



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 236 407** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 401/04, A 61 K 31/506,**
A 61 P 1/04/(C 07 D 401/04,
239:00, 215:00)

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001116601/04, 09.11.1999
(24) Дата начала действия патента: 09.11.1999
(30) Приоритет: 17.11.1998 KR 1998/49164
(43) Дата публикации заявки: 20.05.2003
(46) Дата публикации: 20.09.2004
(56) Ссылки: WO 96/05177 A1, 22.02.1996. WO 98/18784 A1, 07.05.1998. WO 97/42186 A1, 11.11.1997. WO 94/14795 A1, 07.07.1994. HAN KYE S. et al. Pharmacokinetics of a New Reversible Proton Pump Inhibitor, YH1885, after Intravenous and Oral Administrations to Rats and Dogs: Hepatic First-pass Effect in Rats. Biopharmaceutics & Drug Disposition. 1998,19(8), p. 493-500. Chemical Abstracts, No130, ref.104764. AHN BYUNG-NAK et al. Pharmacokinetic Study of YH1885 (I): Absorption, Distribution and Excretion of sup.14 C-YH1885 in Rats. Yakhak Hoeji. vol. 41, No. 3, p. 335-344, 1997. Chemical Abstracts. No 127, ref.185317. HAN KYE S. et al. Blood Partition Binding of a New Reversible Proton Pump Inhibitor, YH1885. Biopharmaceutics & Drug Disposition. 19(6), p. 413-415, 1998. Chemical Abstracts. No129, ref.297919. KIM HYEYOUNG et al. Inhibitory Effects of Reversible Proton Pump Inhibitors YH 1238 and YH1885 on Acid Secretion in Isolated Gastric Cells. Korean J. Physiol. Pharmacol. 1(3), p. 337-343, 1997. Chemical Abstracts. No 127, ref.257390. HAN KYE SOO et al. Determination of a new proton pump inhibitor, YH1885, in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. Journal of Chromatography. B. 696(2), p. 312-316, 1997. Chemical Abstracts. No127, ref.214517.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 18.06.2001
(86) Заявка РСТ: KR 99/00669 (09.11.1999)
(87) Публикация РСТ: WO 00/29403 (25.05.2000)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

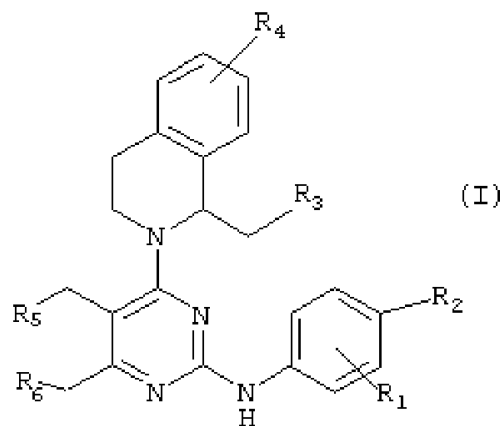
(72) Изобретатель: ЛИ Дзонг Вок (KR), ЛИ Бонг Йонг (KR), КИМ Чанг Сеоп (KR), ЛИ Сеунг Киу (KR), ЛИ Сонг Дзин (KR)
(73) Патентообладатель: ЮХАН КОРПОРЕЙШН (KR)
(74) Патентный поверенный: Назина Елена Евгеньевна

RU 2 236 407 C2

RU 2 236 407 C2

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

новым производным пириимидина формулы (I) и их фармацевтически приемлемым нетоксичным солям, которые обладают превосходной ингибирующей активностью в отношении кислотного насоса и секреции желудочной кислоты. Производные пириимидина соответствуют формуле (I)



где R₁ представляет водород, метил или галоген и R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют независимо друг от друга водород или галоген при условии, что, когда все R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют водород, тогда R₁ и R₂ представляют независимо друг от друга галоген. Преимущественными являются соединения, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют, независимо, фтор или хлор. 5 з.п.ф-лы, 3 табл.

RU 2236407 C2

RU 2236407 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 236 407** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 401/04, A 61 K 31/506,**
A 61 P 1/04/(C 07 D 401/04,
239:00, 215:00)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001116601/04, 09.11.1999
(24) Effective date for property rights: 09.11.1999
(30) Priority: 17.11.1998 KR 1998/49164
(43) Application published: 20.05.2003
(46) Date of publication: 20.09.2004
(85) Commencement of national phase: 18.06.2001
(86) PCT application:
KR 99/00669 (09.11.1999)
(87) PCT publication:
WO 00/29403 (25.05.2000)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

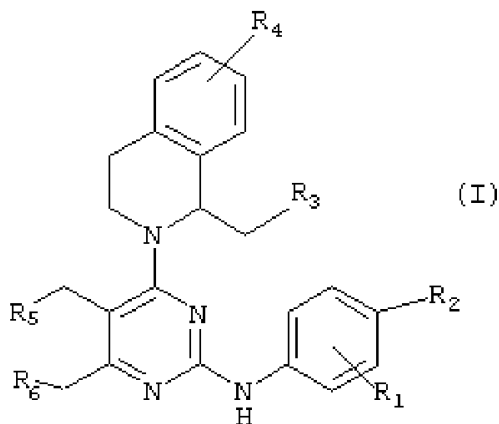
(72) Inventor: LI Dzung Vook (KR),
LI Bong Jong (KR), KIM Chang Seop (KR), LI
Seung Kiu (KR), LI Song Dzin (KR)
(73) Proprietor:
JuKhAN KORPOREJShN (KR)
(74) Representative:
Nazina Elena Evgen'evna

(54) DERIVATIVES OF PYRIMIDINE

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, heterocyclic compounds, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to new derivatives of pyrimidine of the formula (I):



and their pharmaceutically acceptable nontoxic salts that exhibit the excellent inhibitory activity as regards to acid pump and secretion of stomach acid. Derivatives of pyrimidine correspond to the formula (I) wherein R₁ represents hydrogen atom, methyl or halogen atom, and R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ represent independently of one another hydrogen atom or halogen atom under condition that when all R₃, R₄, R₅ and R represent hydrogen atom then R₁ and R₂ represent independently of one another halogen atom. The preferable compounds are compounds wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ represent independently fluorine or chlorine atom.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds.

6 cl, 3 tbl, 46 ex

RU 2 236 407 C2

RU 2 236 407 C2

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым производным пиримидина и их фармацевтически приемлемым нетоксичным солям, которые обладают превосходной ингибирующей активностью в отношении секреции желудочной кислоты, фармацевтической композиции, содержащей те же соединения в качестве активного ингредиента, и к способу их получения.

Предпосылки создания изобретения

Для лечения заболевания пептической язвы были использованы различные лекарственные средства, такие как антацид, антихолинергические агенты, антагонист H₂-рецептора и ингибитор протонного насоса. Появление ингибиторов протонного насоса снова побудило к исследованию активности в данной области.

Однако было показано, что необратимый способ действия ингибиторов протонного насоса может индуцировать нежелательные эффекты. В соответствии с этим были предприняты различные попытки разработки обратимого ингибитора протонного насоса (т.е. обратимого антагониста кислотного насоса). Например, в Европейских патентах №№322133 и 404322 описываются производные хиназолина, в Европейском патенте №259174 описываются производные хинолина и в WO 91/18887 предлагаются производные пиримидина в качестве обратимых ингибиторов протонного насоса.

Кроме того, авторы данного изобретения описывают также производные хиназолина в WO 94/14795 и производные пиримидина в WO 96/05177 и WO 98/43968.

Краткое изложение сущности изобретения

Авторы настоящего изобретения провели дальнейшее исследование для разработки обратимых антагонистов кислотных насосов с повышенной эффективностью и в результате обнаружили, что производные пиримидина, имеющие один или несколько галогенов в 5- или 6-положении пиримидинового кольца или в тетрагидроизохинолиновой группе в положении 4 кольца пиримидина, проявляют превосходное ингибирующее действие на кислотный насос и ингибирующее действие в отношении секреции желудочной кислоты.

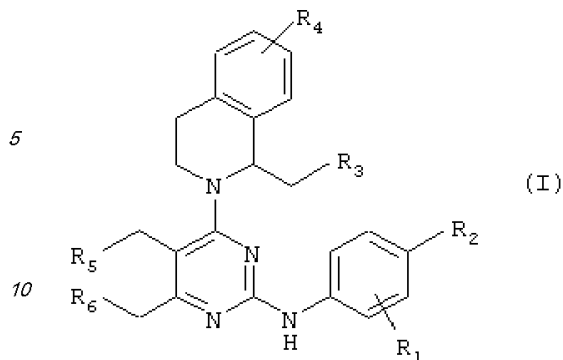
В соответствии с этим основным предметом настоящего изобретения являются новые производные пиримидина, имеющие один или несколько галогенов в 5- или 6-положении кольца пиримидина или в тетрагидроизохинолиновой группе в положении 4 кольца пиримидина, и их фармацевтически приемлемые нетоксичные соли.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения указанных соединений.

Следующим объектом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции для лечения желудочно-кишечных заболеваний, содержащих указанные соединения в качестве активного ингредиента.

Подробное описание изобретения

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предлагаются новые производные пиримидина формулы (I) или их фармацевтически приемлемые нетоксичные соли:



где R₁ представляет водород, метил или галоген и R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют независимо друг от друга водород или галоген при условии, что когда все R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют водород, тогда R₁ и R₂ представляют независимо друг от друга галоген.

Среди производных пиримидина настоящего изобретения предпочтительны те соединения, у которых R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют независимо фтор или хлор.

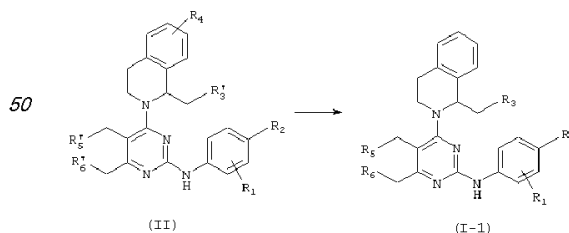
Настоящее изобретение включает также в пределах его объема фармацевтически приемлемые нетоксичные соли соединений формулы (I). Нетоксичные соли в пределах объема настоящего изобретения могут включать неорганические или органические соли, такие как гидрохлорид, малеат, сульфат, фосфат, мезилат, нитрат, тартрат, fumarat, цитрат, ацетат. Кроме того, можно включить общепринятые формы кислотных солей, используемые в области противоязвенных агентов. Такие соли можно получить в соответствии с любым из общепринятых способов.

Настоящее изобретение далее включает в пределах своего объема способы получения соединений формул (1-1) и (1-2). Соединения формул (1-1) и (1-2) можно получить в соответствии со следующими способами.

Способ получения соединений формулы (1-1)

Соединение формулы (1-1) можно получить галогенированием соответствующей гидроксигруппы соединения формулы (II) в соответствии с описанной ниже схемой 1.

Схема 1



где R₁ представляет водород, метил или галоген и R₂, R₃, R₅ и R₆ представляют независимо друг от друга водород или галоген при условии, что один или несколько из R₃, R₅ и R₆ представляют галоген и R₃, R₅' и R₆' представляют независимо водород или гидроксигруппу при условии, что один или несколько из R₃, R₅' и R₆' представляют гидроксигруппу.

В способе схемы 1, когда галоген представляет фтор, соединение формулы (1-1) можно получить добавлением трифторида (диэтиламино)серы к раствору

соединения формулы (II) в подходящем растворителе. Подходящие растворители для данной реакции могут включать хлороформ и дихлорметан. Температура реакции предпочтительно составляет от -78 до 25°C и время реакции предпочтительно составляет от 4 до 18 часов.

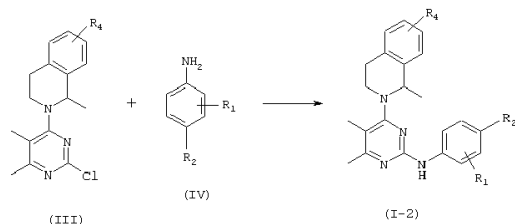
В способе схемы 1, когда галоген представляет хлор, соединение формулы (1-1) можно получить добавлением тионилхлорида к раствору соединения формулы (II) в подходящем растворителе.

Соединение формулы (II) можно получить в соответствии с общепринятыми способами (например, WO 98/43968).

Способ получения соединения формулы (1-2)

Соединение формулы (1-2), в которой R₃, R₅ и R₆ представляют водород, можно получить взаимодействием соединения формулы (III) с соединением формулы (IV) в соответствии со схемой 2, описанной ниже.

Схема 2



где R₁ представляет водород, метил или галоген и R₂ и R₄ представляют независимо друг от друга водород или галоген при условии, что, когда R₄ представляет водород, тогда R₁ и R₂ представляют независимо друг от друга галоген.

Подходящие растворители для этой реакции включают диметилформамид, 1,4-диоксан, диметилсульфоксид и пропиленгликоль. Температура реакции предпочтительно составляет от 80 до 140°C и время реакции предпочтительно составляет от 2 до 5 часов.

Соединения формулы (III) можно получить в соответствии с таким же способом, как описан в WO 96/05177. И, кроме того, тетрагидроизохинолины, замещенные хлором или фтором в положении 5, 6 или 7 тетрагидроизохинолина, которые используют в качестве промежуточного продукта для получения соединения формулы (III), можно получить в соответствии с известным способом (например, J. Org. Chem., 1991, 56, 6034).

Настоящее изобретение далее включает, в пределах своего объема, фармацевтические композиции для лечения желудочно-кишечных заболеваний, которые включают терапевтически эффективное количество производного пиримидина формулы (I) или его фармацевтически приемлемую нетоксичную соль в качестве активного ингредиента и, если необходимо, фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель и/или другие добавки. Активный ингредиент, присутствующий в данной композиции, может составлять от 0,1 до 99,9% от массы его.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может быть изготовлена в соответствии с общепринятыми способами. Например, фармацевтическую

композицию можно изготовить в различных формах, таких как раствор, суспензия или эмульсия в масляном или водном наполнителе, который может содержать общепринятые добавки, такие как диспергирующий агент, суспендирующий агент или эмульгаторы, стабилизаторы и тому подобное. Или же активный ингредиент можно изготовить в форме высушенного порошка, который можно растворить в стерильной воде без пирогенов перед использованием.

Соединения настоящего изобретения можно вводить либо перорально, либо внутривенно людям или животным, страдающим желудочно-кишечными заболеваниями, в количестве, составляющем от 0,1 до 500 мг/кг в день, предпочтительно от 1,0 до 100 мг/кг в день, в зависимости от возраста и массы тела пациента, природы и серьезности заболевания и так далее. Соединения настоящего изобретения могут быть изготовлены в форме для введения в контейнерах для стандартной дозы или нескольких доз.

Следующие примеры и примеры испытаний приводятся только для цели иллюстрации и не предназначены для ограничения объема данного изобретения.

Получение 1: Получение 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина

Стадия 1: N-(2-фенилэтил)ацетамид

После растворения фенетиламина (37,8 мл, 0,3 моль) и триэтиламина (42 мл, 0,3 моль) в дихлорметане (200 мл) к нему по каплям добавляют ацетилхлорид (20,7 мл, 0,3 моль) при поддержании температуры реакции ниже 0°C. Полученный раствор перемешивают в течение 10 минут при комнатной температуре, промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме с получением 45,8 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-метил-3,4-дигидроизохинолин

Соединение (25,3 г, 154,8 ммоль), полученное в стадии 1, указанной выше, добавляют к полифосфорной кислоте (250 г) и затем перемешивают в течение 1,5 часа при 160°C. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, нейтрализуют раствором аммиака и экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Получаемый остаток подвергают хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: метанол/дихлорметан = 1/20) с получением 21,8 г указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества.

Стадия 3:

1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

К суспензии борогидрида натрия (5,28 г, 138 ммоль) в этаноле добавляют соединение (19,8 г, 133,8 ммоль), полученное в стадии 2, указанной выше. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре, охлаждают до температуры ниже 5°C, подкисляют разбавленной хлористоводородной кислотой, нейтрализуют раствором гидроксида натрия и экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением 18,5 г указанного в заголовке соединения.

Получение 2: Получение

1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли
на

Стадия 1:

6,10b-дигидро-10b-метил-5H-оксазоло[2,3-a]-и
зохинолин-2,3-дион

К раствору

N-[2-(4-фторфенил)этил]ацетамида (5,8 г, 32
ммоль), полученного в соответствии с такой
же методикой, как в стадии 1 получения 1, в
дихлорметане (15 мл) по каплям добавляют
оксалилхлорид (3,07 мл, 1,1 экв.). Реакционную
смесь перемешивают в течение 30 минут при
комнатной температуре и охлаждают до температу-
ры ниже -10°C. К реакционной смеси добавляют
хлорид алюминия (5,1 г, 1,2 экв.) и затем ее
перемешивают в течение 18 часов при
комнатной температуре. К реакционной смеси
добавляют 1 н хлористовородную кислоту и
смесь затем перемешивают в течение 1 часа
при комнатной температуре. Органический
слой промывают насыщенным раствором
соли и концентрируют в вакууме с получением
5,2 г указанного в заголовке соединения.

Стадия 2:

1-метил-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин

К

6,10b-дигидро-10b-метил-3H-оксазоло[3.3-a]из
охинолин-2,3-диону (5,2 г), полученному в
указанной выше стадии 1, добавляют метанол
(30 мл) и серную кислоту (1,6 мл). Реакционную
смесь кипятят с обратным
холодильником в течение 18 часов,
охлаждают до комнатной температуры и
концентрируют в вакууме. К получаемому
остатку добавляют 1 н. хлористовородную
кислоту и дихлорметан. Водный слой
регулируют до pH 12 раствором гидроксида
калия и экстрагируют дихлорметаном.
Экстракт промывают водой, сушат над
сульфатом натрия и концентрируют в вакууме
с получением 2,4 г указанного в заголовке
соединения.

Стадия 3:

1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

К раствору

1-метил-7-фтор-3,4-дигидроизохинолина (2,4
г, 14,7 ммоль), полученного в стадии 2, в
метаноле (10 мл) по частям добавляют
борогидрид натрия (0,28 г, 1 экв.). Реакционную
смесь перемешивают в течение
3 часов и к ней добавляют 1 н. раствор
хлористовородной кислоты (20 мл). Реакционную
смесь промывают
дихлорметаном. Водный слой доводят до pH
12 раствором гидроксида калия и
экстрагируют дихлорметаном. Экстракт
промывают водой, сушат над безводным
сульфатом натрия и концентрируют в вакууме
с получением 2,0 г указанного в заголовке
соединения.

Получение 3: Получение

1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
а

Такие же методики, как в указанном выше
получении 2, повторяют с использованием
N-[2-(3-фторфенил)этил]ацетамида (13,7 г,
75,5 ммоль), полученного в соответствии с
такой же методикой, как в стадии 1 получения
1, в качестве исходного материала с
получением 6,95 г указанного в заголовке
соединения.

Получение 4: Получение

1-метил-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
а

Такие же методики, как в указанном выше
получении 2, повторяют с использованием
N-[2-(2-фторфенил)этил]ацетамида (4,36 г,
24,06 ммоль), полученного в соответствии с
такой же методикой, как в стадии 1 получения
1, в качестве исходного материала с
получением 1,2 г указанного в заголовке
соединения.

Получение 5: Получение

1-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
а

Такие же методики, как в указанном выше
получении 2, повторяют с использованием
N-[2-(4-хлорфенил)этил]ацетамида (3,8 г,
19,2 ммоль), полученного в соответствии с
такой же методикой, как в стадии 1 получения
1, в качестве исходного материала с
получением 1,5 г указанного в заголовке
соединения.

Получение 6: Получение

1-метил-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
а

Такие же методики, как в указанном выше
получении 2, повторяют с использованием
N-[2-(3-хлорфенил)этил]ацетамида (12,55 г,
63,5 ммоль), полученного в соответствии с
такой же методикой, как в стадии 1 получения
1, в качестве исходного материала с
получением 4,56 г указанного в заголовке
соединения.

Получение 7: Получение

1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин
а

Такие же методики, как в указанном выше
получении 2, повторяют с использованием
N-[2-(2-хлорфенил)этил]ацетамида (12,55 г,
63,5 ммоль), полученного в соответствии с
такой же методикой, как в стадии 1 получения
1, в качестве исходного материала с
получением 5,8 г указанного в заголовке
соединения.

Пример 1: Получение гидрохлорида
5,6-диметил-2-(3,4-дифторфениламино)-4-(1-
метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пир
имидина

К раствору

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-1,2,3,4-тетраги
дроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,5 г, 1,74
ммоль), полученного в соответствии с WO
96/05177, в пропиленгликоле (2 мл)
добавляют триэтиламин (0,3 мл, 2,09 ммоль)
и 3,4-дифторанилин (0,2 мл, 2,09 ммоль).
Реакционную смесь нагревают до 140°C,
перемешивают в течение 18 часов и
охлаждают до комнатной температуры.
Получаемый раствор разбавляют
дихлорметаном, промывают водой и сушат
над безводным сульфатом натрия.
Органический слой концентрируют в вакууме.
Получаемый остаток подвергают
хроматографии на колонке с силикагелем
(элюент: этилацетат/гексан = 1/3) и затем
обрабатывают раствором этилового эфира,
насыщенного хлористовородной кислотой, с
получением 0,1 г (13,8%) указанного в
заголовке соединения.

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H),
2.4(с, 3H), 2.9(м, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м,
1H), 4.2(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 7.1(м, 6H),
7.8(м, 1H), 10.5(с, 1H), 14.0(с, 1H).

Пример 2: Получение гидрохлорида
5,6-диметил-2-(2,4-дифторфениламино)-4-(1-
метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пир
имидина

К раствору

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)пиримидина (0,8 г, 2,78 ммоль) в диметилсульфоксиде (1,5 мл) добавляют 2,4-дифторанилин (0,5 мл, 4,9 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 120 °С, перемешивают в течение 2 часов и охлаждают до комнатной температуры. Получаемый раствор разбавляют этилацетатом, промывают водой и раствором гидроксида натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрируют в вакууме. Получаемый остаток подвергают хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: этилацетат/дихлорметан = 1/5) и затем обрабатывают раствором этилового эфира, насыщенного хлористовородной кислотой, с получением 0,2 г (17%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.6(с, 3H), 2.8 (м, 1H), 3.1(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.3(кв, 1H), 6.9-7.2(м, 6H), 7.8(кв, 1H), 9.7(с, 1H), 14.4(шир. с, 1H).

Пример 3: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(4-фтор-фениламино)-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)пиримидина

Стадия 1:

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)пиримидин

К раствору соединения (1,6 г, 9,7 ммоль), полученного в получении 2, в диметилформамиде (5 мл) добавляют 5,6-диметил-2,4-дихлорпиримидин (1,71 г, 9,7 ммоль), полученный в соответствии с WO 96/05177, и триэтиламин (1,62 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 часов при 70 °С, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют дихлорметаном. Получаемую смесь промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Получаемый остаток подвергают хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: этилацетат/гексан = 1/5) с получением 1,2 г (40,2%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: гидрохлорид

5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)пиримидина

К раствору соединения (0,1 г, 0,33 ммоль), полученного в стадии 1, приведенной выше, в диметилформамиде (5 мл) добавляют 4-фторанилин (0,08 мл, 0,84 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют дихлорметаном и промывают водой. Экстрагированный слой дихлорметана регулируют до основного значения раствором гидроксида натрия, промывают водой, обезвоживают и концентрируют. Получаемый остаток подвергают хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: этилацетат/дихлорметан = 1/3) и затем обрабатывают раствором этилового эфира, насыщенного хлористовородной кислотой, с получением 75 мг (54/5%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl₃): δ 1.5(д, 3H), 2.1(с, 3H), 2.3(с, 3H), 2.7(д, 1H), 3.1(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.3(кв, 1H), 6.7-7.2(м, 5H), 7.4(м, 2H), 10.2(с, 1H), 14.0(шир. с, 1H).

Примеры 4-13

Такие же методики, как в стадии 2

примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)пиримидина (0,1 г, 0,33 ммоль) и соответствующих производных анилина (0,84 ммоль) с получением следующих указанных в заголовке соединений.

Пример 4: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-фенил-амино-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(м, 1H), 3.1(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 6.7-7.0(м, 2H), 7.0-7.5(м, 4H), 7.6(д, 2H), 10.2(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 5: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(2-метилфениламино)-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.3(с, 3H), 2.4(с, 3H), 2.5(д, 3H), 2.8(м, 1H), 3.1(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.2 (м, 1H), 5.3(кв, 1H), 6.7-7.0(м, 2H), 7.0-7.4(м, 3H), 7.6(м, 1H), 9.5(с, 1H), 14.4(шир. с, 1H).

Пример 6: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(2-метил-4-фторфениламино)-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.5 (д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.4(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.8(м, 1H), 3.0(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.2 (м, 1H), 5.2(кв, 1H), 6.7(д, 1H), 6.8-7.0(м, 3H), 7.1 (м, 1H), 7.5(м, 1H), 9.5(с, 1H), 14.3(шир. с, 1H).

Пример 7: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(3,4-дифторфениламино)-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.7(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(м, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 6.7-7.0(м, 2H), 7.1(м, 3H), 7.7(м, 1H), 10.5(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 8: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(2,4-дифторфениламино)-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.5(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.8(м, 1H), 3.1(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.2(кв, 1H), 6.7(м, 2H), 6.9(м, 2H), 7.1(м, 1H), 7.6 (м, 1H), 10.2(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 9: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(4-хлорфениламино)-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.7(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(м, 1H), 3.1(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 6.7-7.0(м, 2H), 7.1(м, 1H), 7.3(т, 2H), 7.5(д, 2H), 10.4(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 10: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(3,4-дихлорфениламино)-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.7(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(м, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.5(кв, 1H), 6.7-7.0(м, 2H), 7.2(м, 1H), 7.3(м, 1H), 7.4(д, 1H), 8.2(с, 1H), 10.6(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 11: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(2-фторфениламино)-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)п

иримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.5(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.8(м, 1H), 3.1(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.3(кв, 1H), 6.7(д, 1H), 6.9(м, 1H), 7.0-7.4(м, 4H), 7.7(т, 1H), 9.8(с, 1H), 14.6(шир. с, 1H).

Пример 12: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(3-фторфениламино)-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.7(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(м, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 7.9(м, 3H), 7.1-7.4(м, 3H), 7.6(д, 1H), 10.5(с, 1H), 14.2(шир. с, 1H).

Пример 13: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(3-хлорфениламино)-4-(1-метил-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.7(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(м, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.5(кв, 1H), 6.8-7.4(м, 6H), 8.0(с, 1H), 10.5(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 14: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Стадия 1:

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидин

Такие же методики, как в стадии 1 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием соединения (3,2 г, 19,4 ммоль), полученного в получении 3, 5,6-диметил-2,4-дихлорпиримидина (3,42 г, 19,4 ммоль) и триэтиламина (3,24 мл) с получением 2,6 г (43,8%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: гидрохлорид

5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Такие же методики, как в стадии 2 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,1 г, 0,33 ммоль), диметилформамида (5 мл) и 4-фторанилина (0,08 мл, 0,84 ммоль) с получением 84 мг (61%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl₃): δ 1.5(д, 3H), 2.1(с, 3H), 2.4(с, 3H), 3.1(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.3(кв, 1H), 6.7-7.2(м, 5H), 7.5(м, 2H), 10.2(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Примеры 15-23

Такие же методики, как в стадии 2 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,1 г, 0,33 ммоль), полученного в стадии 1 примера 14, и соответствующих производных анилина (0,84 ммоль) с получением следующих указанных в заголовке соединений.

Пример 15: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-фениламино-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.8(м, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 6.8-7.6(м, 8H), 10.2(с, 1H).

Пример 16: Получение гидрохлорида

5,6-диметил-2-(2-метилфениламино)-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.4(м, 3H), 2.5(с, 3H), 2.8(м, 1H), 3.1(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.3(кв, 1H), 6.8-7.1(м, 3H), 7.2(м, 3H), 7.6(д, 1H), 9.5(с, 1H), 14.4(шир. с, 1H).

Пример 17: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(2-метил-4-фторфениламино)-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.5(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.4(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.8(м, 1H), 3.1(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.2(кв, 1H), 6.8-7.1(м, 5H), 7.5(м, 1H), 9.6(с, 1H), 14.4(шир. с, 1H).

Пример 18: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(3,4-дифторфениламино)-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.7(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(м, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 6.8-7.3(м, 5H), 7.8(м, 1H), 10.2(с, 1H).

Пример 19: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(2,4-дифторфениламино)-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.5(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.8(м, 1H), 3.1(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.2(кв, 1H), 6.7-7.0(м, 2H), 7.6(м, 1H), 9.5(с, 1H).

Пример 20: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(4-хлорфениламино)-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.7(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(м, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 6.8-7.2(м, 4H), 7.3(т, 2H), 7.5(д, 1H), 10.4(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 21: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(2-фторфениламино)-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.5(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.8(м, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.3(кв, 1H), 6.7-7.1(м, 4H), 7.2(м, 2H), 7.8(м, 1H), 9.4(с, 1H).

Пример 22: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(3-фторфениламино)-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.7(д, 3H), 2.3(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(м, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.5(кв, 1H), 6.8-7.0(м, 3H), 7.1-7.4(м, 3H), 7.7(д, 1H), 10.5(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 23: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(3-хлорфениламино)-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.7(д, 3H), 2.3(с, 3H), 2.5(с, 3H), 3.0(м, 1H), 3.3(м, 1H), 3.7(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.5(кв, 1H), 6.8-7.1(м, 3H), 7.1-7.4(м, 3H), 8.1(с, 1H), 10.5(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 24: Получение гидрохлорида 5-метил-6-фторметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Раствор

6-гидроксиметил-5-метил-2-(4-фторфениламино)-

но)-4-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,19 г, 0,5 ммоль), полученного в соответствии с WO 98/43968, в дихлорметане (5 мл) охлаждают до -75°C и к нему добавляют по каплям трифторид (диэтиламино) серы (0,15 мл, 2,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при -75°C, далее перемешивают в течение 2 часов при -45°C и медленно нагревают до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре и затем в нее добавляют воду для остановки реакции. Экстрагированный органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Получаемый остаток подвергают хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: этилацетат/гексан = 1/3) и затем обрабатывают раствором этилового эфира, насыщенного хлористоводородной кислотой, с получением 72 мг (34,5%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (DMSO-d₆): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.8 (м, 1H), 3.1(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.3(кв, 1H), 5.5(д, 2H), 7.2(м, 6H), 7.6(м, 2H), 10.0(шир., 1H).

Пример 25: Получение гидрохлорида 5-фторметил-6-метил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Такие же методики, как в примере 24, приведенном выше, повторяют с использованием

5-гидроксиметил-6-метил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,19 г, 0,5 ммоль), полученного в соответствии с WO 98/43968, дихлорметана (5 мл) и трифторида (диэтиламино) серы (0,15 мл, 2,26 ммоль) с получением 27 мг (14%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.7(м, 1H), 3.1(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.0(м, 1H), 5.1(м, 2H), 5.4(с, 1H), 6.9(м, 3H), 7.1(м, 4H), 7.5(м, 2H).

Пример 26: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-фторметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Такие же методики, как в примере 24, приведенном выше, повторяют с использованием

5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-гидроксиметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,1 г, 0,26 ммоль), полученного в соответствии с WO 98/43968, дихлорметана (5 мл) и трифторида (диэтиламино) серы (77 мкл, 0,58 ммоль) с получением 0,1 г (92,2%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (DMSO-d₆): δ 2.2 (д, 6H), 3.0(м, 1H), 3.9(м, 1H), 4.4(м, 2H), 5.0(м, 1H), 5.6(м, 1H), 7.2(м, 6H), 7.6(м, 2H).

Пример 27: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Стадия 1:

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидин

Такие же методики, как в стадии 1 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием соединения (1,2 г, 7,3 ммоль), полученного в получении 4, диметилформамида (10 мл),

5,6-диметил-2,4-дихлорпиримидина (1,3 г, 7,3 ммоль) и триэтиламина (1,22 мл) с получением 0,94 г (42%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: гидрохлорид

5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Такие же методики, как в стадии 2 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,1 г, 0,33 ммоль), полученного в стадии 1, приведенной выше, диметилформамида (5 мл) и 4-фторанилина (0,08 мл, 0,84 ммоль) с получением 75 мг (54,5%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6 (д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 3.1(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 6.9-7.4(м, 5H), 7.5(м, 2H), 10.2(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 28: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-фениламино-4-(1-метил-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Такие же методики, как в стадии 2 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,1 г, 0,33 ммоль), полученного в стадии 1 примера 27, и анилина (0,84 ммоль) с получением 82 мг (59,6%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6 (д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 3.2(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 6.8-7.2(м, 6H), 7.51(м, 2H), 10.2(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 29: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Стадия 1:

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидин

Такие же методики, как в стадии 1 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием соединения (1,5 г, 8,26 ммоль), полученного в получении 5, диметилформамида (10 мл), 5,6-диметил-2,4-дихлорпиримидина (1,46 г, 8,26 ммоль) и триэтиламина (1,38 мл) с получением 1,12 г (41%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: гидрохлорид

5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Такие же методики, как в стадии 2 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,1 г, 0,31 ммоль), полученного в стадии 1, приведенной выше, диметилформамида (5 мл) и 4-фторанилина (0,07 мл, 0,74 ммоль) с получением 82 мг (61,3%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.4(с, 3H), 2.8(д, 1H), 3.1(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.3(кв, 1H), 6.9-7.2(м, 5H), 7.5(м, 2H), 10.2(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Примеры 30-32

Такие же методики, как в стадии 2

примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,1 г, 0,33 ммоль), полученного в стадии 1 примера 29, и соответствующих производных анилина (0,74 ммоль) с получением следующих указанных в заголовках соединений.

Пример 30: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-фениламино-4-(1-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(д, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 7.0-7.5(м, 6H), 7.6(м, 2H), 10.2(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 31: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(2-метилфениламино)-4-(1-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.5(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.4(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.8(д, 1H), 3.0(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.2(кв, 1H), 6.9-7.3(м, 6H), 7.6(д, 1H), 9.5(с, 1H), 14.5(шир. с, 1H).

Пример 32: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(3,4-дифторфениламино)-4-(1-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.7(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(д, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 7.0-7.4(м, 5H), 7.7(м, 1H), 10.5(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 33: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Стадия 1:

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидин

Такие же методики, как в стадии 1 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием соединения (4,5 г, 24,77 ммоль), полученного в получении 6, диметилформамида (15 мл), 5,6-диметил-2,4-дихлорпиримидина (4,39 г, 24,77 ммоль) и триэтиламина (4,14 мл) с получением 3,43 г (43%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: гидрохлорид

5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Такие же методики, как в стадии 2 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,1 г, 0,31 ммоль), полученного в стадии 1, приведенной выше, диметилформамида (5 мл) и 4-фторанилина (0,07 мл, 0,74 ммоль) с получением 71 мг (53%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(м, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 6.9-7.3(м, 4H), 7.5(м, 2H), 10.2(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 34: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-фениламино-4-(1-метил-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Такие же методики, как в стадии 2 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,1 г, 0,31 ммоль), полученного в стадии 1 примера 33, и анилина (0,74 ммоль) с получением 73 мг (54,3%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 2.9(м, 1H), 3.2(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 7.1(д, 1H), 7.2(м, 3H), 7.4(м, 2H), 7.6(д, 2H), 10.2(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 35: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Стадия 1:

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидин

Такие же методики, как в стадии 1 примера 3, повторяют с использованием соединения (4,5 г, 24,77 ммоль), полученного в получении 7, диметилформамида (15 мл), 5,6-диметил-2,4-дихлорпиримидина (4,39 г, 24,77 ммоль) и триэтиламина (4,14 мл) с получением 3,21 г (40,2%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: гидрохлорид

5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

Такие же методики, как в стадии 2 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,1 г, 0,31 ммоль), полученного в стадии 1, приведенной выше, диметилформамида (5 мл) и 4-фторанилина (0,07 мл, 0,74 ммоль) с получением 67 мг (50%) указанного в заголовке соединения.

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 3.1(м, 1H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 6.9-7.4(м, 5H), 7.5(м, 2H), 10.2(с, 1H).

Пример 36-44

Такие же методики, как в стадии 2 примера 3, приведенного выше, повторяют с использованием

5,6-диметил-2-хлор-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина (0,1 г, 0,31 ммоль), полученного в стадии 1 примера 35, и соответствующего производного анилина (0,74 ммоль) с получением следующих указанных в заголовках соединений.

Пример 36: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-фениламино-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.4(с, 3H), 3.1(м, 1H), 3.5(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.3(кв, 1H), 6.8-7.2(м, 6H), 7.5(м, 2H), 10.2(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 37: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(2-метилфениламино)-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР (CDCl₃): δ 1.6(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.4(с, 3H), 2.5(с, 3H), 3.0(м, 2H), 3.5(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.3(кв, 1H), 6.9(д, 1H), 7.0-7.4(м, 5H), 7.6(д, 1H), 9.6(с, 1H).

Пример 38: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(3,4-дифторфениламино)-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1.7(д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 3.1(м, 2H), 3.6(м, 1H), 4.4(м, 1H), 5.5(кв, 1H), 7.0-7.4(м, 5H), 7.7(м, 1H), 10.5(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 39: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(2,4-дифторфениламино)-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1.6 (д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 3.0(м, 2H), 3.5(м, 1H), 4.2(м, 1H), 5.3(кв, 1H), 6.8-7.1(м, 3H), 7.1-7.4(м, 2H), 7.6 (м, 1H), 9.7(с, 1H), 14.5(шир. с, 1H).

Пример 40: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(4-хлорфениламино)-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1.7 (д, 3H), 2.2(с, 3H), 2.5(с, 3H), 3.1(м, 2H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 7.1(д, 1H), 7.1-7.4(м, 5H), 7.6(д, 1H), 10.4(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 41: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(3,4-дихлорфениламино)-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1.7(д, 3H), 2.3(с, 3H), 2.5(с, 3H), 3.1(м, 2H), 3.7(м, 1H), 4.4(м, 1H), 5.6(кв, 1H), 7.0(д, 1H), 7.0-7.5(м, 5H), 8.2(с, 1H), 10.7(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 42: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(2-фторфениламино)-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1.6(д, 3H), 2.3(с, 3H), 2.6(с, 3H), 3.0(м, 2H), 3.6(м, 1H), 4.3(м, 1H), 5.4(кв, 1H), 7.0(д, 1H), 7.1-7.4(м, 5H), 7.7(т, 1H), 9.8(с, 1H), 14.6(шир. с, 1H).

Пример 43: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(3-фторфениламино)-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1.7(д, 3H), 2.3(с, 3H), 2.5(с, 3H), 3.1(м, 2H), 3.6(м, 1H), 4.4(м, 1H), 5.5(кв, 1H), 6.9(т, 1H), 7.1(д, 1H), 7.2-7.4(м, 4H), 7.7(д, 1H), 10.5(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример 44: Получение гидрохлорида 5,6-диметил-2-(3-хлорфениламино)-4-(1-метил-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидина

ЯМР ($CDCl_3$): δ 1.7(д, 3H), 2.3(с, 3H), 2.5(с, 3H), 3.1(м, 2H), 3.7(м, 1H), 4.4(м, 1H), 5.6(кв, 1H), 7.0-7.4(м, 6H), 8.1(с, 1H), 10.5(с, 1H), 14.1(шир. с, 1H).

Пример испытания 1: Ингибирование активности протонного насоса (H^+/K^+ -АТФазы)

Желудочные везикулы в качестве ферментного источника получали таким же способом, как в эксперименте 1-1 WO 94/14795. Далее ингибирующее действие в отношении активности протонного насоса измеряли таким же способом, как в эксперименте 1-2 WO 94/14795.

А именно, активность протонного насоса, стимулированную Mg^{++} , использовали в

качестве негативной контрольной группы и активность, стимулированную Mg^{++} и K^+ , использовали в качестве позитивной контрольной группы. Омепразол использовали в качестве контрольного соединения.

Пробирки для испытаний разделяли на 4 группы: группу 1 в качестве негативной контрольной группы ($n=3$), группу 2 в качестве позитивной контрольной группы ($n=3$), группу 3 ($n=5 \times 2$) для введения с соединением настоящего изобретения и группу 4 ($n=5 \times 2$) для введения с контрольным соединением.

Ингибирующее действие групп 3 и 4 на активность протонного насоса измеряли с использованием соединений, полученных в примерах, и омепразола соответственно, каждый из которых растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) при 5 разных концентрациях.

К каждой из групп 1,2,3 и 4 добавляли 0,1 мл хлорида магния (4 мМ), растворенного в 40 мМ буфера Трис-НСI (рН 6,4) и 100 мкг ферментного источника. 50 мкл хлорида калия (60 мМ) и 50 мкл хлорида аммония (6 мМ), растворенных в 40 мМ буфера Трис-НСI (рН 6,4), добавляли ко всем группам за исключением группы 1.

Диметилсульфоксид в количестве 10 мкл добавляли к каждой из групп 1 и 2 и к группе 3 добавляли 10 мкл раствора диметилсульфоксида, полученного растворением соединения примера при 5 разных концентрациях ($n=5 \times 2$). К группе 4 добавляли 10 мкл раствора, полученного растворением омепразола в диметилсульфоксиде при 5 разных концентрациях (40, 20, 10, 5, 2,5 мкМ) ($n=5 \times 2$). К ним добавляли 40 мМ буфера трис-НСI (рН 6,4), так чтобы общий объем был 400 мкл.

После этого пробирки для испытания каждой группы помещали при 37°C на 30 минут для предварительной инкубации. Раствор АТФ (6,6 мМ) добавляли до тех пор, пока общий объем не становился 500 мкл. После проведения реакции при 37 °C в течение 30 минут для завершения ферментативной реакции добавляли 25% холодную трифторуксусную кислоту. Высвобожденный неорганический трехвалентный фосфор измеряли автоматическим анализатором (Express 550, Corning).

Разность между группой 1 и группой 2 представляет активность протонного насоса, активированного только K^+ . IC_{50} групп 3 и 4 вычисляли с использованием способа линейно-регрессионного анализа.

Концентрации испытуемых соединений, ингибирующих 50% активности протонного насоса, представлены как IC_{50} в таблице 1.

Таблица 1
Ингибирующее действие на активность
протонного насоса (H⁺/K⁺-АТФазы)

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
Пример 1	1.6
Пример 2	3.8
Пример 4	1.0
Пример 5	0.6
Пример 6	0.3
Пример 7	2.6
Пример 8	0.7
Пример 9	0.9
Пример 11	1.9
Пример 12	3.2
Пример 14	0.7
Пример 17	0.2
Пример 19	1.0
Пример 20	1.2
Пример 24	0.9
Пример 25	4.1
Пример 26	3.7
Пример 35	0.9
Пример 39	0.9
Омепразол	11.5

Как показано в таблице 1, соединения настоящего изобретения проявляют очень сильную ингибирующую активность в отношении кислотного насоса по сравнению с омепразолом.

Пример испытания 2: Ингибирование желудочной секреции

В соответствии со способом, описанным в Shay, H. et al., Gastroenterology, 5, 43-61 (1945), была оценена ингибирующая активность в отношении кислотной секреции.

Крыс Sprague-Dawley с массой тела 200 ± 10 г разделяли на 3 группы (n=5) и не кормили в течение 24 часов до эксперимента при свободном доступе к воде. При эфирной анестезии рассекали брюшную полость и перевязывали пилорус.

В качестве сравнительной группы крысам группы 1 вводили интрадуоденальным способом в объеме 0,5 мл/200 г 0,5% раствора метилцеллюлозы. Крысам группы 2 и 3 вводили интрадуоденальным способом в объеме 0,5 мл/200 г соединения примера и омепразола соответственно, каждый из которых суспендировали в 0,5% растворе метилцеллюлозы при концентрации 10 мг/кг. Через 5 часов после перевязывания крыс умерщвляли и содержимое желудка собирали.

Собранный желудочный сок центрифугировали при 1000 г для удаления осадков. Измеряли объем и pH желудочного сока. Относительные объемы, относительные концентрации кислоты и относительные выделения кислоты испытуемыми соединениями вычисляли из уравнений (I), (II) (III), результаты приводятся в таблице 2.

(I) Относительный объем = (средний

объем желудочного сока группы 1 - средний объем желудочного сока группы 2)/(средний объем желудочного сока группы 1 - средний объем желудочного сока группы 3).

(II) Относительная концентрация кислоты = (средняя кислотность группы 1 - средняя кислотность группы 2)/(средняя кислотность группы 1 - средняя кислотность группы 3).

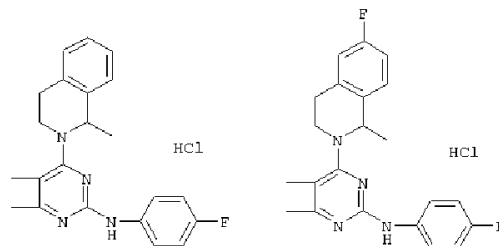
(III) Относительное выделение кислоты = (общий объем кислоты, выделяемой группой 1, - общий объем кислоты, выделяемой группой 2)/(общий объем кислоты, выделяемой группой 1, - общий объем кислоты, выделяемой группой 3).

Таблица 2

Соединение	Относительный объем	Относительная концентрация	Относительное выделение кислоты
Пример 1	0.6	0.7	0.8
Пример 2	0.9	0.7	0.9
Пример 3	0.7	1.2	0.9
Пример 4	0.9	1.1	0.9
Пример 6	0.7	0.8	0.8
Пример 14	1.9	1.3	1.3
Пример 15	0.7	1.6	1.0
Пример 16	1.0	0.9	0.9
Пример 24	0.6	1.1	1.0
Пример 29	0.9	1.2	1.0
Пример 37	0.9	0.8	0.9

Как показано в таблице 2, соединения настоящего изобретения проявляют очень сильную ингибирующую активность в отношении секреции желудочной кислоты по сравнению с омепразолом.

Проводились фармакокинетические исследования соединения, описанного в WO 96/05177, и соединения согласно настоящему изобретению. В качестве сравнительного соединения было выбрано соединение, описанное в примере 15 WO 96/05177 как структурно близкое к соединениям настоящего изобретения. В качестве исследуемого заявленного соединения согласно настоящему изобретению было выбрано соединение, описанное в примере 14 настоящей заявки. Химические структуры сравниваемых соединений приведены ниже:



Исследуемые соединения были получены в соответствии со способом, описанным в WO 96/05177, и в соответствии с настоящим описанием изобретения.

Фармакокинетические характеристики соединений изучались на крысах Sprague-Dawley весом 240-290 г после внутривенного (iv) введения. Животных не кормили в течение 18 часов до эксперимента при свободном доступе к воде. Для внутривенного введения 10 мг сравнительного соединения и заявленного соединения растворяли в 0,8 мл диметилформамида и добавляли воду, чтобы

получить концентрацию 2 мг/мл (доза: 5 мг/мл/кг). При слабой эфирной анестезии крысам вводят артериальный катетер в сонную артерию и яремную вену с полиэтиленовой трубкой. Канюлю временно выводят на заднюю часть шеи и покрывают силиконовой трубкой, чтобы позволить крысе свободно двигаться. Крысам позволяют выйти из наркоза за 3-4 часа до исследований. Заявленное соединение и сравнительное соединение вводили внутривенно через яремную вену в дозе 5 мг/кг. Образцы крови (300 мкл) брали через 1, 5, 10, 15, 30, 45 минут и через 1; 1,5; 2; 3; 4 и 6 часов после введения. Физиологический раствор с гепарином (20 ед./мл) использовали для промывания каждой канюли, чтобы предотвратить сворачивание крови после отбора образцов крови. Образцы крови немедленно центрифугировали при 10000 об/мин в течение 1 мин и полученную плазму (100 мкл) хранили при -20°C до анализа. Концентрации заявленного соединения и сравнительного соединения в плазме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3
Фармакокинетические параметры заявленного

соединения и сравнительного соединения после внутривенного введения в дозе 5 мг/кг

Фармакокинетические параметры	Сравнительное соединение	Заявленное соединение
AUC (нг. час/мл)	2002±402	2660±117
CL (л/час/кг)	2,45±0,19	1,89±0,08
Vdss (л/кг)	4,03±0,24	4,73±0,72
T _{1/2} (час)	1,76±0,27	2,57±0,22

Vdss - объем распределения в стационарном состоянии.

Как показано в табл.3, уровни сравнительного соединения и заявленного соединения в плазме снизились в двухфазном исследовании с периодом полувыведения (T_{1/2}) из плазмы до 1,8 и 2,6 часов соответственно.

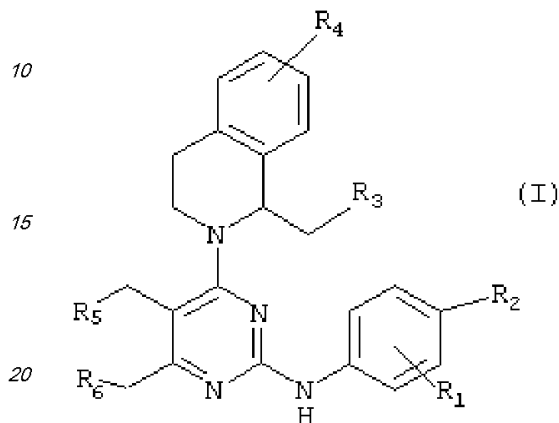
На основании данных таблицы видно, что заявленное соединение показало низкий клиренс (CL) и более длинный период полувыведения по сравнению со сравнительным соединением. Таким образом, заявленное соединение показало 30% увеличение AUC (площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени) и биологический период полувыведения по сравнению со сравнительным соединением.

На основании представленных данных очевидно, что фармакологический эффект заявленного соединения длится дольше, чем у сравнительного соединения,

следовательно, соединение настоящего изобретения обладает неожиданно высокой активностью в сравнении с известным.

Формула изобретения:

- 5 1. Производное пиримидина формулы (I) или его фармацевтически приемлемая нетоксичная соль:



- 25 где R₁ представляет водород, метил или галоген и R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют, независимо друг от друга, водород или галоген, при условии, что, когда все R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют водород, тогда R₁ и R₂, представляют независимо друг от друга галоген.

- 30 2. Производное пиримидина формулы (I) или его фармацевтически приемлемая нетоксичная соль по п.1, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляют, независимо, фтор или хлор.

- 35 3. Соединение по п.1, которое представляет собой 5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-л-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

- 40 4. Соединение по п.1, которое представляет собой 5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-л-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

- 45 5. Соединение по п.1, которое представляет собой 5,6-диметил-2-фениламино-4-(1-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидин или его, фармацевтически приемлемую соль.

- 50 6. Соединение по п.1, которое представляет собой 5,6-диметил-2-(4-фторфениламино)-4-(1-метил-л-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

55

60

RU 2236407 C2

RU 2236407 C2