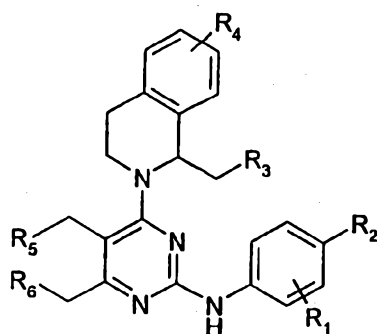


K I V O N A T

Új pirimidin-származékok és eljárás ezek előállítására

A találmány (I) általános képletű, új pirimidin-származékokra és ezek gyógyászatilag felhasználható nem-toxikus sóira vonatkozik, amelyek kiváló gátló hatást mutatnak a gyomorsav-szekrécióval szemben. A találmány tárgyát képezik továbbá hatóanyagként ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és a hatóanyag előállítására szolgáló eljárások.



(I)

mely képletben

R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metilcsoport és R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom,

azzal a megkötéssel, hogy R_3 , R_4 , R_5 és R_6 mindegyike hidrogénatom, akkor R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül halogénatom.

A2

Új pirimidin-származékok és eljárás ezek előállítására és

ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány területe

A jelen találmány új pirimidin-származékokra és ezek gyógyászati lag felhasználható nem-toxikus sóira vonatkozik, amelyek kiváló gátló hatást mutatnak a gyomorsav-szekrécióval szemben. A találmány tárgyát képezik továbbá hatóanyagként ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és a hatóanyag előállítására szolgáló eljárások.

A találmány háttere

A peptikus fekélybetegség kezelésére különféle gyógyszereket alkalmaznak, így például antacidokat, antikolinerg szereket, H₂-receptor-antagonistákat és protonpumpa inhibitorokat. A protonpumpa inhibitorok megjelenése fellendítette ezen a területen a kutatásokat.

Azonban kimutatták, hogy a protonpumpa inhibitorok irreverzibilis hatásmódja nem-kívánt hatásokat okozhat. Ennek következtében számos kísérlet történt egy reverzibilis protonpumpa inhibitor kifejlesztésére. Így például kinazolin-származékokat tettek közzé a 322,133 sz. és 404,322 sz. európai szabadalmakban, és kinazolin-származékokat ismertetnek a 259,174 sz. európai szabadalomban, a WO 91/18887 sz. közzétételi iratban pedig pirimidin-származékokat ajánlanak reverzibilis protonpumpa inhibitorokként.

Továbbá, a jelen találmány feltalálói szintén ismertettek kinazolin-származékokat a WO 94/14795 sz. és pirimidin-származé-

kokat a WO 96/05177 és WO 98/43968 sz. közzétételi iratokban.

A találmány összefoglalása

A jelen feltalálók további kutatásokat végeztek nagyobb hatékonyságú reverzibilis protonpumpa inhibitorok kifejlesztésére, és ennek eredményeként azt találták, hogy a pirimidin mag 5-ös vagy 6-os pozíciójában egy vagy több halogén-csoportot tartalmazó vagy a pirimidin mag 4-es pozíciójában egy tetrahidroizokinolin-csoportot tartalmazó pirimidin-származékok kiváló savpumpa-gátló hatást és a gyomorsav-elválasztással szemben is gátló aktivitást mutatnak.

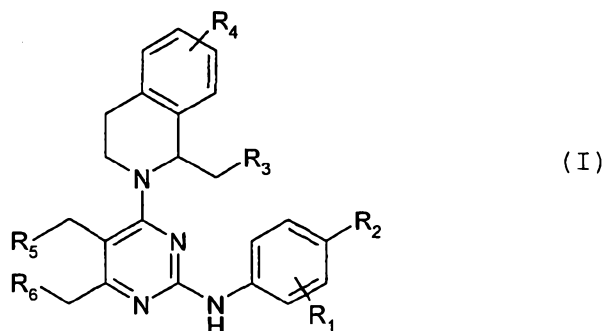
A fentiek alapján a jelen találmány elsődlegesen a pirimidin mag 5-ös vagy 6-os pozíciójában egy vagy több halogén-csoportot tartalmazó vagy a pirimidin mag 4-es pozíciójában egy tetrahidroizokinolin-csoportot tartalmazó új pirimidin-származékokra és ezek gyógyászatilag felhasználható nem-toxikus sóira vonatkozik.

A találmány továbbá az említett vegyületek előállítására szolgáló módszerekre is vonatkozik.

A találmány tárgyát képezik továbbá a gasztrointesztinális betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények is, amelyek hatóanyagként a fentieket tartalmazzák.

A találmány részletes leírása

A találmány egyik szempontja szerint az (I) általános képletű új pirimidin-származékokat és ezek gyógyászatilag felhasználható nem-toxikus sóit bocsátja rendelkezésre,



mely képletben

R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metilcsoport és R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom,

azzal a megkötéssel, hogy ha R_3 , R_4 , R_5 és R_6 mindegyike hidrogénatom, akkor R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül halogénatom.

A találmány szerinti pirimidin-származékok közül azok előnyösek, amelyekben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom.

A találmány magában foglalja az oltalmi körön belül az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag felhasználható nem-toxikus sóit is. A találmány oltalmi körén belül a nem-toxikus sók közé tartozhatnak a szervetlen és szerves sók, mint pl. a hidroklorid-, malát-, szulfát-, foszfát-, mezilát-, nitrát-, tartarát-, fumarát-, citrát- és acetát-só. Ezenkívül ide tartozhatnak még a szokásos savas só-formák, melyeket a fekély elleni szerek területén alkalmaznak. Ezeket a sókat bármely konvencionális módszer szerint előállíthatjuk.

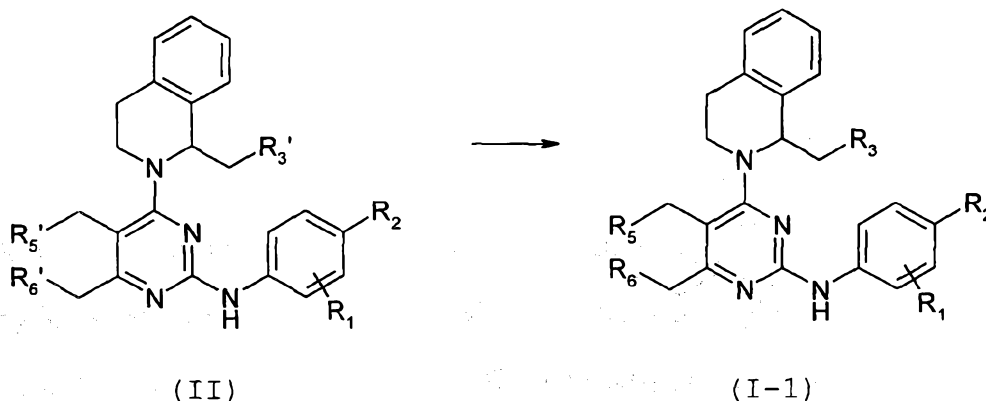
A találmány továbbá magában foglalja az oltalmi körön belül az (I-1) és (I-2) általános képletű vegyületek előállítására

szolgáló eljárásokat. Az (I-1) és (I-2) általános képletű vegyületek a következő eljárásokkal állíthatók elő.

Eljárás az (I-1) általános képletű vegyületek előállítására

Az (I-1) általános képletű vegyületek a (II) általános képletű vegyületek megfelelő hidroxicsoportjának halogénezésével állíthatók elő az 1. reakcióvázlatban bemutatottak szerint.

1. Reakcióvázlat:



mely képletekben

R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metilcsoport és

R_2 , R_3 , R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy

halogénatom, azzal a megkötéssel, hogy R_3 , R_5 és R_6 közül egy vagy több jelentése halogénatom; és

R_3' , R_5' és R_6' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy

hidroxicsoport, azzal a megkötéssel, hogy R_3' , R_5' és R_6' közül egynek vagy többnek a jelentése hidroxicsoport.

Az 1. reakcióvázlat szerinti eljárásban, amikor a halogénatom fluoratom, az (I-1) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyület megfelelő

oldószerben készült oldatához (dimetil-amino)-szulfur-trifluoridot adunk. Ehhez a reakcióhoz alkalmas oldószerek közé tartozik a kloroform és diklór-metán. A reakció hőmérséklete előnyösen -78°C -tól 25°C -ig terjed és a reakcióidő előnyösen 4 és 18 óra között változik.

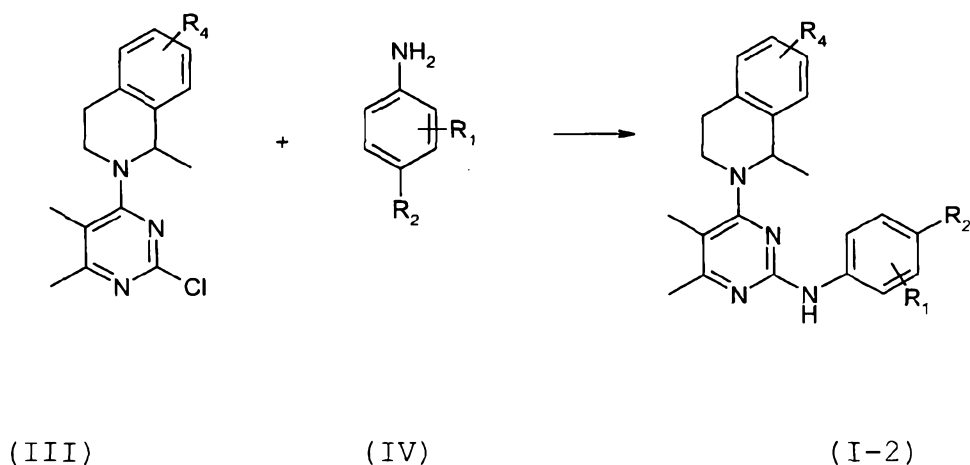
Az 1. reakcióvázlat szerinti eljárásban, amikor a halogénatom klóratom, az (I-1) általános képletű vegyületet állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyület oldatához alkalmas oldószerben tionil-kloridot adunk.

A (II) általános képletű vegyületeket szokásos módszerekkel állíthatjuk elő (pl. WO 98/43968).

Eljárás az (I-2) általános képletű vegyületek előállítására

Az (I-2) általános képletű vegyületek, mely képletben R_3 , R_5 és R_6 jelentése hidrogénatom, a (III) általános képletű vegyületeknek a (IV) általános képletű vegyületekkel való reagáltatásával állíthatók elő az alábbi 2. reakcióvázlatban bemutatottak szerint.

2. reakcióvázlat:



mely képletekben

R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metilcsoport és

R₂ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, azzal a megkötéssel, hogy amikor R₄ jelentése hidrogénatom, R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül halogénatom.

Ezen reakcióhoz alkalmas oldószerek közé tartozik a dimetilformamid, 1,4-dioxán, dimetil-szulfoxid és propilén-glikol. A reakció hőmérséklete előnyösen 80°C-tól 140°C-ig terjed és a reakcióidő előnyösen 2-5 óra között változik.

A (III) általános képletű vegyületek a WO 96/05177 számú közzétételi iratban leírt módszer szerint előállíthatók. Az 5-, 6- vagy 7-es pozícióban klór- vagy fluoratómmal szubsztituált tetrahydroizokinolinok, amelyek intermediereként szolgálnak a (III) általános képletű vegyületek előállításához, ismert módszer szerint előállíthatók (pl. J. Org. Chem. 56, 6034, 1991).

A találmány továbbá magában foglalja az oltalmi körön belül a gasztrointesztinális betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítményeket, amelyek hatóanyagként terápiásan hatékony mennyiségben (I) általános képletű pirimidin-származékot vagy ennek gyógyászatilag felhasználható nem-toxikus sóját tartalmazzák, és szükség esetén egy gyógyászatilag felhasználható hordozót, kötőanyagot és/vagy más adalékanyagokat. A készítményben jelenlévő hatóanyag a készítmény 0,1 - 99,9 tömegszázalékát teheti ki.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény szokásos módszerek szerint formulázható. A gyógyszerkészítmény különböző gyógyszer-

formákká alakítható, mint pl. oldat, szuszpenzió vagy emulzió egy olajos vagy vizes hordozóban, amely konvencionális adalékokat tartalmazhat, mint pl. diszpergálószer, szuszpendáló szer vagy emulzifikálószer, stabilizátor és hasonló. Alternatív módon a hatóanyag szárított porrá alakítható, amely az alkalmazást megelőzően steril, pirogén-mentes vízben feloldható.

A találmány szerinti készítmények vagy orálisan vagy intraperitoneálisan adhatók be, 0,1 - 500 mg/kg napi mennyiségben, előnyösen 1,0 - 100 mg/kg napi dózisban, gasztrointesztinális betegségekben szenvedő embereknek vagy állatoknak, a beteg korától és testtömegétől, a betegség természetétől és súlyosságától függően. A találmány szerinti vegyületek beadáshoz dózisegységet vagy többszörös dózist tartalmazó formákban szerelelhetők ki.

A következő kémiai és biológiai példák csak a találmány illusztrálására szolgálnak, és semmiképpen sem korlátozzák annak tartalmi körét.

1. előállítás: 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin előállítása

1. lépés: N-(2-fenil-etil)-acetamid

Miután 37,8 ml (0,3 mol) fenil-etil-amint és 41 ml (0,3 mol) trietil-amint 200 ml diklór-metánban feloldottunk, 20,7 ml (0,3 mol) acetyl-kloridot csepegtettünk hozzá, és ezalatt a reakcióhőmérsékletet 0°C alatt tartottuk. A kapott oldatot 10 percig szobahőmérsékleten kevertettük, vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Így

45,8 g cím szerinti vegyületet kaptunk fehér, szilárd anyag formájában.

2. lépés: 1-metil-3,4-dihidroizokinolin

A fenti 1. lépésben előállított 25,3 g (154,8 mmol) vegyületet hozzáadtuk 250 g polifoszforsavhoz, és 1,5 órán keresztül kevertettük 160 °C-on. A reakcióelegyet jeges vízbe öntöttük, ammónia-oldattal semlegesítettük és etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatografáltuk (eluens: metanol/diklór-metán = 1/20), és így 21,8 g cím szerinti vegyületet kaptunk olajos anyag formájában.

3. lépés: 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin

A fenti 2. lépésben előállított 19,8 g (133,8 mmol) vegyületet 5,28 g (138 mmol) nátrium-bór-hidrid metanolban készült szuszpenziójához adtuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül kevertettük, 5°C alá hűtöttük, hígított sósavval megsavanyítottuk, nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítettük és etil-acetáttal kivonatoltuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, vákuumban betöményítettük, és így 18,5 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

2. előállítás: 1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin

1. lépés: 6,10b-dihidro-10b-metil-5H-oxazolo[2,3-a]izokinolin-2,3-dion

Az 1. előállítás 1. lépésében leírt módon előállított 5,8 g (32 mmol) N-[2-(4-fluor-fenil-etil)-acetamid 15 ml diklór-

metánban készült oldatához 3,07 ml (1,1 ekv.) oxalil-kloridot csepegtettünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig kevertük és -10°C alá hűtöttük. A reakcióelegyhez 5,1 g (1,2 ekv.) alumínium-kloridot adtunk, majd szobahőmérsékleten 18 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyhez 1N sósavoldatot adtunk, majd ezután szobahőmérsékleten 1 órán keresztül kevertettük. A szerves fázist kisóztuk és vákuumban betöményítettük, így 5,2 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

2. lépés: 1-metil-7-fluor-3,4-dihidroizokinolin

A fenti 1. lépésben előállított 5,2 g 6,10b-dihidro-10b-metil-5H-oxazolo[2,3-a]izokinolin-2,3-dionhoz 30 ml metanolt és 1,6 ml kénsavat adtunk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 18 órán keresztül forraltuk, szobahőmérsékletre lehűtöttük és vákuumban betöményítettük. A kapott maradékhoz 1N sósavat és diklór-metánt adtunk. A vizes fázis pH-ját kálium-hidroxid-oldattal 12-es értékre beállítottuk, és diklór-metánnal extraháltuk. Az extraktumot vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, vákuumban betöményítettük, és így 2,4 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

3. lépés: 1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

A 2. lépésben előállított 2,4 g (14,7 mmol) 1-metil-7-fluor-3,4-dihidroizokinolin 10 ml metanolban készült oldatához részletekben 0,28 g (1 ekv.) nátrium-bór-hidridet adtunk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül kevertettük és 20 ml 1N-os sósavoldatot adtunk hozzá. A reakcióelegyet diklór-metánnal mostuk. A vizes fázis pH-ját kálium-hidroxid oldattal 12-es értékre állítottuk be és diklór-metánnal extraháltuk. Az extraktumot vízzel mostuk,

vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Így 2,0 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

3. előállítás: 1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin előállítás

A fent leírt 2. előállítási módot ismételtük meg kiindulási anyagként 13,7 g (75,5 mmol) N-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-acetamid felhasználásával, amelyet az 1. előállítás 1. lépésében leírt módon állítottunk elő. Így 6,95 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

4. előállítás: 1-metil-5-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin előállítás

A fent leírt 2. előállítási módot ismételtük meg kiindulási anyagként 4,36 g (24,06 mmol) N-[2-(2-fluor-fenil)-etil]-acetamid felhasználásával, melyet az 1. előállítás 1. lépésében leírt módon állítottunk elő. Így 1,2 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

5. előállítás: 1-metil-7-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin előállítás

A fent leírt 2. előállítási módot ismételtük meg kiindulási anyagként 3,8 g (19,2 mmol) N-[2-(4-klór-fenil)-etil]-acetamid felhasználásával, amelyet az 1. előállítás 1. lépésében leírt módon állítottunk elő. Így 1,5 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

6. előállítás: 1-metil-6-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin előállítás

A fent leírt 2. előállítási módot ismételtük meg kiindulási anyagként 12,55 g (63,5 mmol) N-[2-(3-klór-fenil)-etil]-acetamid felhasználásával, amelyet az 1. előállítás 1. lépésében leírt módon állítottunk elő. Így 4,56 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

7. előállítás: 1-metil-5-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin előállítás

A fent leírt 2. előállítási módot ismételtük meg kiindulási anyagként 12,55 g (63,5 mmol) N-[2-(2-klór-fenil)-etil]-acetamid felhasználásával, amelyet az 1. előállítás 1. lépésében leírt módon állítottunk elő. Így 5,8 g cím szerinti vegyületet kaptunk.

1. példa: 5,6-dimetil-2-(3,4-difluor-fenil-amino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

A WO 96/05177 szerint előállított 0,5 g (1,74 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin 2 ml propilén-glikolban készült oldatához 0,3 ml (2,09 mmol) trietil-amint és 0,2 ml (2,09 mmol) 3,4-difluor-anilint adtunk. A reakcióelegyet 140°C-ra melegítettük, 18 órán keresztül kevertettük és szobahőmérsékletre lehűtöttük. A kapott oldatot diklór-metánnal hígítottuk, vízzel mostuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk. A szerves fázist vákuumban betöményítettük. A kapott maradékot szilikagél oszlopon

kromatografáltuk (eluens: etil acetát/hexán = 1/3), majd sósavval telített dietil-éter-oldattal kezeltük, és így 0,1 g (13,8%) cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 7,1 (m, 6H), 7,8 (m, 1H), 10,5 (s, 1H), 14,0 (s, 1H).

2. példa: 5,6-dimetil-2-(2,4-difluor-fenil-amino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

0,8 g (2,78 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin 1,5 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatához 0,5 ml (4,9 mmol) 2,4-difluor-anilint adtunk. A reakcióelegyet 120°C-ra melegítettük, 18 órán keresztül kevertettük és szobahőmérsékletre lehűtöttük. A kapott oldatot etil-acetáttal hígítottuk, vízzel és nátrium-hidroxid-oldattal mostuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk. A szerves fázist vákuumban betöményítettük. A kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatografáltuk (eluens: etil-acetát/diklór-metán = 1/5), majd sósavval telített dietil-éter oldattal kezeltük, és így 0,2 g (17 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,9-7,2 (m, 6H), 7,8 (q, 1H), 9,7 (s, 1H), 14,4 (bs, 1H).

3. példa: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

1. lépés: 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin

1,6 g (9,7 mmol) 2. előállításban kapott vegyület 5 ml dimetil-formamidban készült oldatához a WO 96/05177 szerint előállított 1,71 g (9,7 mmol) 5,6-dimetil-2,4-diklór-pirimidint és 1,62 ml trietil-amint adtunk. A reakcióelegyet 5 órán keresztül 70°C-on kevertettük és diklór-metánnal hígítottuk. A kapott elegyet vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatografáltuk (eluens: etil-acetát/hexán = 1/5), és így 1,2 g (40,2 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

2. lépés: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin hidroklorid

A fenti 1. lépésben előállított 0,1 g (0,33 mmol) vegyület 5 ml dimetil-formamidban készült oldatához 0,08 ml (0,84 mmol) 4-fluor-anilint adtunk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 3 órán keresztül forraltuk, szobahőmérsékletre hűtöttük, diklór-metánnal hígítottuk, és vízzel mostuk. Az elválasztott diklór-metános fázist nátrium-hidroxid-oldattal bázikusra beállítottuk, vízzel mostuk, vízmentesítettük és betöményítettük. A kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatografáltuk (eluens: etil-acetát/n-hexán = 1/3), majd sósavval telített dietil-éterrel kezeltük, és így 75 mg (54,5 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR(CDCl₃): δ 1,5 (d, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,7 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,7-7,2 (m, 5H), 7,4 (m, 2H), 10,2 (s, 1H), 14,0 (bs, 1H).

4-13. példa

A fent leírt 3. példa 2. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük 0,1 g (0,33 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin és a megfelelő 0,84 mmol anilin-származékok felhasználásával, és így a következő cím szerinti vegyületeket kaptuk.

4. példa: 5,6-dimetil-2-fenil-amino-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 6,7-7,0 (m, 2H), 7,0-7,5 (m, 4H), 7,6 (d, 2H), 10,2 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

5. példa: 5,6-dimetil-2-(2-metil-fenil-amino)-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,5 (d, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,7-7,0 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 9,5 (s, 1H), 14,4 (bs, 1H)

6. példa: 5,6-dimetil-2-(2-metil-4-fluoro-fenil-amino)-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,5 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,2 (q, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,8-7,0 (m, 3H), 7,1 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 9,5 (s, 1H), 14,3 (bs, 1H).

7. példa: 5,6-dimetil-2-(3,4-difluor-fenil-amino)-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 6,7-7,0 (m, 2H), 7,1 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 10,5 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

8. példa: 5,6-dimetil-2-(2,4-difluor-fenil-amino)-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,5 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,2 (q, 1H), 6,7 (m, 2H), 6,9 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 10,2 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

9. példa: 5,6-dimetil-2-(4-klór-fenil-amino)-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 6,7-7,0 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,3 (t, 2H), 7,5 (d, 2H), 10,4 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

10. péllda: 5,6-dimetil-2-(3,4-diklór-fenil-amino)-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,5 (q, 1H), 6,7-7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

11. péllda: 5,6-dimetil-2-(2-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,5 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,7 (t, 1H), 9,8 (s, 1H), 14,6 (bs, 1H).

12. péllda: 5,6-dimetil-2-(3-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 7,9 (m, 3H), 7,1-7,4 (m, 3H), 7,6 (d, 1H), 10,5 (s, 1H), 14,2 (bs, 1H).

13. péllda: 5,6-dimetil-2-(3-klór-fenil-amino)-4-(1-metil-7-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,5 (q, 1H), 6,8-7,4 (m, 6H), 8,0 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

14. példa: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid előállítás

1. lépés: 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin

A fent leírt 2. példa 1. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük a 3. előállítási mód szerint előállított 3,42 g (19,4 mmol) 5,6-dimetil-2,4-diklór-pirimidin és 3,24 ml trietil-amin felhasználásával, és így 2,6 g (43,8%) cím szerinti terméket kaptunk.

2. lépés: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

A fent leírt 3. példa 2. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük 0,1 g (0,33 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin és 5 ml 5,6-dimetil-formamid és 0,08 ml (0,84 mmol) 4-fluor-anilin felhasználásával, és így 84 mg (61 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR(CDCl₃): δ 1,5 (d, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,7-7,2 (m, 5H), 7,5 (m, 2H), 10,2 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

15-23. példa

A fent leírt 3. példa 2. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük 0,1 g (0,33 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin, amelyet a 14. példa 1. lépése szerint állítottunk elő, és a megfelelő 0,84

mmol anilin-származék felhasználásával, és így a következő cím szerinti vegyületeket kaptuk.

15. példa: 5,6-dimetil-2-fenil-amino-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 6,8-7,6 (m, 8H), 10,2 (s, 1H).

16. példa: 5,6-dimetil-2-(2-metil-fenil-amino)-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,8-7,1 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 7,6 (d, 1H), 9,5 (s, 1H), 14,4 (bs, 1H).

17. példa: 5,6-dimetil-2-(2-metil-4-fluoro-fenil-amino)-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,5 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,2 (q, 1H), 6,8-7,1 (m, 5H), 7,5 (m, 1H), 9,6 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

18. példa: 5,6-dimetil-2-(3,4-difluor-fenil-amino)-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 1H),

3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 6,8-7,3 (m, 5H), 7,8 (m, 1H), 10,5 (s, 1H).

19. példa: 5,6-dimetil-2-(2,4-difluor-fenil-amino)-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,5 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,2 (q, 1H), 6,7-7,0 (m, 5H), 7,6 (m, 1H), 9,5 (s, 1H)

20. példa: 5,6-dimetil-2-(4-klór-fenil-amino)-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 6,8-7,2 (m, 4H), 7,3 (t, 2H), 7,5 (d, 1H), 10,4 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

21. példa: 5,6-dimetil-2-(2-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,5 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,7-7,1 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 9,4 (s, 1H).

22. példa: 5,6-dimetil-2-(3-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,5 (q, 1H), 6,8-7,0 (m, 3H), 7,1-7,4 (m, 3H), 7,7 (d, 1H), 10,5 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

23. példa: 5,6-dimetil-2-(3-klór-fenil-amino)-4-(1-metil-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,5 (q, 1H), 6,8-7,1 (m, 3H), 7,1-7,4 (m, 3H), 8,1 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

24. példa: 5-metil-6-fluor-metil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid
előállítás

A WO 98/43968 szerint előállított 0,19 g (0,5 mmol) 6-hidroxi-metil-5-metil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin 5 ml diklór-metánban készült oldatát -75°C-ra hűtöttük és 0,15 ml (2,26 mmol) (diethyl-amino)-szulfur-trifluoridot csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán keresztül kevertettük -75°C-on, tovább kevertettük 2 órán keresztül -45°C-on, és lassan szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. A reakcióelegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd víz hozzáadásával leállítottuk a reakciót. Az extrahált szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A kapott maradékot szilikagél oszlopon kromatografáltuk (eluens: etil-acetát/hexán = 1/3), majd sósavval telített dietil-éterrel kezeltük, és így 72 mg (34,5 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR(DMSO-d₆): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 5,5 (d, 2H), 7,2 (m, 6H), 7,6 (m, 2H), 10,0 (br, 1H)

25. példa: 5-fluor-metil-6-metil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid előállítása

A fenti 24. példában leírt eljárást ismételtük meg a WO 98/43968 szerint előállított 0,19 g (0,5 mmol) 5-hidroxi-metil-6-metil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin, 5 ml diklór-metán és 0,15 ml (2,2,6 mmol) (diethyl-amino)-szulfur-trifluorid felhasználásával, és így 27 mg (14%) cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 5,1 (m, 2H), 5,4 (s, 1H), 6,9 (m, 3H), 7,1 (m, 4H), 7,5 (m, 2H).

26. példa: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-fluor-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid előállítás

A fenti 24. példában leírt eljárást megismételtük a WO 98/43968 szerint előállított 0,1 g (0,26 mmol) 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin, 5 ml diklór-metán és 77 μ l (0,58 mmol) (diethyl-amino)-szulfur-trifluorid felhasználásával, és így 0,1 g (92,2%) cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR(DMSO-d₆): δ 2,2 (d, 6H), 3,0 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 5,6 (m, 1H), 7,2 (m, 6H), 7,6 (m, 2H).

27. példa: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid előállítás

1. lépés: 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin

A fent leírt 3. példa 1. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük a 4. előállítási módban előállított 1,2 g (7,3 mmol) vegyület, 10 ml dimetil-formamid, 1,3 g (7,3 mmol) 5,6-dimetil-2,4-diklór-pirimidin és 1,22 ml trietil-amin felhasználásával, és így 0,94 g (42%) cím szerinti terméket kaptunk.

2. lépés: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

A fent leírt 3. példa 2. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük a fenti 1. lépésben előállított 0,1 g (0,33 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin, 5 ml dimetil-formamid és 0,08 ml (0,84 mmol) 4-fluor-anilin felhasználásával, és így 75 mg (54,5%) cím szerinti terméket kaptunk.

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 6,9-7,4 (m, 5H), 7,5 (m, 2H), 10,2 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

28. példa: 5,6-dimetil-2-fenil-amino-4-(1-metil-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid előállítása

A fent leírt 3. példa 2. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük a 27. példa 1. lépésében leírt módon előállított 0,1 g (0,33 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-5-fluor-1,2,3,4-

-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin és 0,84 mmol anilin felhasználásával. Így 82 mg (59,6%) cím szerinti terméket kaptunk.

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 6,8-7,2 (m, 6H), 7,51 (m, 2H), 10,2 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

29. példa: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-7-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid előállítása

1. lépés: 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-7-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin

A fent leírt 3. példa 1. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük az 5. előállítási módban előállított 1,5 g (8,26 mmol) vegyület, 10 ml dimetil-formamid, 1,46 g (8,26 mmol) 5,6-dimetil-2,4-diklór-pirimidin és 1,38 ml trietil-amin felhasználásával, és így 1,12 g (41%) cím szerinti terméket kaptunk.

2. lépés: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-7-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

A fent leírt 3. példa 2. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük a fenti 1. lépésben előállított 0,1 g (0,31 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-7-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin, 5 ml dimetil-formamid, és 0,07 ml (0,74 mmol) 4-fluor-anilin felhasználásával, és így 82 mg (61,3%) cím szerinti terméket kaptunk.

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,9-7,2 (m, 5H), 7,5 (m, 2H), 10,2 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

30-32. példa

A fent leírt 3. példa 2. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük a fenti 29. példa 1. lépésében előállított 0,1 g (0,31 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-7-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin, és a megfelelő (0,74 mmol) anilin-származék felhasználásával, és így a következő cím szerinti vegyületeket kaptuk.

30. példa: 5,6-dimetil-2-fenil-amino-4-(1-metil-7-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 7,0-7,5 (m, 6H), 7,6 (m, 2H), 10,2 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

31. példa: 5,6-dimetil-2-(2-metil-fenil-amino)-4-(1-metil-7-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,5 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,8 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,2 (q, 1H), 6,9-7,3 (m, 6H), 7,6 (d, 1H), 9,5 (s, 1H), 14,5 (bs, 1H).

32. példa: 5,6-dimetil-2-(3,4-difluor-fenil-amino)-4-(1-metil-7-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 7,0-7,4 (m, 5H), 7,7 (m, 1H), 10,5 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

33. példa: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-6-
-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid
előállítás

1. lépés: 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-6-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin

A fent leírt 3. példa 1. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük a fenti 6. előállítási mód szerint kapott 4,5 g (24,77 mmol) vegyület, 15 ml dimetil-formamid, 4,39 g (24,77 mmol) 5,6-dimetil-2,4-diklór-pirimidin és 4,14 ml trietil-amin felhasználásával, és így 3,43 g (43%) cím szerinti vegyületet kaptunk.

2. lépés: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-6-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

A fent leírt 3. példa 2. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük a fenti 1. lépésében előállított 0,1 g (0,31 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-6-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin, 5 ml dimetil-formamid és 0,07 ml (0,74 mmol) 4-fluor-anilin felhasználásával, és így 71 mg (53%) cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 6,9-7,3 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 10,2 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

34. példa: 5,6-dimetil-2-fenil-amino-4-(1-metil-6-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid
előállítás

A fent leírt 3. példa 2. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük a fenti 33. példa 1. lépésében előállított 0,1 g

(0,31 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-6-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin és 0,74 mmol anilin felhasználásával, és így 73 mg (54,3%) cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (d, 2H), 10,2 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

35. példa: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-5-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid előállítása.

1. lépés: 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-5-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin

A fent leírt 3. példa 1. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük a 7. előállítási módon előállított 4,5 g (24,77 mmol) vegyület, 15 ml dimetil-formamid, 4,39 g (24,77 mmol) 5,6-dimetil-2,4-diklór-pirimidin és 4,14 ml trietil-amin felhasználásával, és így 3,21 g (40,2%) cím szerinti vegyületet kaptunk.

2. lépés: 5,6-dimetil-2-(4-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-5-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

A fent leírt 3. példa 2. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük a fenti 1. lépésében előállított 0,1 g (0,31 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-5-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin, 5 ml dimetil-formamid és 0,07 ml (0,74 mmol) 4-fluor-anilin felhasználásával, és így 67 mg (50%) cím szerinti vegyületet kaptunk.

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 6,9-7,4 (m, 5H), 7,5 (m, 2H), 10,2 (s, 1H).

36-44. példa

A fent leírt 3. példa 2. lépésében alkalmazott eljárást megismételtük a fenti 35. példa 1. lépésében előállított 0,1 g (0,31 mmol) 5,6-dimetil-2-klór-4-(1-metil-5-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin és a megfelelő 0,74 mmol anilinszármazék felhasználásával, és így a következő cím szerinti vegyületeket kaptuk.

36. példa: 5,6-dimetil-2-fenil-amino-4-(1-metil-5-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,8-7,2 (m, 6H), 7,5 (m, 2H), 10,2 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

37. példa: 5,6-dimetil-2-(2-metil-fenil-amino)-4-(1-metil-5-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0-7,4 (m, 5H), 7,6 (d, 1H), 9,6 (s, 1H).

38. példa: 5,6-dimetil-2-(3,4-difluor-fenil-amino)-4-(1-metil-5-
-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,1 (m, 2H),
3,6 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 5,5 (q, 1H), 7,0-7,4 (m, 5H), 7,7 (m,
1H), 10,5 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

39. példa: 5,6-dimetil-2-(2,4-difluor-fenil-amino)-4-(1-metil-5-
-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,0 (m, 2H),
3,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,8-7,1 (m, 3H), 7,1-7,4
(m, 2H), 7,6 (m, 1H), 9,7 (s, 1H), 14,5 (bs, 1H)

40. példa: 5,6-dimetil-2-(4-klór-fenil-amino)-4-(1-metil-5-klór-
-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,1 (m, 2H),
3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,1-7,4 (m,
5H), 7,6 (d, 1H), 10,4 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

41. példa: 5,6-dimetil-2-(3,4-diklór-fenil-amino)-4-(1-metil-5-
-klór-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,1 (m, 2H),
3,7 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 5,6 (q, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,0-7,5 (m,
5H), 8,2 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

42. példa: 5,6-dimetil-2-(2-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-5-
-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,0 (m, 2H),
3,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 5,4 (q, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1-7,4 (m,
5H), 7,7 (t, 1H), 9,8 (s, 1H), 14,6 (bs, 1H).

43. példa: 5,6-dimetil-2-(3-fluor-fenil-amino)-4-(1-metil-5-
-klór-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,1 (m, 2H),
3,6 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 5,5 (q, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,1 (d, 1H),
7,2-7,4 (m, 4H), 7,7 (d, 1H), 10,5 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

44. példa: 5,6-dimetil-2-(3-klór-fenil-amino)-4-(1-metil-5-klór-
-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-2-il)-pirimidin-hidroklorid

NMR(CDCl₃): δ 1,7 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,1 (m, 2H),
3,7 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 5,6 (q, 1H), 7,0-7,4 (m, 6H), 8,1 (s,
1H), 10,5 (s, 1H), 14,1 (bs, 1H).

1. biológiai példa: Proton-pumpa (H⁺/K⁺-ATPáz) aktivitás gátlása

Az enzim forrásként szolgáló gyomor vezikulumokat a WO 94/14795 1.1 kísérletében leírt módszerrel állítottuk elő. Továbbá a protonpumpa aktivitást gátló hatást ugyanazzal a módszerrel mértük, mint ami a WO 94/14795 1.2 kísérletében szerepel.

Nevezetesen, a Mg⁺⁺-ionnal stimulált protonpumpa aktivitást alkalmaztuk negatív kontroll csoportként, és a Mg⁺⁺- és K⁺-

ionokkal stimulált protonpumpa aktivitást pozitív kontroll csoportként. Kontroll vegyületként az omeprazolt használtuk.

A teszt csöveket 4 csoportra osztottuk: az 1. csoport negatív kontrollként szerepelt ($n=3$), a 2. csoport pozitív kontrollként szerepelt ($n=3$), a 3. csoport ($n=5 \times 2$) beadásra került a találmány szerinti vegyülettel, és a 4. csoport ($n=5 \times 2$) is beadásra került a kontroll vegyülettel.

A 3. és 4. csoport protonpumpa aktivitásra kifejtett gátló hatását a példákban előállított vegyületek és omeprazol alkalmazásával mértük, külön-külön, amelyek mindegyikét dimetil-szulfoxidban (DMSO) oldottunk 5 különböző koncentrációban.

Az 1., 2., 3. és 4. csoport mindegyikéhez 40 mM Tris-HCl pufferben feloldott (pH 6,4) 0,1 ml magnézium-kloridot (4 mM) és 100 μg enzim forrást adtunk. Továbbá az 1. csoport kivételével 40 mM Tris-HCl pufferben feloldott (pH 6,4) 50 μl kálium-kloridot (60 mM) és 50 μl ammónium-kloridot (6 mM) is adtunk mindegyik csoporthoz.

Az 1. és 2. csoporthoz egyaránt 10 μl dimetil-szulfoxidot adtunk; a 3. csoporthoz pedig 10 μl dimetil-szulfoxid oldatot adtunk, amelyet a példákban szereplő vegyületek feloldásával állítottunk elő, 5 különböző koncentrációban ($n=5 \times 2$). A 4. csoporthoz 10 μl oldatot adtunk, amelyet az omeprazol dimetil-szulfoxidban való feloldásával állítottunk elő, 5 különböző koncentrációban (40, 20, 10, 5, 2,5 μM) ($n=5 \times 2$). Továbbá 40 mM Tris-HCl puffer-oldatot (pH 6,4) adtunk a fentiekhez, így a teljes térfogat 400 μl lett.

Ezek után a csoportok teszt csöveit 30 percre 37°C-on elő-inkubáltuk. ATP-oldatot (6,6 mM) adagoltunk hozzájuk, amíg a teljes térfogat elérte az 500 µl-t. A reakció 37°C-on 30 percig tartott, majd 25%-os hideg triklór-ecetsavat adtunk az enzimreakció befejezéséhez. A felszabadult anorganikus foszfátot automatikus analizátorral mértük (Express 550, Corning).

Az 1. és 2. csoport közötti különbség azt mutatja, hogy a protonpumpa aktivitást csak a K^+ aktiválja. A 3. és 4. csoport IC_{50} értékét lineáris regressziós módszerrel számoltuk. A vizsgált vegyületeknek azt a koncentrációját, amely a protonpumpa aktivitást 50%-ban gátolja az 1. táblázatban adtuk meg, mint az IC_{50} értéket.

1. táblázat: A protonpumpa aktivitás (H^+/K^+ - ATPáz) gátlása

Vegyület	IC ₅₀ (μM)
1. példa	1,6
2. példa	3,8
4. példa	1,0
5. példa	0,6
6. példa	0,3
7. példa	2,6
8. példa	0,7
9. példa	0,9
11. példa	1,9
12. példa	3,2
14. példa	0,7
17. példa	0,2
19. példa	1,0
20. példa	1,2
24. példa	0,9
25. példa	4,1
26. példa	3,7
35. példa	0,9
39. példa	0,9
Omeprazol	11,5

Ahogy azt az 1. táblázat mutatja, a találmány szerinti vegyületek az omeprazolnál nagyobb potenciálú protonpumpa gátló aktivitással rendelkeznek.

2. biológiai példa: Gyomorsav-szekréció gátlása

A gyomorsav elválasztással szembeni gátló aktivitást az alábbi módszer szerint mértük (Shay H. et al.: Gastroenterology 5, 43-61, 1945).

200 ± 10 g testtömegű Sprague-Dawley patkányokat 3 csoportba osztottuk (n=5) és a kísérlet előtt 24 órán keresztül éhezettük őket. Éterrel való érzéstelenítés alatt a hasat felvágtuk és a pilorust lekötöttük.

Az 1. csoportnak, mint összehasonlító csoportnak intraduodenálisan 0,5 ml/200 g térfogatú 0,5%-os metil-cellulóz oldatot adtunk be. A 2. és 3. csoportnak intraduodenálisan 0,5 ml/200 g térfogatú, a példákban szereplő vegyületet és omeprazolt adtunk be külön-külön, melyek mindegyikét 0,5%-os metil-cellulóz oldatban szuszpendáltunk 10 mg/kg koncentrációban. 5 órával a lekötés után a patkányokat leöltük és gyomortartalmukat összegyűjtöttük.

Az összegyűjtött gyomornedvet az üledék eltávolításához centrifugáltuk. A gyomornedv térfogatát és pH-ját mértük. A relatív térfogatok, relatív savkoncentrációkat és a vizsgált vegyületek relatív savtermelését az (I), (II), és (III) egyenletből számítottuk, és az eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be.

(I) Relatív térfogat = (az 1. csoport gyomornedvének átlagos térfogata - a 2. csoport gyomornedvének átlagos térfogata) / (az 1. csoport gyomornedvének átlagos térfogata - a 3. csoport gyomornedvének átlagos térfogata)

(II) Relatív savkoncentráció = (az 1. csoport átlagos aciditása - a 2. csoport átlagos aciditása) / (az 1. csoport átlagos aciditása - a 3. csoport átlagos aciditása)

(III) Relatív savtermelés = (az 1. csoport savtermelésének teljes térfogata - a 2. csoport savtermelésének teljes térfogata) / (az 1. csoport savtermelésének teljes térfogata - a 3. csoport savtermelésének teljes térfogata)

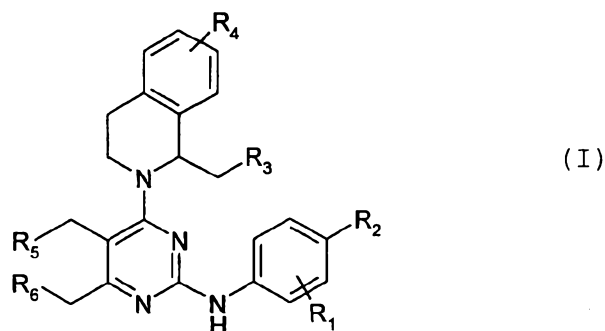
2. táblázat

Vegyület	Relatív térfogat	Relatív koncentráció	Relatív savtermelés
1. példa	0,6	0,7	0,8
2. példa	0,9	0,7	0,9
3. példa	0,7	1,2	0,9
4. példa	0,9	1,1	0,9
6. példa	0,7	0,8	0,8
14. példa	1,9	1,3	1,3
15. példa	0,7	1,6	1,0
16. példa	1,0	0,9	0,9
24. példa	0,6	1,1	1,0
29. példa	0,9	1,2	1,0
37. példa	0,9	0,8	0,9

Amint az a 2. táblázatból látható, a találmány szerinti vegyületek az omeprazolnál sokkal hatásosabb gátló aktivitást mutatnak a gyomorsav-elválasztással szemben.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű pirimidin-származékok vagy gyógyászatiilag felhasználható nem-toxikus sóik,



mely képletben

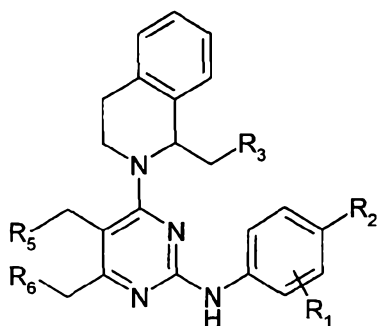
R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metilcsoport és

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom,

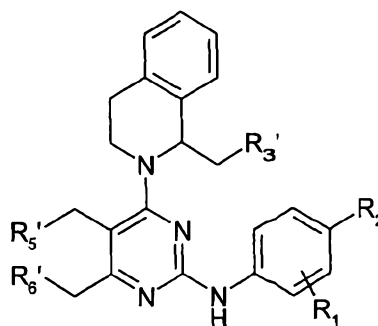
azzal a megkötéssel, hogy R_3 , R_4 , R_5 és R_6 mindegyike hidrogénatom, akkor R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül halogénatom.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű pirimidin-származékok vagy gyógyászatiilag felhasználható nem-toxikus sóik, ahol a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom.

3. Eljárás (I-1) általános képletű pirimidin-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyület megfelelő hidroxicsoportját halogénezzük,



(I-1)



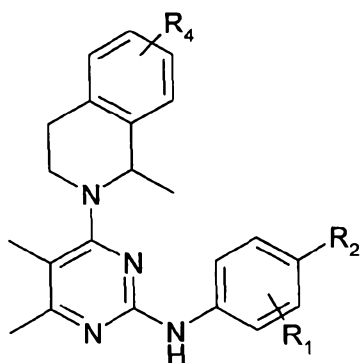
(II)

mely képletben

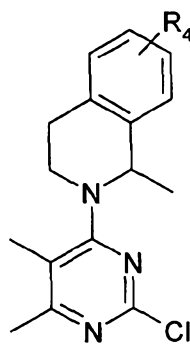
R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metilcsoport és R_2 , R_3 , R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, azzal a megkötéssel, hogy R_3 , R_5 és R_6 közül egy vagy több jelentése halogénatom; és

R_3' , R_5' és R_6' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy hidroxicssoport, azzal a megkötéssel hogy R_3' , R_5' és R_6' közül egy vagy több jelentése hidroxicssoport.

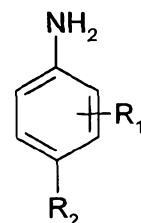
4. Eljárás az (I-2) általános képletű pirimidin-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltattunk,



(I-2)



(III)



(IV)

mely képletekben

R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metilcsoport és
 R_2 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, feltéve hogy, ha R_4 jelentése hidrogénatom, akkor
 R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül halogénatom.

5. Gasztrointesztinális betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként terápiásan hatékony mennyiségben 1. igénypont szerinti pirimidin-származékot vagy ennek gyógyászatilag elfogadható nem-toxikus sóját tartalmazza gyógyászatilag elfogadható hordozó- vagy töltőanyaggal együtt.

A meghatalmazott


Somlai Mária
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

rajz nélkül

2001. 12. 18.

JK