

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 401/04

(45) 공고일자 1999년03월20일

(11) 등록번호 특0177294

(24) 등록일자 1998년11월17일

(21) 출원번호 특1996-014538

(65) 공개번호 특1997-074778

(22) 출원일자 1996년05월04일

(43) 공개일자 1997년12월10일

(73) 특허권자 주식회사유한양행 김태훈

서울시 동작구 대방동 49-6

(72) 발명자 홍유화

경기도 안양시 석수동 78번지 주공아파트 301-105

이영남

경기도 수원시 장안구 조원동 781-23 정은빌라 6-102

김홍배

경기도 안양시 호계1동 964-5

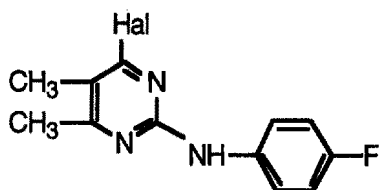
(74) 대리인 .

심사관 : 신동인

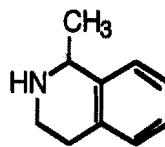
(54) 피리미딘 유도체의 제조방법

요약

본 발명은 하기 일반식(I)의 화합물과 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 반응시켜 우수한 가역적인 프로톤펌프 저해효과로 위산분비를 효과적으로 억제하여 항궤양제로 사용가능한 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염의 제조방법에 관한 것이다.



일반식 (I)



1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

상기에서 Hal은 할로겐을 나타낸다.

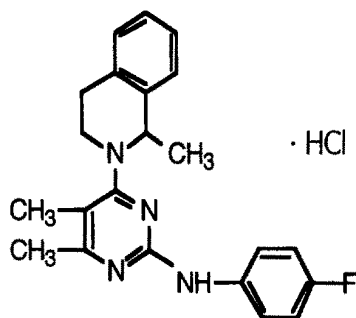
명세서

[발명의 명칭]

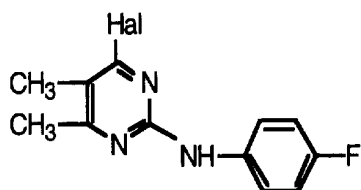
피리미딘 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

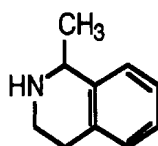
본 발명은 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염의 제조방법에 관한 것으로 더욱 상세하게는, 하기 일반식(I)의 화합물과 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 반응시키는 것을 특징으로 하는 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일) 피리미딘 · 염산염의 제조방법에 관한 것이다.



5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-
4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소
퀴놀린-2-일) 피리미딘 · 염산염



일반식 (I)

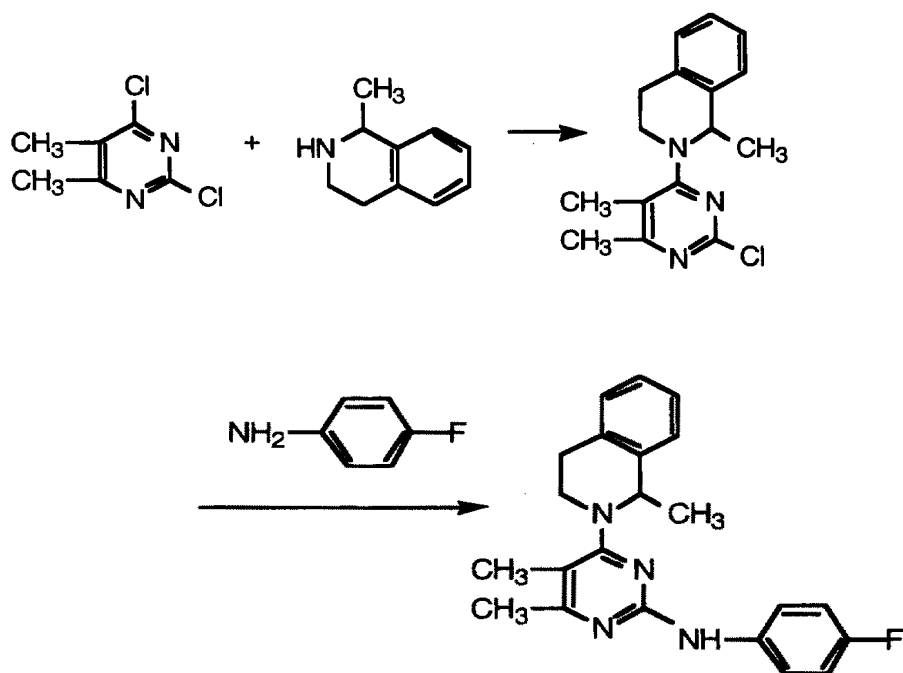


1-메틸-1,2,3,4-테트
라히드로이소퀴놀린

상기 일반식(I)에서 Hal은 할로겐을 나타낸다.

5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염은 매우 우수한 가역적인 프로톤펌프 저해효과로 위산분비를 효과적으로 억제하여 항궤양제로 사용가능한 화합물로서, 본 발명자들은 이를 개발하여 국내 및 국외에 특허출원을 완료한 바 있다(국제공개 W096/05177).

한편, 상기 특허에서 개시한 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염은 하기에 기재한 제조방법에 따라 제조하고 있다.



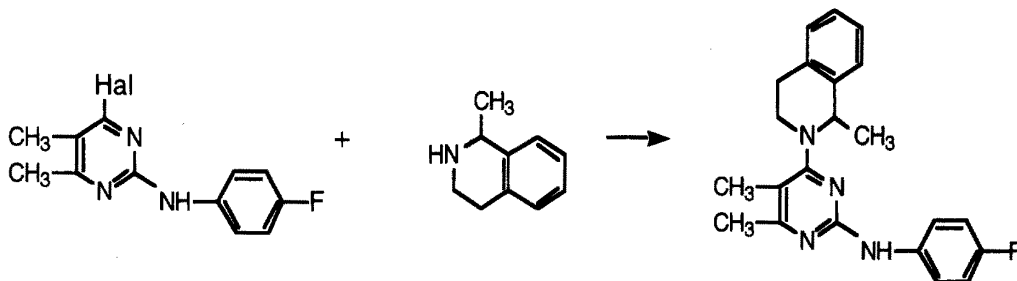
그러나 상기 제조방법으로 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염을 제조할 경우, 출발 물질이 활성부위가 2개(Cl이 2개)이기 때문에 제1반응에서 부생성물이 생길 수 밖에 없어 목적하는 화합물의 수율이 매우 낮게 되는 문제점이 있었다.

이에 본 발명자들은 부생성물의 생성되지 않는 새로운 제조방법을 개발하기 위하여 연구를 거듭한 결과, 일반식(1)의 화합물과 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 반응시켰을 때, 종래와 같은 부생성물이 생성되는 문제점을 해결할 수 있다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서 본 발명은 일반식(1)의 화합물과 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 반응시켜 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염을 제조하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

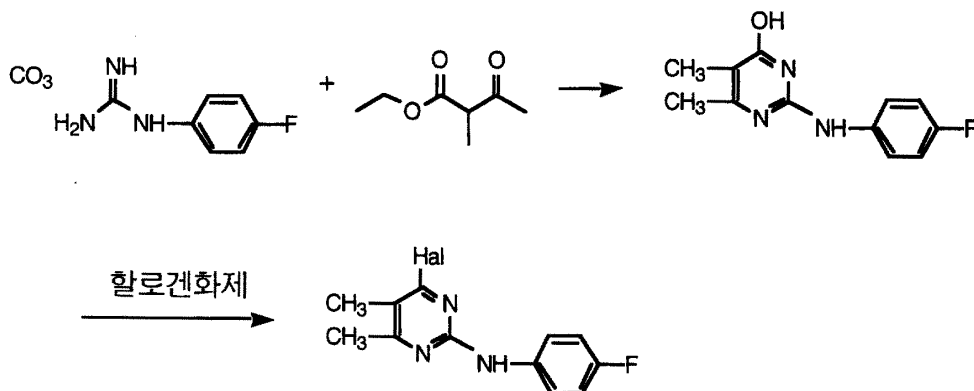
본 발명의 제조방법을 반응식으로 나타내면 다음과 같다.



상기의 제조방법으로 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염을 제조할 경우, 출발물질인 일반식(1)의 화합물이 4위치만 반응활성부위를 함유하므로 부생성물이 생기지 않아 수율이 증가하게 된다.

이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

일반식(1)의 화합물은 신규물질로서 다음의 제조방법으로 제조할 수 있다.



상기 반응식에서 Hal은 할로겐을 나타낸다.

상기 반응식에서와 같이 4-플루오로페닐구아니딘 · 카보네이트를 에틸 2-메틸아세토아세테이트를 반응시키면 효과적으로 4-히드록시-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘을 제조할 수 있으며, 다시 할로겐화제를 반응시키면 4-할로게노-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘을 제조할 수 있다.

상기 반응식 중 4-플루오로페닐구아니딘 · 카도네이트는 4-플루오로아닐린을 공지의 제조방법(유럽특허 제 0,560,726 호)을 이용하면 손쉽게 제조할 수 있다. 4-히드록시-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘을 제조하기 위한 반응용매로는 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아마이드, 디메틸설폭사이드 등이 바람직하며, 반응온도로는 110℃ 내지 160℃를 유지시키는 것이 바람직하다. 또한, 생성된 4-히드록시-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘에 포스포러스옥시클로라이드, 옥살릴클로라이드, 티오닐클로라이드, 또는 포스포러스트 리브로마이드 등의 할로겐화제를 반응시키면 효과적으로 4-할로게노-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘을 제조할 수 있다. 여기서 할로겐화반응의 반응용매로는 N,N-디메틸포름아마이드, 디메틸설폭사이드, 1,2-디클로로에탄, 또는 1,2-디클로로벤젠 등이 바람직하며, 반응온도로는 75℃ 내지 95℃를 유지시키는 것이 바람직하다.

또한, 상기 공정은 4-플루오로페닐구아니딘 · 카도네이트로부터 4-히드록시-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘을 제조하고, 이를 분리함 없이 할로겐화반응제를 가하여 4-할로게노-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘을 단일반응계(1 pot)로 제조할 수도 있다.

1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린은 본 발명자들이 개시한 바 있는 국제공개 WO 94/14795 에 기재된 제조방법에 의해 효과적으로 제조할 수 있으며, 4-할로게노-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘과 당량대 당량으로 반응하지만, 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린이 액상이므로 미반응의 물

질을 제거하기가 용이하므로 당량보다는 과량을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명의 제조방법에 사용가능한 반응용매로는 N,N-디메틸포름아미드, n-부탄올, n-펜탄올, n-헥산올, 디메틸설폭사이드, 에틸렌글리콜, 1,2-프로필렌글리콜 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 이중 반응시간 및 부반응생성유무등을 고려하면 프로필렌글리콜 또는 에틸렌글리콜이 바람직하다.

또한 본 발명의 제조방법에 사용가능한 염기로는 트리메틸아민, N,N-디메틸아닐린, 피리딘, 포타슘아세테이트등을 사용할 수 있다. 또한, 일반식(1)의 화합물과 1-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린의 반응온도는 110℃ 내지 160℃가 바람직하며, 반응시간은 16시간 내지 72시간이 바람직하다.

이하, 본 발명은 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이것이 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

참고예 1. 4-플루오로페닐구아니딘 · 카보네이트

4-플루오로아닐린(1000g, 8.9mol)에 32%염산(882g, 747ml)을 가한 다음, 87℃로 가온시키고, 50%시아나마이드용액(780ml, 9.9mol)을 2시간동안 적가했다. 32%염산(120ml)을 가해 용액의 pH를 2.4로 조절한 다음, 3시간동안 교반 했다. 반응용액을 60℃로 냉각하여 탄산나트륨 수용액(Na_2CO_3 578g / 물 1640ml)을 30분동안 적가하여 40분동안 교반한후 15℃로 냉각하여 생성된 회색의 고체를 여과하여 물(600ml)로 세척했다. 다시 에틸아세테이트(2000ml)로 세척한 후 건조시켜 회백색의 표제 화합물(1395g)을 수득하였다.

수율 : 81.4%

용점 : 175℃

NMR(DMSO- d_6) : 5.50-6.88(bs, 5H), 6.87(m, 2H), 7.17(m, 2H)

참고예 2. 4-히드록시-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘

참고예1에서 제조한 4-플루오로페닐구아니딘 · 카보네이트(54.253.2mmol)를 N,N-디메틸포름아마이드(50ml) 및 에틸 2-메틸아세토아세테이트 (37.8g, 262.2mmol)에 현탁시킨 다음, 140℃에서 3시간동안 환류반응시켰다.

반응액에 다시 N,N-디메틸포름아마이드(100ml)로 희석하여 80℃까지 냉각 한 다음, 이소프로필알코올(160ml)을 가하여 30분동안 교반시킨 후, 생성된 고체를 여과하였다. 이를 아세톤(150ml)으로 세척하고 건조하여 표제화합물(41g)을 수득하였다.

수율 : 61.4%

용점 : 256℃

NMR(DMSO- d_6) : 1.83(s, 3H), 2.19(s, 3H), 7.18(t, 2H), 7.68(m, 2H), 9.36(bs, 1H), 10.63(bs, 1H)

참고예 3. 4-클로로-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘

참고예2에서 제조한 2-(4-플루오로페닐아미노)-4-히드록시-5,6-디메틸피리미딘(40.5g, 174.1mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드(80ml)에 현탁하여 80℃로 가열하였다. 여기에 포스포러스옥시클로라이드(31.9g, 19.4ml, 210.1mmol)을 1시간동안 가하면서 85℃를 유지시켰다.

반응액을 30분간 다시 교반시킨 후, 얼음물(400g)에 가하면서 교반하였다. 여기에 수산화나트륨을 가해 pH를 11로 조절하고 4시간동안 교반한 후 생성된 고체를 여과하였다. 50% 메탄올 수용액(150ml)로 세척하고 건조하여 표제화합물(42.3g)을 수득하였다.

수율 : 96.7%

용점 : 114℃

NMR(CDCl_3) : 2.21(s, 3H), 2.41(s, 3H), 7.01(t, 2H), 7.18(bs, 1H), 7.56(1, 2H)

참고예 4. 4-클로로-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸-피리미딘

참고예1에서 제조한 4-플루오로페닐구아니딘 · 카보네이트(1390g, 7.6mol)를 N,N-디메틸포름아마이드(1300ml) 및 에틸-2-메틸아세토아세테이트(1206g, 8.4mol)에 현탁시킨 다음, 가열하여 1시간동안 환류반응시키고 상압증류(1100ml)하여 반응액의 온도가 160℃가 될 때까지 증류하였다. 잔류물들에 N,N-디메틸포름아마이드(1600ml)를 가하여 80℃까지 냉각한 다음, 포스포러스옥시 클로라이드(1388g, 840ml, 9.1mol)을 1시간 동안 가하면서 80℃ 내지 85℃로 유지시켰다. 30분동안 교반한 후 N,N-디메틸포름아마이드(2000ml)를 가해 희석하였다. 희석한 반응액을 물(7000ml)에 40분동안 가하면서 교반하였다. 4시간동안 교반한 후 생성된 고체를 여과하였다. 50%메탄올수용액(1500ml)로 세척하고 건조하였다. 건조된 황갈색 분말을 메탄올(4000ml)에 환류시켜 용해한 후 10℃로 냉각하였다. 생성된 고체를 여과한 후 건조하여 표제화합물(1186g)을 수득하였다.

수율 : 62.4%

용점 : 114℃

NMR(CDCl_3) : 2.21(s, 3H), 2.41(s, 3H), 7.01(t, 2H), 7.18(bs, 1H), 7.56(t, 2H)

참고예 5. 4-브로모-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸-피리미딘

참고예2에서 제조한 2-(4-플루오로페닐아미노)-4-히드록시-5,6-디메틸피리미딘(5g, 21.44mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드(40ml)에 현탁한 후, 65℃로 가온했다. 여기에 포스포러스트리브로마이드(8.1g, 30mmol)

1)을 20분동안 적가시킨 후, 75℃에서 30분동안 반응시켰다.

반응액을 실온으로 냉각하여 얼음물(500g)에 가한 다음, 수산화나트륨용액을 가해 pH를 11로 조절하고 30 분동안 교반한 후 묽은 염산을 가해 pH를 5.5로 조절하였다. 생성된 황색고체를 여과하고, 물(100ml)로 세척한 후 건조하여 4-브로모-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸-피리미딘(4.1g)을 수득하였다.

수율 : 64.58%

용점 : 123℃

NMR(CDCI₃) : 2.21(s, 3H), 2.42(s, 3H), 6.98(t, 2H), 7.24(s, 1H), 7.54(g, 2H)

[실시예 1]

n-헥산올(85ml)에 포타슘아세테이트(2.65g, 27mmol)과 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린(4.0g, 26.9mmol)을 가해 80℃로 가온하였다. 여기에 4-클로로-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘(6.17g, 24.5mmol)을 가하여 140℃에서 28시간동안 환류반응시켜 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염을 제조하였다.

반응액을 실온으로 냉각하여 아세톤(20ml)로 희석한 다음, 물(120ml)에 적가하면서 교반하였다. 2시간동안 교반하여 생성된 고체를 여과한 다음, 물(30ml)로 세척한 후, 생성된 고체를 디클로로메탄(150ml)에 녹여 4N-염산(20ml)으로 세척하고, 물(20ml)로 세척한 후, 4N-수산화나트륨용액(20ml)으로 세척하였다. 디클로로메탄층을 무수 황산마그네슘으로 탈수하여 감압농축한 다음, 에탄올(100ml)에 희석하고, 진한 염산(30g)을 가하여 5시간 교반한 후, 생성된 고체를 여과하여 에탄올(20ml)로 세척한 후, 건조하여 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염(6.1g)을 제조하였다.

수율 : 62.4%

용점 : 255℃

NMR(CDCI₃) : 1.58(d, 3H), 2.21(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.61(m, 2H), 4.23(m, 1H), 5.38(q, 1H), 7.25(m, 6H), 7.61(m, 2H), 10.33(s, 1H), 13.43(bs, 1H)

[실시예 2]

에틸렌글리콜(40ml)에 트리에틸아민(8.12g, 11.2ml 80.3mmol)과 n-부탄올(30ml) 및 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린(6.58g, 44.1mmol)을 가한 후, 4-클로로-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘(10.1g, 40.1mmol)을 가하여 130℃에서 30시간동안 환류반응시켜 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염을 제조하였다. 이를 실시예1과 동일한 방법으로 정제하여 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염(14.7g)을 수득하였다.

수율 : 91.1%

용점 : 256℃

NMR(CDCI₃) : 1.58(d, 3H), 2.21(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.61(8, 2H), 4.23(m, 1H), 5.38(q, 1H), 7.25(m, 6H), 7.61(m, 2H), 10.33(s, 1H), 13.43(bs, 1H)

[실시예3]

에틸렌글리콜(150ml)에 트리에틸아민(45ml)과 n-부탄올(50ml) 및 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린(32g, 217mmol)을 가한 후, 4-클로로-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘(51.3g, 203.8mmol)을 가하여 135℃에서 28시간 환류반응 시켜 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염을 제조하였다. 이를 실시예1과 동일한 방법으로 정제하여 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일) 피리미딘 · 염산염(66g)을 수득하였다.

수율 : 81.1%

용점 : 256℃

NMR(CDCI₃) : 1.58(d, 3H), 2.21(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.61(8, 2H), 4.23(m, 1H), 5.38(q, 1H), 7.25(m, 6H), 7.61(m, 2H), 10.33(s, 1H), 13.43(bs, 1H)

[실시예4]

1,2-프로필렌글리콜(100ml)에 트리에틸아민(75ml)과 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로 이소퀴놀린(65g, 442mmol)을 가해 80℃로 가온하였다. 여기에 4-클로로-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘(100.9g, 0.40mmol)을 가하여 120℃에서 64시간동안 반응시켜 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염을 제조하였다. 이를 실시예1과 동일한 방법으로 정제하여 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염(91g)을 수득하였다.

수율 : 57.1%

용점 : 258℃

NMR(CDCI₃) : 1.58(d, 3H), 2.21(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.61(m, 2H), 4.23(m,

1H), 5.38(q, 1H), 7.25(m, 6H), 7.61(m, 2H), 10.33(s, 1H), 13.43(bs, 1H)

[실시예5]

1,2-프로필렌글리콜 (2100ml)에 트리에틸아민(720ml)과 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린(695g, 4.72mol)을 가해 80℃로 가온하였다. 여기에 4-클로로-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘(1179g, 4.68mol)을 가하여 130℃에서 58시간동안 반응시켜 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘·염산염을 제조하였다. 이를 실시예1과 동일한 방법으로 정제하여 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘·염산염(1250g)을 수득 하였다.

수율 : 66.9%

융점 : 258℃

NMR(CDCl₃) : 1.58(d, 3H), 2.21(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.61(m, 2H), 4.23(m, 1H), 5.38(q, 1H), 7.25(m, 6H), 7.61(m, 2H), 10.33(s, 1H), 13.43(bs, 1H)

[실시예6]

에틸렌글리콜(600ml)에 n-부탄올(110ml), 트리에틸아민(240ml) 및 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린(236g, 1.60mol)을 가한 다음, 참고예5에서 제조한4-클로로-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘(400g, 1.59mol)을 가하여 140℃에서 48시간동안 반응시켜 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일) 피리미딘·염산염을 제조하였다. 이를 실시예1과 동일한 방법으로 정제하여 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일) 피리미딘·염산염(485g)을 수득 하였다.

수율 : 76.5%

융점 : 257℃

NMR(CDCl₃) 1.58(d, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.38(s, 3H) , 2.84(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.61(m, 2H), 4.23(m, 1H), 5.38(q, 1H), 7.25(m, 6H), 7.61(m, 2H), 10.33(s, 1H), 13.43(bs, 1H)

[실시예7]

1,2-프로필렌글리콜(25ml)에 트리에틸아민(240ml)과 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린(9.7g, 65.8mmol)을 가해 80℃로 가온했다. 여기에 4-브로모-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디메틸피리미딘(15g, 51mmol)을 가하여 110℃에서 28시간동안 반응시킨 다음, 실시예1과 동일한 방법으로 정제하여 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘·염산염(15.86g)을 수득 하였다.

수율 : 78%

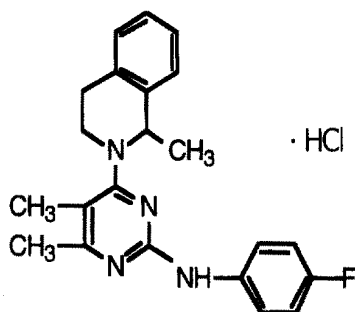
융점 : 257℃

NMR(CDCl₃) : 1.58(d, 3H), 2.21(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.84(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.61(m, 2H), 4.23(m, 1H), 5.38(q, 1H), 7.25(m, 6H), 7.61(m, 2H), 10.33(s, 1H), 13.43(bs, 1H)

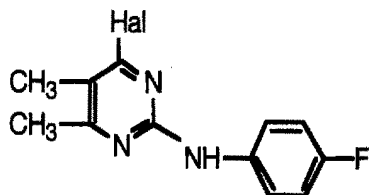
(57) 청구의 범위

청구항 1

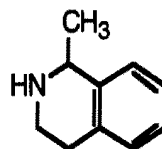
하기 일반식(1)의 화합물과 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 반응시키는 것을 특징으로 하는 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘·염산염의 제조방법



5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘·염산염



일반식 (I)

1-메틸-1,2,3,4-테트라
하이드로이소퀴놀린

상기에서 Hal은 할로젠을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 반응용매가 N,N-디메틸포름아미드, n-부탄올, n-펜탄올, n-헥산올, 디메틸설폭사이드, 에틸렌글리콜, 1,2-프로필렌글리콜 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일)피리미딘 · 염산염의 제조방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 염기가 트리에틸아민, N,N-디메틸아닐린, 피리딘, 또는 포타슘아세테이트인 것을 특징으로 하는 5,6-디메틸-2-(4-플루오로페닐아미노)-4-(1-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일) 피리미딘 · 염산염의 제조방법