)-fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(14) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(2-metoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(15) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(2,5-dimetoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(16) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(17) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-metil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(18) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-benzil-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav,

(19) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(5-metil-2-furil)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav, vagy

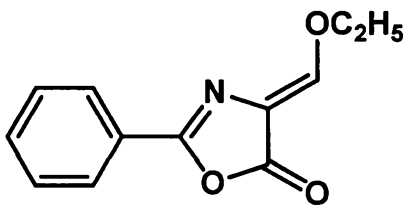
(20) 5-(benzoil-amino)-6-oxo-2-(1,3-dioxaindán-5-il)-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav

vagy sóik.

8. A 4. igénypont szerinti pirimidinszármazékok közül a (1) 4-hidroxi-5-{[benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo-2-fenil-1,6--dihidropirimidin-1-il-ecetsav vagy sói.

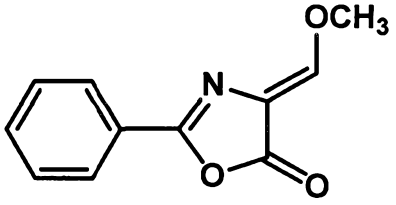
9. Az 5. igénypont szerinti pirimidinszármazékok közül a (1) 4-klór-5-{[benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro--pirimidin-1-il-ecetsav vagy sói.

10. Eljárás a 3. igénypont szerinti 5-(benzoil-amino)-6--oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékok előállítására azzal jellemezve, hogy a



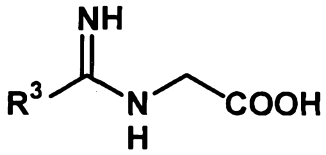
(II-1)

képletű 4-(etoxi-metilén)-2-fenil-oxazolin-5-on-t vagy a



(II-2)

képletű 4-(metoxi-metilén)-2-fenil-oxazolin-5-on-t reagáltatjuk egy

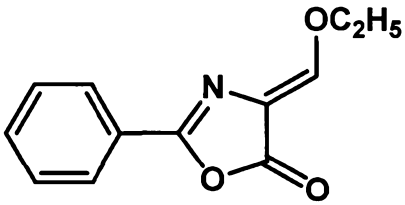


(III)

általános képletű amidino-ecetsav-származékkal (ahol R^3 jelentése megegyezik az 1. igénypontban ismertetettel) vagy sójával.

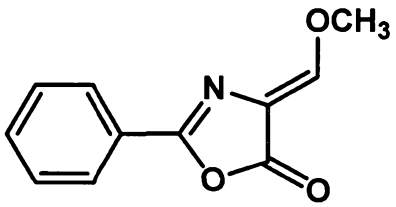
11. Eljárás a 2. igénypontban leírt 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy a 3. igénypontban leírt 5-(benzoil-amino)-6-oxo--1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékokat vagy sóikat védőcsoport-eltávolítási reakciónak vetjük alá.

12. Eljárás a 2. igénypontban leírt 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékok vagy sóik előállítására azzal jellemezve, hogy a



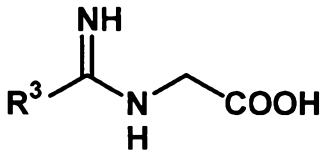
(II-1)

képletű 4-(etoxi-metilén)-2-fenil-oxazolin-5-on-t vagy a



(II-2)

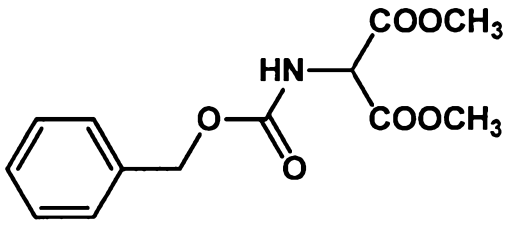
képletű 4-(metoxi-metilén)-2-fenil-oxazolin-5-on-t reagáltatjuk egy



(III)

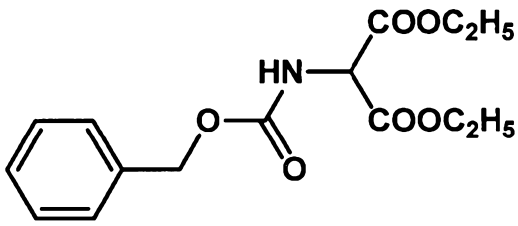
általános képletű amidino-ecetsav-származékkal (ahol R^3 jelentése megegyezik az 1. igénypontban ismertetettel) vagy sójával, majd a terméket védőcsoport-eltávolítási reakciónak vetjük alá.

13. Eljárás a 4. igénypontban leírt 4-hidroxi-5-(benzil--oxi-karbonil-amino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsavszármazékok előállítására azzal jellemezve, hogy a



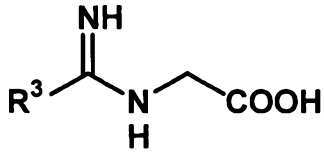
(IV-1)

képletű dimetil-[{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-malonát]-ot vagy a



(IV-2)

képletű dietil-[{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-malonát]-ot reagáltatjuk egy



(III)

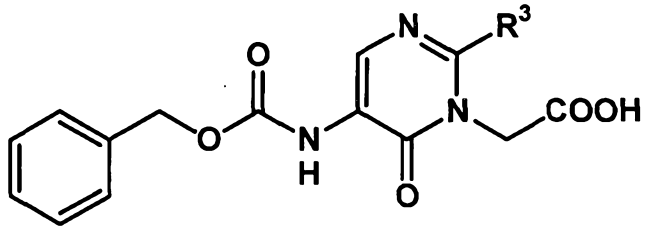
általános képletű amidino-ecetsav-származékkal (ahol R^3 jelentése megegyezik az 1. igénypontban ismertetettel) vagy sójával.

14. Eljárás az 5. igénypontban leírt 4-klór-5-{[(benzil--oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékok vagy sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy a 4.

igénypontban leírt 4-hidroxi-5-{[benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6--oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékokat vagy sóikat halogénezési reakciónak vetjük alá.

15. Eljárás a 2. igénypontban leírt 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékok vagy sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy az 5. igénypontban leírt 4-klór-5-{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav--származékokat vagy sóikat hidrogénezési reakciónak vetjük alá.

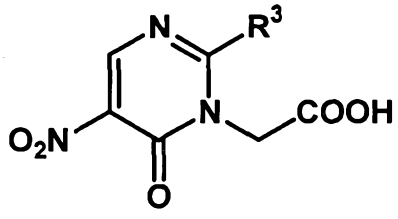
16. Eljárás a 2. igénypontban leírt 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékok vagy sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy az



(V)

általános képletű 5-{[(benzil-oxi)-karbonil]-amino}-6-oxo-1,6--dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékokat (ahol R^3 jelentése megegyezik az 1. igénypontban ismertetettel) vagy sóikat védőcsoport-eltávolítási reakciónak vetjük alá.

17. Eljárás a 2. igénypontban leírt 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékok vagy sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy a

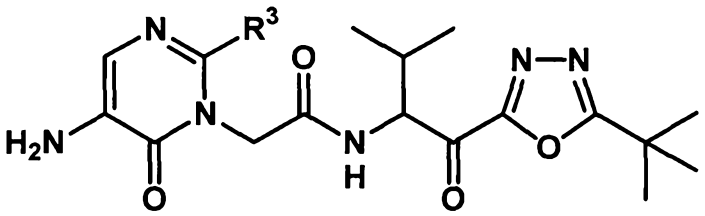


(VI)

általános képletű 5-nitro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav--származékokat (ahol R^3 jelentése megegyezik az 1. igénypontban

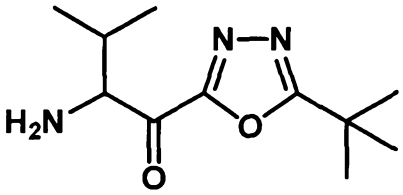
ismertetettel) vagy sóikat redukciós reakciónak vetjük alá.

18. Eljárás az



(E)

általános képletű (RS)-N-{1-[(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)--karbonil]-2-metil-propil}-2-(5-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin--1-il)-acetamid-származékok vagy nem toxikus sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy a 2. igénypont szerinti 5-amino-6-oxo--1,6-dihidropirimidin-1-il-ecetsav-származékokat vagy sóikat a



(VII)

általános képletű (RS)-2-(2-amino-3-metil-butiril)-5-terc-butil--1,3,4-oxadiazollal vagy sóival amidálási reakciónak vetjük alá.

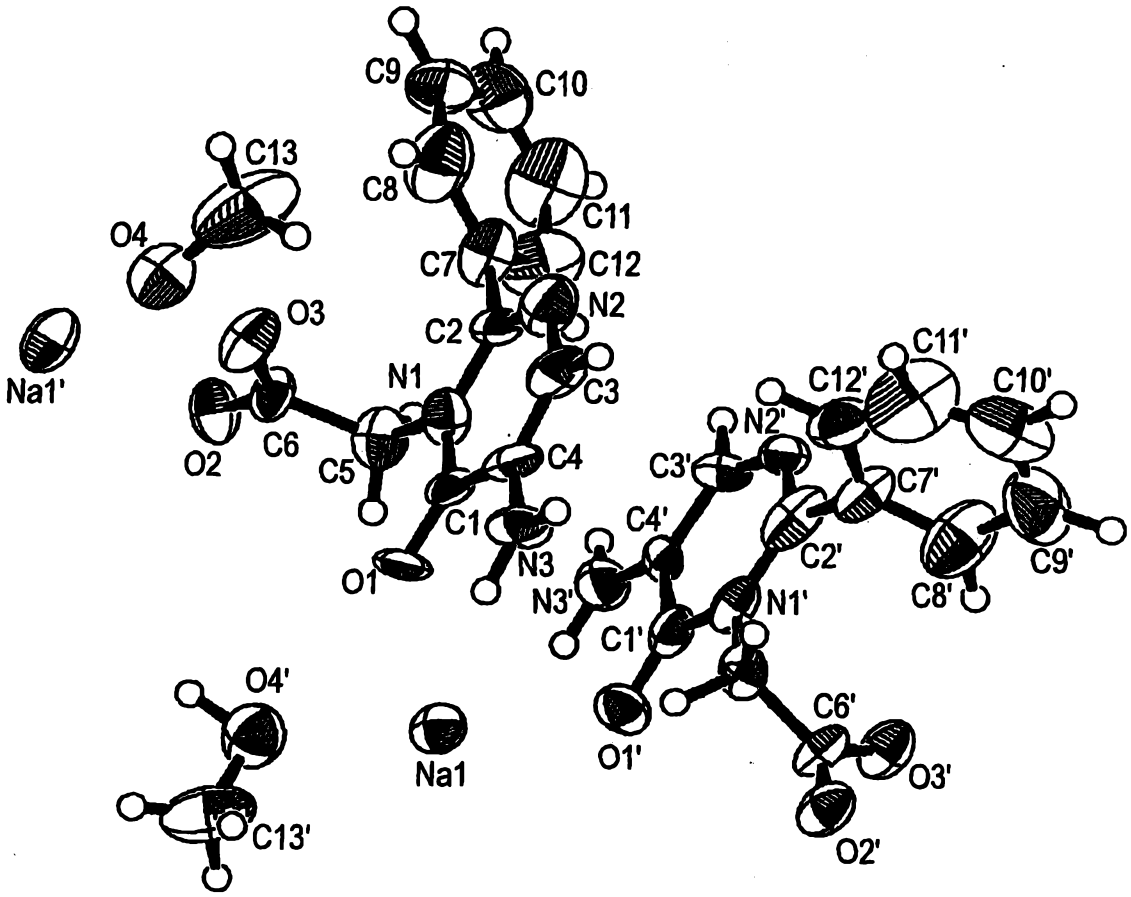
A meghatalmazott:

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

2 oldal rajzzal
2003. 11. 24.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. ábra



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. ábra

