

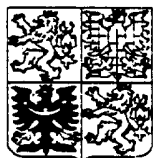
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 811

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **362-93**

(22) Přihlášeno: 08. 03. 93

(30) Právo přednosti:
11. 03. 92 GB 92/9205320

(40) Zveřejněno: 19. 01. 94

(47) Uděleno: 05. 12. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12. 02. 97

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 403/12

A 61 K 31/495

// (C 07 D 403/12,

C 07 D 257:04, C 07 D 239:95)

(73) Majitel patentu:

ZENECA LIMITED, London, GB;
BRITISH TECHNOLOGY GROUP LIMITED,
London, GB;

(72) Původce vynálezu:

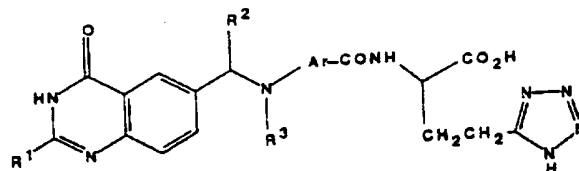
Pegg Stephen John, Macclesfield, GB;
Wardleworth James Michael, Macclesfield,
GB;

(54) Název vynálezu:

**Chinazolinové deriváty, způsob jejich
výroby, farmaceutické prostředky, které
je obsahují, a jejich použití**

(57) Anotace:

Popisují se chinazolinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém R¹ znamená C₁₋₄-alkyl, chinazolinový kruh může popřípadě nést jeden nebo dva další substituenty, vybrané z halogenů, C₁₋₄-alkylů a C₁₋₄-alkoxylů, R² je vodík nebo C₁₋₄-alkyl, R³ je vodík, C₁₋₄-alkyl, C₃₋₄-alkenyl, C₃₋₄-alkinyl, hydroxy-C₂₋₄-alkyl, halogen-C₂₋₄-alkyl nebo kyan-C₁₋₄-alkyl a Ar znamená popřípadě substituovaný fenylem nebo heterocyklem, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli a estery. Dále se popisují způsoby výroby těchto látek a farmaceutické prostředky, které je obsahují. Zmíněné sloučeniny vykazují protinádorovou účinnost.



CZ 281 811 B6

Chinazolinové deriváty, způsob jejich výroby, farmaceutické prostředky, které je obsahují, a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká nových protinádorově účinných sloučenin, zejména chinazolinových derivátů a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí či esterů, které vykazují protinádorovou účinnost. Vynález zahrnuje nové chinazolinové deriváty, způsoby jejich výroby, nové farmaceutické prostředky, obsahující tyto chinazolinové deriváty, a použití zmíněných chinazolinových derivátů k výrobě nových léčiv, používaných k vyvolání protinádorového účinku u teplokrevných živočichů, jako u člověka.

Dosavadní stav techniky

Jednu skupinu protinádorově účinných sloučenin tvoří antimetabolity, jako aminopterin a methotrexat, které jsou inhibitory enzymů jako dihydrofolát-reduktázy, jež působí na deriváty kyseliny listové. Novější sloučenina, která vykazuje značně slibné výsledky při klinických zkouškách, je známa pod označením CB3717 a je popsána a chráněna v britském patentovém spisu č. 2065653B. Přes svoji slibnou účinnost proti rakovině prsu, vaječníků a jater však CB3717 vykazuje u člověka známky toxicity, zejména pokud jde o játra a ledviny (Calvert, Alison, Harland, Robinson, Jackman, Jones, Newell, Siddik, Whiltshaw, McElvain, Smith a Harrap, J. Clin. Oncol., 1986, 4, 1245; Cantwell, Earnshaw a Harris, Cancer Treatment Reports, 1986, 70, 1335; Bassendine, Curtin, Loose, Harris a James, J. Hepatol., 1987, 4, 39; Vest, Bork a Hasen, Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1988, 24, 201; Cantwell, Macaulay, Harris, Kaye, Smith, Milsted a Calvert, Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1988, 24, 733; Sessa, Zucchetti, Ginier, Willems, D'Incalci a Cavalli, Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1988, 24, 769). Tyto nežádoucí vedlejší účinky jsou slabší u těch sloučenin, které buď vůbec neobsahují 2-aminový substituent CB3717, nebo namísto něj nesou některý z různých alternativních substituentů, jak je popsáno v britských patentových spisech č. 2175903 a 2188319.

Předpokládá se, že sloučeniny typu CB3717 nepůsobí jako protinádorová činidla tím, že by inhibovaly enzym dihydrofolát-reduktázu, ale tím, že inhibují enzym thymidylát-synthasu. Thymidylát-synthasa katalyzuje metylaci deoxyuridin-monofosfátu, vedoucí k vzniku thymidin-monofosfátu, který je potřebný pro syntézu DNA. Protinádorovou účinnost CB3717 je možno prokázat in vitro stanovením jejího inhibičního účinku na tento enzym a v buněčných kulturách stanovením jejího inhibičního účinku na linie nádorových buněk, jako jsou linie buněk myši leukemie L1210, linie buněk myšiho lymfomu L5178Y TK-/- a L5178Y TK+/-, a linie buněk rakoviny prsu člověka MCF-7.

Další sloučeniny typu CB3717 lze tedy testovat co do jejich protinádorové účinnosti a porovnávat s CB3717 stanovováním jejich účinnosti například proti témuž enzymu a proti stejným liniím nádorových buněk.

Antimetabolity, jako aminopterin a methotrexat, které jsou inhibitory enzymů jako dihydrofolát-reduktázy, působící na deriváty kyseliny listové, vykazují rovněž slibnou účinnost při léčbě různých alergických onemocnění, jako jsou alergická rýma, atopická dermatitida a lupénka. Chinazolinové deriváty podle vynálezu, protože jsou antimetabolity, jsou tedy cenné jako terapeutická činidla při léčbě například alergických onemocnění jako lupénky.

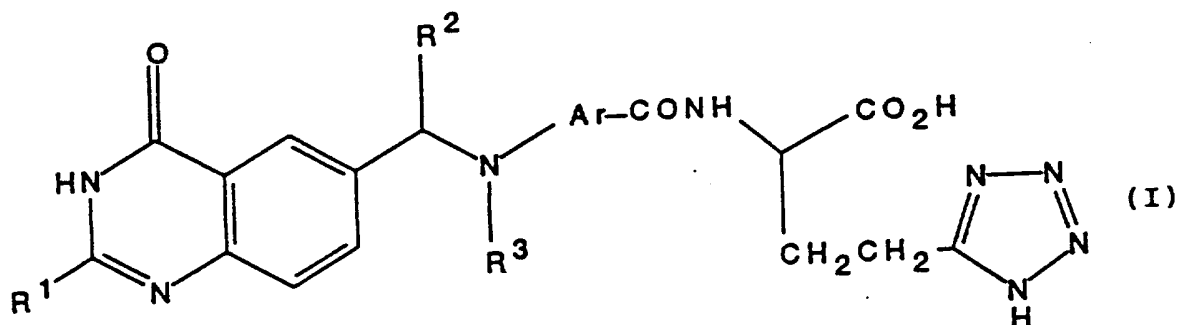
Antimetabolity, jako methotrexat, vykazují rovněž slibnou účinnost při léčbě různých zánětlivých onemocnění, jako zánětlivých onemocnění kloubů (zejména revmatoidní artritidy, osteoartritidy a dny) a zánětlivých onemocnění gastrointestinálního traktu (zejména zánětlivého onemocnění střev, ulcerativní kolitidy a gastritidy) (Weinblatt a spol., New England J. Med., 1985, 312, 818; Andersen a spol., Ann. Internat. Med., 1985, 103, 489; Healey, Bull. Rheum. Dis., 1986, 36, 1). Chinazolinové deriváty podle vynálezu jsou tedy cenné i jako terapeutická činidla při léčbě například zánětlivých onemocnění, jako revmatoidní artritidy.

Ve zveřejněných evropských patentových přihláškách č. 0239362 a 0284338 jsou popsány dvě řady chinazolinových derivátů, vykazujících protinádorové vlastnosti v důsledku své inhibiční účinnosti proti thymidylát-synthase. Četné z uvedených příkladů těchto sloučenin jsou deriváty N-/p-[N-(4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-alkylamino]benzoyl/-L-glutamové kyseliny. Předpokládá se, že tyto sloučeniny, stejně jako dřívější sloučenina CB3717, působí prostřednictvím metabolitu, vznikajícího gamma-polyglutamylací (Sikora a spol., Biochem. Pharmacol., 1988, 34, 4047; Jackman a spol., Cancer Research, 1991, 51, 5579).

Podstata vynálezu

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že struktury známých derivátů L-glutamové kyseliny je možno změnit odstraněním gamma-karboxylové skupiny a její náhradou 5-tetrazolylovou skupinou získat sloučeniny se zlepšenými inhibičními účinky proti thymidylát-synthase. Mimoto se předpokládá, že sloučeniny podle vynálezu působí přímo, protože proces gamma-glutamylace nemůže fungovat. Tento alternativní mechanismus účinku sloučenin podle vynálezu poskytuje možnost přesnější kontroly protinádorového účinku, protože nástup účinku může být rychlejší a nezávisí na metabolickém pochodu, který může být u různých pacientů různé intenzivní. Navíc pak se očekává, že sloučeniny podle vynálezu budou užitečnější při léčbě nádorů, u nichž gamma-polyglutamační proces nepřichází v úvahu, než ty dříve známé sloučeniny, u nichž se má za to, že k zvýšení svého protinádorového účinku gamma-polyglutamylaci potřebují. Dále pak při polyglutamylačním procesu obecně vznikají polyglutamylované deriváty antimetabolitů, které nesnadno procházejí buněčnými stěnami. V případě, že příznivý protinádorový účinek je převážen škodlivým efektem toxickým, je nevýhodné, je-li antimetabolit zadržován v normálních buňkách v důsledku polyglutamylačního procesu. Alternativní mechanismus účinku sloučenin podle vynálezu tedy poskytuje možnost přesnější kontroly protinádorové terapie, poskytované pacientovi.

V souladu s tím popisuje vynález chinazolinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, chinazolinový kruh může popřípadě nést v jedné nebo dvou polohách 5, 7 a 8 jeden nebo dva další substituenty, vybrané ze skupiny, zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkokyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo kyanalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a

Ar znamená fenylenovou skupinu nebo pěti- nebo šestičlenný aromatický, tedy úplně nenasycený, heterocyklenový kruh, obsahující až 3 heteroatomy, vybrané ze skupiny, zahrnující dusík a síru, přičemž tento zbytek nese popřípadě jeden nebo dva substituenty, vybrané ze skupiny, zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkokyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli a estery.

Výrazem "alkylová skupina" se obecně míní jak přímé, tak rozvětvené alkylové skupiny, odkazy na individuální alkylové skupiny, jako například "propylová skupina" se vždy týkají těchto konkrétních skupin - v daném případě tedy příslušné alkylové skupiny s přímým řetězcem. Analogická konvence platí i v případě dalších obecných termínů.

Chinazolinové deriváty podle vynálezu obsahují jeden nebo několik asymetrických uhlíkových atomů a mohou tedy existovat v opticky aktivních formách. Je třeba zdůraznit, že vynález zahrnuje všechny tyto opticky aktivní formy, vykazující protinádorovou účinnost, přičemž je obecně známo, jak lze tyto opticky aktivní formy separovat. Výhodnou formou chinazolinového derivátu podle vynálezu je forma, obohacená (S)-konfigurací na uhlíkovém atomu, nesoucím karboxylovou skupinu, tj. ta, v níž poměr (S) :

(R) je vyšší než 1 : 1. Ještě výhodnější chinazolinové deriváty podle vynálezu mají na shora zmíněném uhlíkovém atomu převážně (S)-konfiguraci, tj. poměr (S) : (R) je vyšší než 3 : 2. Ještě více výhodné jsou ty chinazolinové deriváty podle vynálezu, které jsou v podstatě prosty formy s (R)-konfigurací na shora zmíněném uhlíkovém atomu. Výraz "v podstatě prosty" se zde používá k označení přítomnosti nejvýše 10 %, zejména nejvýše 5 % a zvláště pak ne více než 2 % hmotnostních takovéto (R)-formy.

Chinazolinové deriváty obecného vzorce I podle vynálezu mohou vykazovat tautomerii. Vzorce uváděné v tomto textu mohou zobrazovat vždy pouze jednu z možných tautomerních forem. Zejména je třeba poukázat na 5-tetrazolylovou skupinu, která může být ve formě například 1H-tetrazol-5-ylové skupiny, nebo 3H-tetrazol-5-ylové skupiny. Je třeba zdůraznit, že vynález zahrnuje všechny tautomerní formy, vykazující protinádorovou účinnost a není nikterak omezen pouze na jednu z tautomerních forem, jak ji popisuje příslušný vzorec.

Dále je třeba připomenout, že určité chinazolinové deriváty obecného vzorce I mohou existovat v solvatované i nesolvatované formě, jako například v hydratované formě. Je nutno zdůraznit, že vynález zahrnuje všechny takovéto solvatované formy, vykazující protinádorovou účinnost.

Vhodné významy pro obecně definované zbytky uvedené výše jsou popsány v následujícím textu.

Vhodnými alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolů R^1 , R^2 a R^3 nebo vhodnými alkylovými substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku, případně přítomnými na chinazolinovém kruhu nebo na zbytku Ar, jsou například skupiny methylová, ethylová, propylová, isopropylová nebo butylová.

Vhodným alkoxylovým substituentem s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě přítomným na chinazolinovém kruhu nebo na zbytku Ar, je například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina nebo butoxyskupina.

Vhodným halogenovým substituentem, případně přítomným na chinazolinovém kruhu nebo na zbytku Ar, je například fluor, chlor nebo brom.

Vhodnou alkenylovou skupinou se 3 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R^3 je například 2-propenylová, 2-butenylová, 3-butenylová nebo 2-methylprop-2-enylová skupina, vhodnou alkinylovou skupinou se 3 až 4 atomy uhlíku ve významu shora uvedeného symbolu je například 2-propinylová nebo 3-butylylová skupina, vhodnou hydroxyalkylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku ve významu shora uvedeného symbolu je například 2-hydroxyethyllová nebo 3-hydroxypropylová skupina, vhodnou halogenalkylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku ve významu shora uvedeného symbolu je například 2-fluorethylová, 2-chlorethylová, 2-bromethylová, 3-fluorpropylová, 3-chlorpropylová nebo 3-brompropylová skupina a vhodnou kyanalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části ve významu shora uvedeného symbolu je například skupina kyanmethylová, 2-kyanethylová nebo 3-kyanpropylová.

Vhodnou fenylenovou skupinou ve významu symbolu Ar je například 1,3- nebo 1,4-fenylenová skupina.

Vhodným pěti- nebo šestičlenným aromatickým heterocyklenovým kruhem ve významu symbolu Ar je například thiofendiylová, pyridindiylová, pyrimidindiylová nebo thiazoldiylová skupina. Znamená-li Ar heterocyklenový kruh, je jím účelně thiofen-2,4-diylová, thiofen-2,5-diylová, pyridin-2,5-diylová nebo thiazol-2,5-diylová skupina.

Vhodnou farmaceuticky upotřebitelnou solí chinazolinového derivátu podle vynálezu, který je dostatečně bázičský, je adiční sůl například s anorganickou nebo organickou kyselinou, jako s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, trifluoroctovou, citronovou nebo maleinovou. Vhodnými farmaceuticky upotřebitelnými solemi těch chinazolinových derivátů podle vynálezu, které jsou dostatečně kyselé, jsou dále soli s alkalickými kovy, například soli sodné či draselné, soli s kovy alkalických zemin, například soli vápenaté nebo hořečnaté, soli amonné nebo tetra-(2-hydroxyethyl)amoniové, nebo soli s organickými báze, poskytujícími fyziologicky přijatelný kationt, například soli s methylaminem, trimethylaminem či tris-(2-hydroxyethyl)aminem.

Vhodnými farmaceuticky upotřebitelnými estery chinazolinových derivátů podle vynálezu jsou například estery s alkoholy, obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku, jako methyl-, ethyl- nebo terc.butylester.

Zvlášť vhodnými novými sloučeninami podle vynálezu jsou například ty chinazolinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém:

(a) R^1 představuje methylovou nebo ethylovou skupinu a substituenty chinazolinového kruhu, R^2 , R^3 a Ar mají význam definovaný výše nebo v této části, popisující zvlášť vhodné nové sloučeniny podle vynálezu;

(b) chinazolinový kruh nese v poloze 7 jeden další substituent, vybraný ze skupiny, zahrnující fluor, chlor, brom a methylovou skupinu, a R^1 , R^2 , R^3 a Ar mají význam definovaný výše nebo v této části, popisující zvlášť vhodné nové sloučeniny podle vynálezu;

(c) R^2 představuje atom vodíku a R^1 , substituenty chinazolinového kruhu, R^3 a Ar mají význam definovaný výše nebo v této části, popisující zvlášť výhodné nové sloučeniny podle vynálezu;

(d) R^3 představuje methylovou, ethylovou, propylovou, 2-propenylovou, 2-propinylovou, 2-hydroxyethylovou, 2-fluorethylovou, 2-bromomethylovou nebo kyanomethylovou skupinu a R^1 , substituenty chinazolinového kruhu, R^2 a Ar mají význam definovaný výše nebo v této části, popisující zvlášť výhodné nové sloučeniny podle vynálezu, nebo

(e) Ar představuje 1,4-fenylenovou skupinu, nesoucí popřípadě jeden nebo dva substituenty, vybrané ze skupiny, zahrnující

fluor, chlor, methylovou skupinu a methoxyskupinu, nebo Ar představuje thiofen-2,5-diylovou, thiazol-2,5-diylovou nebo pyridin-2,5-diylovou skupinu a R^1 , substituenty chinazolinového kruhu, R^2 a R^3 mají význam definovaný výše nebo v této části, popisující zvlášť výhodné nové sloučeniny podle vynálezu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli a estery.

Další zvlášť vhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří chinazolinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém

R^1 představuje methylovou skupinu, chinazolinový kruh popřípadě nese 7-fluor-, 7-chlor-, 7-brom- nebo 7-methyl-substituent,

R^2 znamená atom vodíku,

R^3 představuje methylovou, ethylovou, propylovou, 2-propenylovou nebo 2-propinylovou skupinu a

Ar znamená 1,4-fenylenovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním atomem fluoru, nebo znamená thiofen-2,5-diylovou skupinu, thiazol-2,5-diylovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 2, nebo pyridin-2,5-diylovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 2, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Další zvlášť vhodnou skupinu sloučeniny podle vynálezu tvoří chinazolinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém

R^1 představuje methylovou skupinu, chinazolinový kruh popřípadě nese 7-fluor-, 7-chlor-, 7-brom- nebo 7-methyl-substituent,

R^2 znamená atom vodíku,

R^3 představuje methylovou, ethylovou nebo 2-propinylovou skupinu a

Ar znamená 1,4-fenylenovou skupinu, 2-fluor-1,4-fenylenovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 1, nebo pyridin-2,5-diylovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 2, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Další zvlášť vhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří chinazolinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém

R^1 představuje methylovou skupinu, chinazolinový kruh popřípadě nese 7-fluor-, 7-chlor-, 7-brom- nebo 7-methyl-substituent,

R^2 znamená atom vodíku,

R^3 představuje methylovou, ethylovou, propylovou, 2-propenylovou nebo 2-propinylovou skupinu a

Ar znamená 1,4-fenylenovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním atomem fluoru, nebo znamená thiofen-2,5-diylovou skupinu nebo thiazol-2,5-diylovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 2, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Konkrétními výhodnými chinazolinovými deriváty podle vynálezu jsou například následující chinazolinové deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli:

2-/p-[N-(2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/o-fluor-p-[N-(2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/p-[N-(7-chlor-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/o-fluor-p-[N-(7-chlor-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/p-[N-(7-brom-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina.

Dalšími konkrétními výhodnými chinazolinovými deriváty podle vynálezu jsou například následující chinazolinové deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli:

(2S)-2-/p-[N-(2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S) -2-/o-fluor-p-[N-(2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S) -2-/p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S) -2-/p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)másečná kyselina,

(2S)-2-/p-[N-(7-chlor-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)másečná kyselina,

(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(7-chlor-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)másečná kyselina,

(2S)-2-/p-[N-(7-brom-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)másečná kyselina.

I když tyto chinazolinové deriváty s (S)-konfigurací se mohou vyskytnout ve směsi s odpovídajícími deriváty s (R)-konfigurací, výhodnost přítomnosti většího množství derivátů s (S)-konfigurací byla uvedena výše.

Dalším konkrétním výhodným chinazolinovým derivátem podle vynálezu je například jeden z níže uvedených chinazolinových derivátů obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky upotřebitelná sůl:

(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)másečná kyselina,

(2S)-2-/5-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]-pyridin-2-karboxamido/-4-(tetrazol-5-yl)másečná kyselina.

V souladu s dalším aspektem popisuje vynález skupinu chinazolinových derivátů, vykazujících zlepšenou protinádorovou účinnost, které navíc mohou vykazovat zlepšený terapeutický index ve srovnání s aktivitami a terapeutickými indexy strukturně nejbližší příbuzných známých derivátů N-/p-[N-(4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-alkylamino]benzoyl/-L-glutamové kyseliny.

Tuto skupinu chinazolinových derivátů tvoří účelné sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R¹ představuje methylovou skupinu, chinazolinový kruh nese 7-methylový substituent,

R² znamená atom vodíku,

R³ představuje methylovou, ethylovou nebo 2-propynylovou skupinu a

Ar znamená 1,4-fenylenovou skupinu nebo 2-fluor-1,4-fenylenovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 1, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Alternativně mohou tuto skupinu chinazolinových derivátů tvořit sloučeniny obecného vzorce I, v němž

R^1 představuje methylovou skupinu, chinazolinový kruh nese 7-methylový substituent,

R^2 znamená atom vodíku,

R^3 představuje methylovou nebo 2-propinylovou skupinu a

Ar znamená 1,4-fenyleneovou skupinu, 2-fluor-1,4-fenyleneovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 1, nebo znamená pyridin-2,5-diylovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 2, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Zmíněnou skupinu chinazolinových derivátů s výhodou reprezentuje

2-/o-fluor-p- [N- (2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina a její farmaceuticky upotřebitelné soli.

Alternativně reprezentuje tuto skupinu chinazolinových derivátů

(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina a její farmaceuticky upotřebitelné soli.

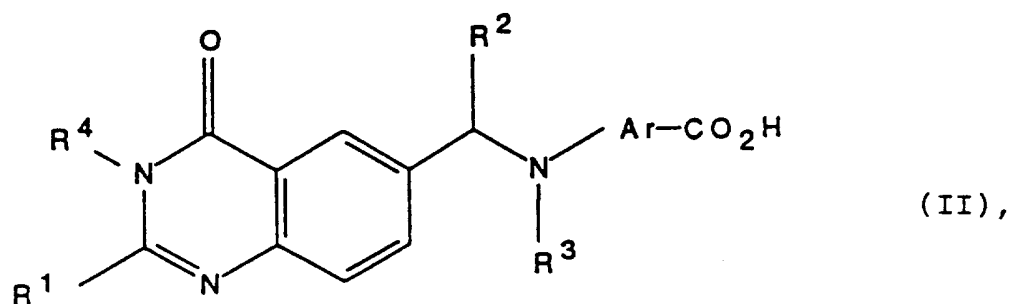
Dalším alternativním reprezentantem této skupiny chinazolinových derivátů je

(2S)- 2 -/5- [N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]pyridin-2-karboxamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina a její farmaceuticky upotřebitelné soli.

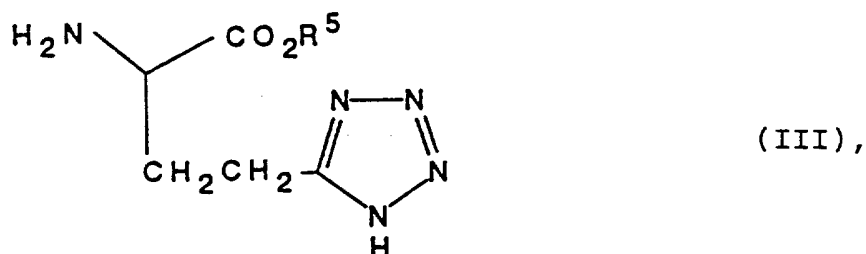
Terapeutický index chinazolinového derivátu podle vynálezu je možno stanovit například porovnáním dávky, vykazující na vhodném modelu in vivo za použití vhodného druhu pokusného zvířete, například myši, a vhodného nádoru, jako L5178Y TK+/- (Fischer a spol., Methods in Medical Research, 1964, 10, 247), výraznou protinádorovou účinností, s dávkou, která u pokusného zvířete vyvolá výrazný úbytek tělesné hmotnosti.

Sloučeniny podle vynálezu, tvořené chinazolinovými deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelnými solemi či estery, je možno připravit libovolným způsobem, o němž je známo, že jej lze použít k přípravě strukturně příbuzných sloučenin. Tyto postupy představují další předmět vynálezu a jsou ilustrovány následujícími reprezentativními příklady, v nichž, není-li uvedeno jinak, mají R^1 , R^2 , R^3 a Ar shora uvedený význam. Tam, kde to má smysl a účel, je možno funkční skupiny, které by interferovaly se žadáným postupem, chránit obvyklými chránicími skupinami. Příklady vhodných konvenčních chránicích skupin jsou uvedeny níže. Všechny tyto chránicí skupiny lze odštěpit běžnými metodami.

(a) Reakce kyseliny obecného vzorce II



ve kterém R^4 znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu, nebo jejího reaktivního derivátu, se sloučeninou obecného vzorce III



v němž R^5 představuje chránicí skupinu, jako alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a následující odštěpení chránicích skupin obvyklým způsobem.

Vhodným reaktivním derivátem kyseliny obecného vzorce II může být například acylhalogenid, jako acylchlorid, vyrobený reakcí kyseliny s chloridem anorganické kyseliny, například s thionylchloridem, dále smíšený anhydrid, například anhydrid, vzniklý reakcí kyseliny s chlorformiátem, jako s isobutyl-chlorformiátem, aktivovaný ester, například ester získaný reakcí kyseliny s fenolem, jako pentafluorfenolem, nebo alkoholem, jako 1-hydroxybenzotriazolem, dále azid kyseliny, například azid vzniklý reakcí kyseliny s azidem, jako difenylfosforylazidem, acylkyanid, například kyanid vzniklý reakcí kyseliny s kyanidem, jako diethylfosforylkyanidem, nebo produkt reakce kyseliny s karbodiimidem, jako dicyklohexylkarbodiimidem.

Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti vhodné báze, například uhličitanu, alkoxidu, hydroxidu nebo hydridu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, ethoxidu sodného, butoxidu draselného, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, natriumhydridu nebo kaliumhydridu, nebo organické aminové báze, jako je například pyridin, 2,6-lutidin, kolidin, 4-dimethylaminopyridin, triethylamin, morfolin nebo diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en. Rovněž s výhodou se reakce provádí ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle, například v tetrahydrofuranu, 1,2-dimethoxyethanu, N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, N-methylpyrrolidin-2-onu, dimethylsulfoxidu či acetonu, při teplotě pohybující se

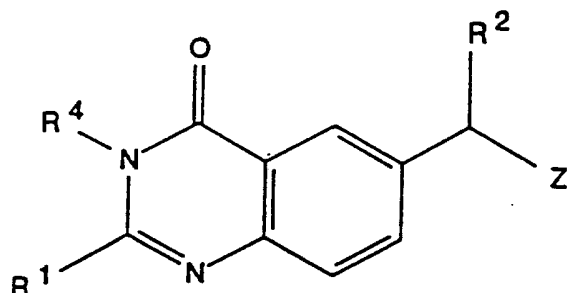
v rozmezí například od -78°C do 150°C , účelně při teplotě místnosti nebo v okolí této teploty.

Vhodnou chránicí skupinou ve významu symbolu R^4 je například pivaloyloxymethylová skupina, kterou lze odštěpit bážickou hydrolyzou, například za použití hydroxidu sodného nebo amoniaku ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako v methanolu či ethanolu.

Vhodnou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R^5 je například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová nebo terc.butylová. Zbytek ve významu symbolu R^5 je možno odštěpit například hydrolyzou, prováděnou účelně v přítomnosti vhodné báze, jako hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, například hydroxidu lithného, hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného. Alternativně, znamená-li R^5 například terc.butylovou skupinu, lze tuto skupinu odštěpit například působením vhodné anorganické kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo fosforečné, nebo působením vhodné organické kyseliny, jako kyseliny trifluoroctové.

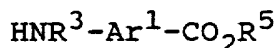
Vhodnou chránicí skupinou pro hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku je například acylová skupina, jako alkanoylová skupina, například skupina acetylová, aroylová skupina, například benzoylová skupina, nebo arylmethylová skupina, například skupina benzylová. Podmínky odštěpování shora uvedených chránicích skupin se nutně mění v závislosti na volbě příslušné chránicí skupiny. Tak například acylovou skupinu, jako alkanoylovou nebo aroylovou skupinu, je možno odštěpit například hydrolyzou vhodnou báží, jako hydroxidem alkalického kovu, například hydroxidem lithným nebo hydroxidem sodným. Alternativně je možno arylmethylovou skupinu, jako skupinu benzylovou, odštěpit například hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru, jako palladia na uhlí.

Výchozí látky obecných vzorců II a III je možno připravit standardními postupy organické chemie. Příklady přípravy těchto výchozích látek jsou popsány v níže uvedených ilustrativních příkladech provedení, jimiž se ovšem rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Další potřebné výchozí látky lze získat postupy, analogickými již popsaným postupům, nebo modifikacemi těchto postupů, jak je pro organického chemika běžné. Tak například výchozí látky obecného vzorce II je možno získat reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



(IV),

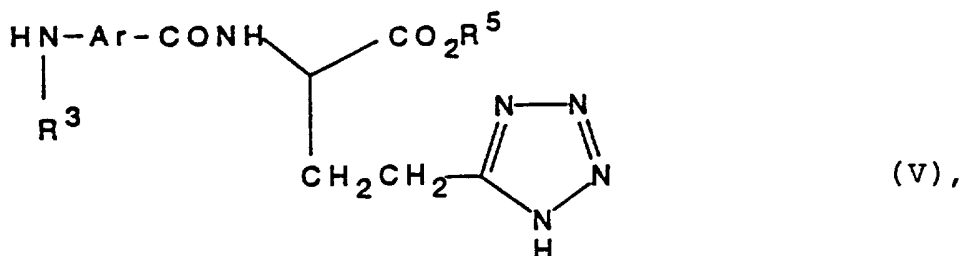
ve kterém Z představuje odštěpitelnou skupinu, s aminem obecného vzorce



ve kterém R^5 znamená shora definovanou chránicí skupinu, kterou je možno odštěpit za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny. Dále pak například výchozí materiál obecného vzorce III, v němž R^5 znamená atom vodíku a který na uhlíkovém atomu, nesoucím aminoskupinu a karboxylovou skupinu, má převážně (S)-konfiguraci, je známý (Tetrahedron, 1977, 33, 2299). Tento materiál je možno obvyklým způsobem esterifikovat za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, v němž R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku. Alternativně je možno zde popsanou sloučeninu, mající strukturu sloučeniny obecného vzorce III, kde R^5 znamená methylovou skupinu, kde však aminoskupina je chráněna benzyloxykarbonylovou skupinou, zbavit této chránicí skupiny, například hydrogenolýzou.

Vhodnou odštěpitelnou skupinou ve významu symbolu Z je například atom halogenu nebo sulfonyloxyskupina, například chlor, brom, methylsulfonyloxyskupina nebo 4-toluensulfonyloxyskupina.

(b) Reakce sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém R^4 znamená atom vodíku nebo shora definovanou chránicí skupinu a Z představuje shora definovanou odštěpitelnou skupinu, s aminem obecného vzorce V



ve kterém R^5 znamená shora definovanou chránicí skupinu, a následující obvyklé odštěpení chránicích skupin.

Tato reakce se s výhodou provádí v přítomnosti vhodné báze, jak je definována výše, ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle, jak je rovněž definováno výše, při teplotě, pohybující se v rozmezí například od 25 °C do 150 °C, účelně při teplotě 90 °C nebo v okolí této teploty.

Výchozí látky obecných vzorců IV a V je možno připravovat standardními postupy organické chemie. Příprava některých sloučenin obecného vzorce IV je popsána níže v příkladech provedení, které slouží k ilustraci vynálezu. Další potřebné výchozí látky lze získat postupy, analogickými postupům popsaným nebo modifikacemi těchto postupů, jak je pro organického chemika běžné.

Farmaceuticky upotřebitelnou sůl nové sloučeniny obecného vzorce I lze získat například reakcí této sloučeniny s vhodnou kyselinou nebo bází, za použití běžných postupů. Farmaceuticky upotřebitelný ester sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit například reakcí této sloučeniny s vhodným alkoholem s 1 až 6 atomy uhlíku, rovněž za použití běžného postupu. Opticky aktivní formu sloučeniny obecného vzorce I lze získat tak, že se některý z výše popsaných postupů provede za použití opticky aktivního výchozího materiálu, nebo že se racemická forma výsledné sloučeniny rozštěpí o sobě známým způsobem.

Jak již bylo řečeno výše, vykazují chinazolinové deriváty podle vynálezu protinádorovou účinnost. Tuto účinnost lze prokázat například za použití jednoho nebo několika níže popsaných postupů.

(a) Testem in vitro, při němž se zjišťuje schopnost testované sloučeniny inhibovat enzym thymidylát-synthasu. Thymidylát-synthasa se získá v částečně vyčištěném stavu z buněk myší leukémie L1210 a používá se podle postupů, které popsali Jackman a spol. (Cancer Res., 1986, 46, 2810 a Sikora a spol., Biochem. Pharmacol. 1988, 37, 4047).

(b) Testem, jímž se stanovuje schopnost testované sloučeniny inhibovat růst linie buněk leukémie L1210 v buněčné kultuře. Tento test je analogický testu, uvedenému v britském patentovém spisu č. 2065653B a popsali jej Jones a spol. v J. Med. Chem., 1985, 28, 1468.

(c) Testem, jímž se zjišťuje schopnost testované sloučeniny inhibovat růst linie buněk rakoviny prsu člověka MCF-7 v buněčné kultuře. Tento test je analogický testu, který popsali Lippman a spol. (Cancer Res., 1976, 36, 4595).

I když farmakologické vlastnosti chinazolinových derivátů podle vynálezu se mění v souvislosti s jejich strukturou, vykazují nicméně chinazoliny podle vynálezu v jednom nebo několika výše popsaných testech (a) až (c) obecně následující aktivity:

test (a) IC_{50} v rozmezí například 1 až 100 nM,
test (b) IC_{50} v rozmezí například 0,01 až 10 μ M,
test (c) IC_{50} v rozmezí například 0,01 až 10 μ M.

Zvláště výhodné chinazoliny podle vynálezu pak ve shora popsaných testech (a) až (c) obecně vykazují následující aktivity:

test (a) IC_{50} v rozmezí například 1 až 20 nM,
test (b) IC_{50} v rozmezí například 0,01 až 1 μ M,
test (c) IC_{50} v rozmezí například 0,01 až 1 μ M.

Tak například

(2S)-2-/p-[N-(2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina má v testu (a) IC_{50} zhruba 13 nM, v testu (b) IC_{50} zhruba 0,12 μ M a v testu (c) IC_{50} zhruba 0,04 μ M,

(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina má v testu (a) IC_{50} zhruba 2 nM, v testu (b) IC_{50} zhruba 0,07 μ M a v testu (c) IC_{50} zhruba 0,04 μ M, a

(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina má v testu (a) IC_{50} zhruba 1 nM, v testu (b) IC_{50} zhruba 0,02 μ M a v testu (c) IC_{50} zhruba 0,01 μ M.

Chinazolinové deriváty podle vynálezu a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli či estery je možno podávat teplokrevným živočichům, včetně člověka, ve formě farmaceutických prostředků, obsahujících chinazolinový derivát nebo jeho farmaceuticky upotřebitelnou sůl či ester v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

Tyto prostředky mohou mít formu vhodnou pro orální podání, například formu tablet, kapslí, vodných či olejových roztoků, suspenzí nebo emulzí, pro místní aplikaci, například formu krémů, mastí, gelů nebo vodných či olejových roztoků nebo suspenzí, pro nasální aplikaci, například formu šňupacích prášků, nasálních sprejů nebo nosních kapek, pro vaginální nebo rektální podání, například formu čípků, pro inhalační aplikaci, například formu jemně rozmělněných prášků nebo kapalných aerosolů, pro sublinguální nebo bukální podání, například formu tablet nebo kapslí, nebo zejména pro parenterální podání (včetně podání intravenózního, subkutánního, intramuskulárního, intravaskulárního nebo infuzního), například formu sterilních vodných či olejových roztoků, emulzí nebo suspenzí. Obecně je možno shora zmíněné prostředky připravovat obvyklým způsobem za použití běžných nosných a pomocných látek.

Tyto prostředky mohou, kromě chinazolinového derivátu podle vynálezu, obsahovat jednu nebo několik protinádorově účinných látek, jako například mitotických inhibitorů, jako je vinblastin, alkylačních činidel, jako jsou například cis-platin, carboplatin a cyklofosfamid, jiných antimetabolitů, jako jsou například 5-fluorouracil, cytosin-arabinosid a hydroxymocovina, interkalačních antibiotik, jako jsou například adriamycin a bleomycin, enzymů, jako je například asparagináza, inhibitorů topoisomérázy, jako je například etoposid, a modifikátorů biologické odpovědi, jako je například interferon.

Chinazoliny podle vynálezu se teplokrevným živočichům normálně podávají v jednotkové dávce, pohybující se v rozmezí od 50 do 5000 mg na čtvereční metr plochy těla živočicha, tj. v dávce cca 1 až 100 mg/kg, čímž se normálně docílí terapeuticky účinné dávky. Jednotková dávkovací forma, jako tableta nebo kapsle, obvykle obsahuje 1 až 250 mg účinné látky. S výhodou se používá denní dávka, pohybující se v rozmezí od 1 do 50 mg/kg, zejména od 1 do 15 mg/kg. Denní dávka se pochopitelně bude nutně měnit v závislosti na ošetřovaném pacientovi, na způsobu podání a na závažnosti léčené choroby. Optimální dávkování tedy vždy stanoví lékař, v jehož ošetřování se pacient nachází.

Vynález rovněž zahrnuje chinazolinové deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli a estery pro použití k léčbě lidí a zvířat.

Dále vynález zahrnuje způsob vyvolání protinádorového účinku u teplokrevného živočicha, jako u člověka, potřebujícího takového ošetření, který spočívá v aplikaci účinného množství chinazolinového derivátu podle vynálezu nebo jeho farmaceuticky upotřebitelné soli nebo esteru zmíněnému živočichovi.

Vynález také zahrnuje použití chinazolinových derivátů podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky upotřebitelných solí či esterů k výrobě nových léčiv, používaných k vyvolávání protinádorového účinku u teplokrevných živočichů, jako u člověka.

Očekává se, že chinazoliny podle vynálezu budou vykazovat široké spektrum protinádorové účinnosti. CB3717 vykazuje slibnou účinnost proti rakovině prsu, vaječníků a jater člověka a v souladu s tím lze očekávat, že chinazoliny podle vynálezu budou účinné proti těmto nádorům. Kromě toho se očekává, že chinazoliny podle vynálezu budou vykazovat protinádorovou účinnost proti řadě leukemií, lymfoidních malignancí a proti pevným nádorům, jako jsou karcinomy a sarkomy. Tyto nádory potřebují thymidin-monofosfát jako jeden ze základních nukleotidů pro syntézu buněčné DNA. Lze očekávat, že v přítomnosti účinného množství inhibitoru thymidylát-synthasy, tedy v přítomnosti účinného množství chinazolinového derivátu podle vynálezu, bude docházet k inhibici růstu nádoru.

Jak již bylo uvedeno výše, jsou chinazolinové deriváty podle vynálezu a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli a estery rovněž cenné při léčbě například alergických onemocnění, jako lupénky, nebo zánětlivých onemocnění jako revmatoidní artritidy. Při použití chinazolinových derivátů podle vynálezu k tomuto účelu se tyto sloučeniny budou normálně podávat v dávce, pohybující se od 500 do 50000 mg na čtvereční metr plochy těla živočicha. Při léčbě alergických stavů, jako lupénky, se obecně dává přednost místní aplikaci chinazolinových derivátů podle vynálezu. Při této místní aplikaci tedy bude například používána denní dávka, pohybující se v rozmezí od 1 do 150 mg/kg, s výhodou od 1 do 80 mg/kg.

Vynález blíže ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech, pokud není uvedeno jinak, se

- (i) odpařování provádějí na rotační odparce ve vakuu a veškerá zpracování se provádějí po odfiltrování pevných podílů,
- (ii) operace provádějí při laboratorní teplotě, tj. v rozmezí od 18 do 20 °C, a v atmosféře inertního plynu, jako argonu,
- (iii) sloupcové chromatografie (velmi rychlou metodou) a středotlaké kapalinové chromatografie se provádějí na silikagelu Merck Kieselgel silica (Art. 9385), nebo na silikagelu s reverzní fází Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) (výrobky firmy E. Merck, Darmstadt, SRN),

- (iv) výtěžky se uvádějí pouze pro ilustrační účely a nepředstavují maximálně dosažitelné výtěžky,
- (v) výsledné produkty obecného vzorce I mají uspokojivé mikroanalýzy a jejich struktury byly potvrzeny nukleární magnetickou rezonanční spektroskopií (NMR) a hmotovou spektroskopií [protonová magnetická rezonanční spektra byla měřena na spektrometru Jeol FX 90Q nebo Bruker AM200, pracujícím při frekvenci 200 MHz; chemické posuny se uvádějí v ppm oproti tetramethylsilanu jako vnitřnímu standardu (hodnoty delta), přičemž tvary signálů se popisují následujícími obvyklými symboly:

s = singlet
 d = dublet
 dd = dublet dubletů
 t = triplet
 m = multiplet,

hmotová spektra byla měřena na spektrometru VG Analytical MS9 za použití xenonu metodou FAB (fast-atom bombardment), přičemž se uvádějí údaje buď pozitivního iontu, nebo negativního iontu, tak jak je to pro ten který případ vhodné],

- (vi) meziprodukty se obecně necharakterizují úplně a jejich čistota se zjišťuje chromatografií na tenké vrstvě, infračervenou spektroskopií (IČ) nebo NMR,
- (vii) teploty tání nejsou korigovány a měří se za použití automatického přístroje pro stanovení teplot tání Mettler SP62 na Kofflerově bloku nebo v olejové lázni,
- (viii) chirální čistota výsledných produktů obecného vzorce I a meziproduktů, jako meziproduktů obecného vzorce III, se zjišťuje za použití NMR a chromatografické analýzy.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Směs 2,5 g pentafluorfenyl-o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoátu, 0,32 g methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrátu, 0,05 g N-hydroxybenzotriazolu a 100 ml dimethylformamidu se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a methanolu (19 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se pryskyřičnatý materiál, který po tritraci s diethyletherem poskytne 1,92 g (výtěžek 79 %) pevného methyl-(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)butyrátu.

Směs takto získaného produktu, 20 ml 2N hydroxidu sodného a 5 ml methanolu se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Výsledná směs se zahustí odpařením methanolu a vodný zbytek se přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové okyslí na pH 4. Vyloučená

sraženina se oddělí a po promytí vodou se vysuší. Získá se 1,21 g (79 %) (2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselné kyseliny o teplotě tání 232 až 240 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 2,12 - 2,21 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 6,62 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 12,03 (s, 1H).

Hmotové spektrum (FAB, pozitivní iont): m/e (P+1) 533.

Elementární analýza: pro $C_{26}H_{25}FN_8O_4 \cdot 0,9 NaCl$

vypočteno: 53,4 % C, 4,3 % H, 19,2 % N;

nalezeno: 53,1 % C, 4,4 % H, 19,5 % N.

Methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl) butyrát, používaný v tomto příkladu, byl obohacen formou, mající na uhlíkovém atomu, nesoucím methoxykarbonylovou skupinu, (S)-konfiguraci, a to do té míry, že podle chromatografické analýzy byl poměr (S) : (R) roven 7 : 3. Tento poměr isomerů zůstává zachován i v produktu, připraveném podle příkladu 1.

Pentafluorfenyl-o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá následujícím způsobem.

Směs 0,882 g terc.butyl-o-fluor-p-(prop-2-ynyl)aminobenzoátu [připraven ve výtěžku 56 % reakcí terc.butyl-p-amino-o-fluorbenzoátu (viz zveřejněná evropská patentová přihláška č. 0373891, příklad 3) s propargylbromidem], 0,9 g 6-brommethyl-2,7-dimethyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (viz příklad 13 zveřejněné evropské patentové přihlášky č. 0459730), 0,691 g uhličitanu draselného, 0,005 g 18-crown-6 a 20 ml N-methylpyrrolidin-2-onu se 6 hodin zahřívá za míchání na 90 °C. Výsledná směs se odpaří a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsí methylenchloridu a ethylacetátu se vzrůstající polaritou jako elučního činidla. Získá se 0,9 g terc.butyl-o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoátu.

Směs takto získaného produktu a 20 ml trifluoroctové kyseliny se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Po odpaření se odparek trituruje s diethyletherem, čímž se získá 0,64 g pevné o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoové kyseliny.

Elementární analýza: pro $C_{27}H_{28}FN_3O_5 \cdot 0,1 CF_3CO_2H$

vypočteno: 64,7 % C, 5,6 % H, 8,3 % N;

nalezeno: 64,7 % C, 5,5 % H, 8,2 % N.

K suspenzi 23,8 g o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl) 3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)- N-(prop-2-ynyl) amino]benzoové kyseliny a 26,6 g pentafluorfenolu ve 200 ml dimethylformamidu se přidá 14,9 g dicyklohexylkarbodiimidu a směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi stejných objemových dílů hexanu a ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 11 g potřebného výchozího materiálu o teplotě tání 163 až 165 °C.

Methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrát [v němž poměr forem (S) : (R) je 7 : 3], používaný jako výchozí materiál, se připraví následovně.

K míchané směsi 100 g N-benzyloxykarbonyl-L-glutaminu a 1200 ml methanolu se přidá 1 g sulfurylchloridu, výsledná směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se odpaří. Získá se 105 g methylesteru N-benzyloxykarbonyl-L-glutaminu.

K míchané směsi shora připraveného produktu a 200 ml pyridinu se po částech přidává 85,8 g p-tosylchloridu takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 35 °C. Výsledná směs se pak ještě 90 minut zahřívá na 65 °C, načež se zahustí odpařením pyridinu a zbytek se roztrepe mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje 2N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi stejných objemových dílů hexanu a ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 81 g methyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-4-kyanbutyrátu.

Směs shora připraveného produktu, 22,2 g natriumazidu, 18,3 g chloridu amonného a 400 ml dimethylformamidu se 24 hodiny zahřívá na parní lázni. Směs se zahustí, k zbytku se přidá 55 ml vody, výsledná směs se přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové okyslí na pH 1 a extrahuje se ethylacetátem. Organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a odparek se trituruje s diethyletherem. Získá se 36 g methyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-4-(tetrazol-5-yl)butyrátu, v němž je poměr forem (S) : (R) roven 7 : 3.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 1,95 - 2,35 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 7,36 (s, 5H), 7,88 (d, 1H), 13,0 (s, 1H).

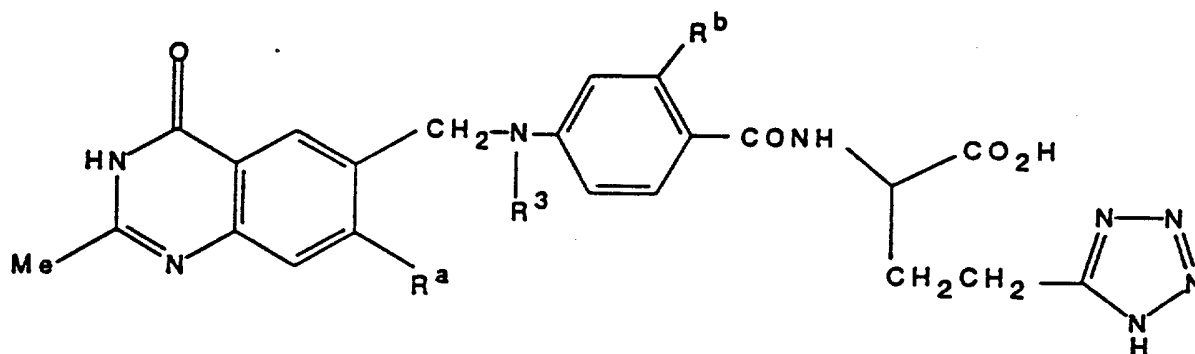
Směs, sestávající ze 17,1 g shora připraveného produktu, 2,2 g 10% palladia na uhlí jako katalyzátoru a 300 ml ethanolu se ve vodíkové atmosféře 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Výsledná směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se trituruje s diethyletherem. Získá se 11,75 g methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrátu, v němž je poměr forem (S) : (R) roven 7 : 3. Produkt taje při 177 až 182 °C.

Příklad 2

Postup, popsáný v příkladu 1, se opakuje s tím, že s (2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrátem se nechá reagovat vždy příslušný pentafluorfenyl-benzoát. Získají se sloučeniny, shrnuté do

následující tabulky I, jejichž struktury byly potvrzeny protonovou magnetickou rezonanční spektroskopií, hmotovou spektroskopií a elementární analýzou. Pokud není uvedeno jinak, používá se (2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrát, obohacený formou, mající (S)-konfiguraci do té míry, že poměr forem (S) : (R) je roven 7 : 3.

Tabulka I



sloučenina č.	R ³	R ^a	R ^b	teplota tání (°C)
1 ^a	2-propinyl	H	H	203-209
2 ^b	2-propinyl	H	F	232-235
3 ^c	methyl	H	H	olej
4 ^d	methyl	H	F	olej
5 ^e	methyl	methyl	H	235-250
6 ^f	methyl	methyl	F	244-250
7 ^g	2-propinyl	methyl	H	213-222
8 ^h	2-propinyl	F	H	olej
9 ⁱ	methyl	Cl	H	olej
10 ^j	2-propinyl	Cl	H	205-208
11 ^k	2-propinyl	Cl	F	206 (rozklad)
12 ^l	methyl	Br	F	233 (rozklad)
13 ^m	2-propinyl	Br	H	nad 306 (rozklad)
14 ⁿ	2-propinyl	Br	F	217 (rozklad)

Poznámky:

a) Z elementární analýzy vyplývá, že produkt obsahuje 1 ekvivalent vody a 0,5 ekvivalentu chloridu sodného.

Pentafluorfenyl-p-[N-(2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá reakcí p-[N-(2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-

-(prop-2-ynyl)amino]benzoové kyseliny (viz příklad 1 zveřejněné evropské patentové přihlášky č. 0459730) a pentafluorfenolu analogickým postupem, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se týká přípravy výchozích látek.

Methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrát, používaný při výrobě tohoto produktu, se získá ve formě prakticky prosté (R)-isomeru postupem, který popsali Tran a spol. v Tetrahedron, 1977, 33, 2299.

b) Z elementární analýzy vyplývá, že produkt obsahuje 0,5 ekvivalentu vody a 0,5 ekvivalentu chloridu sodného.

Pentafluorfenyl-o-fluor-p-[N-(2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá reakcí o-fluor-p-[N-(2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoové kyseliny (viz příklad 13 zveřejněné evropské patentové přihlášky č. 0459730) a pentafluorfenolu za použití analogického postupu, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se zabývá přípravou výchozích látek.

c) NMR spektrum produktu, měřené v perdeuterodimethylsulfoxidu, obsahuje následující charakteristické signály: 2,21 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 3,13 (s, 3H), 4,4 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,5 - 7,65 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,3 (d, 1H).

Pentafluorfenyl-p-[N-(2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá z 6-brommethyl-2-methyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (viz příklad 1 zveřejněné evropské patentové přihlášky č. 0239362) a terc.butyl-p-methylaminobenzoátu (přípraven reakcí terc.butyl-p-aminobenzoátu s methyljodidem) za použití analogického postupu, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se zabývá přípravou výchozích látek.

d) NMR spektrum produktu, měřené v perdeuterodimethylsulfoxidu, obsahuje následující charakteristické signály: 2,0 - 2,25 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,9 - 3,0 (t, 2H), 3,1 (s, 3H), 4,35 - 4,5 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 6,7 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,9 (m, 2H), 12,08 (s, 1H).

Pentafluorfenyl-o-fluor-p-[N-(2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá z 6-brommethyl-2-methyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc.butyl-o-fluor-p-methylaminobenzoátu (přípraven reakcí terc.butyl-p-amino-o-fluorbenzoátu s methyljodidem) za použití analogického postupu, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se zabývá přípravou výchozích látek.

Methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrát, používaný při výrobě tohoto produktu, se získá ve formě v podstatě prosté (R)-isomeru postupem, který popsali Tran a spol. v Tetrahedron, 1977, 3, 2299.

e) Podle elementární analýzy obsahuje produkt 1,2 ekvivalentu vody.

Pentafluorfenyl- p -[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá z 6-brommethyl-2,7-dimethyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc. butyl-p-methylaminobenzoátu za použití analogického postupu, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se zabývá přípravou výchozích látek.

f) Podle elementární analýzy obsahuje produkt 0,5 ekvivalentu vody a 0,45 ekvivalentu chloridu sodného.

Pentafluorfenyl-o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá z 6-brommethyl-2,76-dimethyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc.butyl-o-fluor-p-methylaminobenzoátu za použití analogického postupu, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se zabývá přípravou výchozích látek.

g) Podle elementární analýzy obsahuje produkt 1 ekvivalent vody.

Pentafluorfenyl -p- [N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino] benzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá reakcí p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoové kyseliny (viz příklad 13 zveřejněné evropské patentové přihlášky č. 0459730) a pentafluorfenolu za použití analogického postupu, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se zabývá přípravou výchozích látek.

h) NMR spektrum produktu, měřené v perdeuterodimethylsulfoxidu, obsahuje následující charakteristické signály: 2,2 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,15 (s, 1H), 4,28 - 4,45 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,47 (m, 1H).

Pentafluorfenyl-p-[N-(7-fluor-2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino] benzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá reakcí p - [N-(7-fluor-2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoové kyseliny (viz příklad 36 zveřejněné evropské patentové přihlášky č. 0373891) a pentafluorfenolu za použití analogického postupu, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se zabývá přípravou výchozích látek.

i) NMR spektrum produktu, měřené v perdeuterodimethylsulfoxidu, obsahuje následující charakteristické signály: 2,2 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,18 (s, 3H), 4,4 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,72 (d, 2H), 7,72 (q, 4H), 8,36 (d, 1H).

Pentafluorfenyl-p-[N-(7-chlor-2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá z 6-brommethyl-7-chlor-

-2-methyl-3 - (pivaloyloxymethyl)- 3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc.butyl-p-methylaminobenzoátu za použití analogického postupu, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se zabývá přípravou výchozích látek.

6-brommethyl-7-chlor-2-methyl-3-(pivaloyloxymethyl)- 3,4-dihydrochinazolin-4-on, používaný bezprostředně výše, se připraví ze 7-chlor-2,6-dimethyl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (viz příklad č. 2 zveřejněné evropské patentové přihlášky č. 0284388) následujícím postupem.

K míchané suspenzi natriumhydridu (2,9 g, 60% (hmotnost/hmotnost disperze v minerálním oleji, promytá hexanem k odstranění minerálního oleje) ve 200 ml dimethylsulfoxidu, ochlazené na 20 °C, se po částech přidá 17 g 7-chlor-2,6-dimethyl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se k ní po částech přidá 23,7 ml chlormethyl-pivalátu, reakční směs se 15 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se vylíje do 150 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 70 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek poskytne po trituraci s diethyletherem 17 g pevného 7-chlor-2,6-dimethyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu.

Směs takto získaného produktu, 9,8 g N-bromsukcinimidu, 0,1 g benzoylperoxidu a 400 ml tetrachlormethanu se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se a filtrát se zahustí na objem 200 ml. Směs se nechá 16 hodin stát při teplotě místnosti, načež se vyloučená sraženina izoluje. Získá se 15 g žádaného výchozího materiálu ve formě pevné látky o teplotě tání 160 až 164 °C.

NMR (deuterochloroform): 1,22 (s, 9H), 2,66 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,09 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,31 (s, 1H).

j) Podle elementární analýzy produkt obsahuje 1 ekvivalent vody a 0,5 ekvivalentu chloridu sodného.

Pentafluorfenyl-p-[N-(7-chlor-2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxy-methyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino] benzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá z 6-brommethyl-7-chlor-2-methyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc.butyl-p-(prop-2-ynyl)aminobenzoátu (připraven reakcí terc.butyl-p-aminobenzoátu s propargylbromidem) za použití analogického postupu, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se zabývá přípravou výchozích látek.

k) Podle elementární analýzy produkt obsahuje 1 ekvivalent vody, 0,25 ekvivalentu diethyletheru a 1,5 ekvivalentu chloridu sodného.

Pentafluorfenyl-p-[N-(7-chlor-2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxy-methyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]-o-fluorbenzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá z 6-brommethyl-7-chlor-2-methyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc.butyl-o-fluor-p-(prop-2-ynyl)aminobenzoátu za použití analogického postupu, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se zabývá přípravou výchozích látek.

l) Podle elementární analýzy produkt obsahuje 1,5 ekvivalentu vody a 1 ekvivalent chloridu sodného.

Pentafluorfenyl-p-[N-(7-brom-2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxy-methyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-o-fluorbenzoát používaný jako výchozí materiál se získá ze 7-brom-6-brommethyl-2-methyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (viz příklad 23 zveřejněné evropské patentové přihlášky č. 0459730) a terc.butyl-o-fluor-p-methylaminobenzoátu za použití analogického postupu, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se zabývá přípravou výchozích látek.

m) Podle elementární analýzy obsahuje produkt 1 ekvivalent vody a 0,6 ekvivalentu chloridu sodného.

NMR spektrum produktu, měřené v perdeuterodimethylsulfoxidu, obsahuje následující charakteristické signály: 2,2 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,2 (s, 1H), 4,4 (široký s, 3H), 4,7 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 7,72 - 7,8 (q, 4H), 8,46 (d, 1H), 12,28 (s, 1H).

Pentafluorfenyl-p-[N-(7-brom-2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxy-methyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoát, používaný jako výchozí materiál, je popsán v příkladu 23 zveřejněné evropské patentové přihlášky č. 0459730.

n) Podle elementární analýzy obsahuje produkt 2 ekvivalenty vody a 3 ekvivalenty chloridu sodného.

Pentafluorfenyl-p-[N-(7-brom-2-methyl-4-oxo-3-(pivaloyloxy-methyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]-o-fluorbenzoát, používaný jako výchozí materiál, se získá ze 7-brom-6-brommethyl-2-methyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc.butyl-o-fluor-p-(prop-2-ynyl)aminobenzoátu za použití analogického postupu, jaký je popsán v té části příkladu 1, která se zabývá přípravou výchozích látek.

Příklad 3

Za použití analogického postupu jako v příkladu 1 se pentafluorfenyl-o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoát nechá reagovat s methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrátem a takto získaný methyl-butyrát poskytne po hydrolýze a po vysušení azeotropickým oddestilováním vody ze směsi s toluenem ve výtěžku 76 % (2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4 -(tetrazol-5-yl)máselnou kyselinu.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 2,06 - 2,28 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 3,21 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,65 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 12,06 (s, 1H).

Hmotové spektrum (FAB, pozitivní iont): m/e (P+1) 533.

Elementární analýza: pro $C_{26}H_{25}FN_8O_4 \cdot 0,14 Na^+ \cdot 0,045 Cl^- \cdot 0,04 CH_3C_6H_5$

vypočteno: 57,6 % C, 4,8 % H, 20,4 % N;

nalezeno: 57,8 % C, 4,8 % H, 20,3 % N.

V tomto příkladu byl methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrát obohacen isomerem s (S)-konfigurací do té míry, že poměr (S) : (R) byl 99 : 1 nebo vyšší (podle chromatografické analýzy). Tento poměr isomerů byl uchován v produktu z příkladu 3.

Methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrát (v němž poměr (S) : (R) je 99 : 1 nebo vyšší), používaný jako výchozí materiál, se připraví následovně.

K míchanému roztoku 44,5 g trifenylfosfinu v 1 litru tetrachlormethanu se přikape roztok 25 g methylesteru N-benzyloxykarbonyl-L-glutaminu v 500 ml tetrahydrofuranu. Směs se 2 hodiny zahřívá na 50 °C a pak se odpaří. Olejovitý zbytek se trituruje s ethylacetátem, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi stejných dílů hexanu a ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 19,38 g (83 %) methyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-4-kyanbutyrátu.

Směs 10 g methyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-4-kyanbutyrátu, 12 g tri-n-butylcínazidu (připraven podle postupu popsáno v Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1963, 81, 286) a 60 ml tetrahydrofuranu se 40 hodin zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří, hnědý olejovitý odparek se trituruje s diethyletherem, nasyceným plynným chlorovodíkem, vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje se diethyletherem. Získá se 2,23 g (32 %) methyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-4-(tetrazol-5-yl)butyrátu.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 1,95 - 2,35 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 7,36 (s, 5H), 7,88 (d, 1H), 13,0 (s, 1H).

Analogickým postupem jako v posledním odstavci příkladu 1 se směs, obsahující shora připravený produkt, hydrogenuje, čímž se ve výtěžku 88 % získá methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrát.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 1,82 - 2,26 (m, 2H), 2,86 - 2,94 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,7 - 3,85 (m, 1H), 5,28 (šíroký s, 2H).

Příklad 4

K směsi 0,135 g 5-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]pyridin-2-karboxylové kyseliny, 0,113 g N-methylmorfolinu a 10 ml dimethylformamidu se přidá 0,18 g diethylfosforylkyanidu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá roztok směsi 0,14 g methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrátu a 0,113 g N-methylmorfolinu v 5 ml dimethylformamidu. Výsledná směs se 64 hodiny

míchá při teplotě místnosti, pak se odpaří a odparek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá 0,16 g methyl-(2S)-2-/5-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]pyridin-2-karboxamido/-4-(tetrazol-5-yl)butyrátu.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 2,31 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 7,20 - 7,31 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 - 7,90 (d, 1H), 8,13 - 8,20 (d, 1H), 8,65 - 8,77 (d, 1H), 12,1 (široký s, 1H).

Směs materiálu, získaného shora popsáním způsobem, a 3 ml 2N roztoku hydroxidu sodného se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové okyslí na pH 4, vyloučená sraženina se izoluje, postupně se promyje vodou, acetonem a diethyletherem a vysuší se. Získá se 0,124 g (2S)-2-/5-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]pyridin-2-karboxamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselné kyseliny.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 2,30 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,82 - 2,89 (t, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,41 - 4,60 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 7,2 - 7,31 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,8 - 7,9 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,32 - 8,61 (d, 1H).

Hmotové spektrum (FAB, pozitivní iont): m/e (P+1) 515.

Elementární analýza pro: $C_{25}H_{25}N_9O_4 \cdot 1,5 NaCl \cdot 1,25 H_2O$

vypočteno: 48,0 % C, 4,4 % H, 20,15 % N;

nalezeno: 48,0 % C, 4,3 % H, 19,8 % N.

V tomto příkladu byl methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrát obohacen isomerem s (S)-konfigurací do té míry, že poměr (S) : (R) byl 99 : 1 nebo vyšší (podle chromatografické analýzy). Tento poměr isomerů byl uchován v produktu z příkladu 4.

5-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]pyridin-2-karboxylová kyselina, používaná jako výchozí materiál, se připraví následujícím způsobem.

Směs 1,11 g 6-brommethyl-2,7-dimethyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu, 0,61 g methyl-5-[N-(prop-2-ynyl)amino]pyridin-2-karboxylátu [získán v kvantitativním výtěžku jednoodhodinovým působením trifluoroctové kyseliny při teplotě 0 °C na methyl-5-[N-(terc.butoxykarbonyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]pyridin-2-karboxylát (J. Med. Chem., 1991, 1594)], 0,62 g 2,6-lutidinu, 0,005 g jodidu sodného a 20 ml dimethylacetamidu se 7 hodin míchá za zahřevu na 95 °C. Výsledná směs se odpaří a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a 2N roztok kyseliny chlorovodíkové. Přidáním 2N roztoku hydroxidu sodného se kyselost vodné vrstvy sníží na pH 4 a roztok se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 0,262 g methyl-5-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]

pyridin-2-karboxylátu ve formě pryskyřice.

Směs takto získaného esteru, 20 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a 10 ml methanolu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Většina methanolu se odpaří a zbylý vodný roztok se přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové okyslí na pH 6. Vyloučená sraženina se izoluje, postupně se promyje vodou a diethyletherem a vysuší se. Získá se 0,143 g 5-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]pyridin-2-karboxylové kyseliny.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 2,30 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,28 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,12 - 7,25 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,82 - 7,91 (d, 1H), 8,17 - 8,22 (d, 1H).

Příklad 5

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se pentafluorfenyl-p-/N-[1-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-yl)ethyl]-N-(prop-2-ynyl)amino/benzoát nechá reagovat s methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrátem a vzniklý methyl-butyrát se podrobí hydrolýze. Ve výtěžku 25 % se získá 2-/p-/N-[1-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-yl)ethyl]-N-(prop-2-ynyl)amino/benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina o teplotě tání 207 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 1,5 (d, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,9 (s, 1H), 3,0 (t, 2H), 3,7 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 4,4 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (d, 1H).

Elementární analýza: pro $C_{27}H_{28}N_8O_4 \cdot 1 H_2O \cdot 0,25 NaCl$

vypočteno: 57,7 % C, 5,3 % H, 19,9 % N;

nalezeno: 57,9 % C, 5,2 % H, 19,5 % N.

V tomto příkladu byl methyl-(2S)-2-amino-4-(tetrazol-5-yl)butyrát obohacen isomerem s (S)-konfigurací do té míry, že poměr (S) : (R) byl 7 : 3. Tento poměr isomerů byl uchován v produktu z příkladu 5.

Pentafluorfenyl-p-/N-[1-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-yl)ethyl]-N-(prop-2-ynyl)amino/benzoát, používaný jako výchozí materiál, se připraví následujícím způsobem.

K míchanému roztoku 4'-ethyl-3'-methylacetanilidu ve 100 ml kyseliny octové, zahřátému na 45 °C, se přikape 9,4 g bromu. Směs se 30 minut míchá při teplotě 45 °C, pak se odpaří a odparek se roztřepe mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se promyje vodou a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 5 : 1 (objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 13,2 g 2'-brom-4'-ethyl-5'-methylacetanilidu o teplotě tání 92 °C.

Směs takto připravené sloučeniny, 6,8 g kyanidu mědného a 100 ml N-methylpyrrolidin-2-onu se 1 hodinu zahřívá za míchání na 120 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, vylije se do směsi 300 ml vodného roztoku hydroxidu amonného (0,88 g/ml) a 600 ml ledu a 10 minut se míchá. Vyloučená sraženina se izoluje a postupně se promyje vodou a ethylacetátem. Organické promývací kapaliny se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 8 g 2'-kyan-4'-ethyl-5'-methylacetanilidu o teplotě tání 121 °C.

Směs shora připraveného materiálu, 150 ml 30% peroxidu vodíku, 2,33 g hydroxidu sodného a 23 ml vody se 2 hodiny zahřívá za míchání na 55 °C. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti, odpaří se, k odparku se přidá 200 ml vody a roztok se přidáním zředěné vodné kyseliny chlorovodíkové okyselí na pH 4. Vyloučená sraženina se izoluje a po promytí vodou se vysuší. Získá se 6,7 g 6-ethyl-2,7-dimethyl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu, tajícího za rozkladu při 288 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 1,2 (t, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,7 (q, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 11,95 (široký s, 1H).

Roztok shora připraveného materiálu v 50 ml dimethylsulfoxidu se za míchání přidá k směsi natriumhydridu (1,5 g, 80% disperze v minerálním oleji, z níž byl olej vymyt hexanem) a 50 ml dimethylsulfoxidu. Směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 9,7 g chlormethyl-pivalátu, v míchání při teplotě místnosti se pokračuje ještě 20 hodin, načež se reakční směs roztřepe mezi ethylacetát a vodu s ledem. Organická fáze se promyje vodou a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu se zvyšující se polaritou jako elučního činidla. Získá se 4,2 g 6-ethyl-2,7-dimethyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu o teplotě tání 104 °C.

Směs 3,2 g takto získaného produktu, 1,9 g N-bromsukcinimidu, 0,01 g benzoylperoxidu a 300 ml tetrachlormethanu se za míchání 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se, filtrát se odpaří a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu s postupně vzrůstající polaritou jako elučního činidla. Získá se 3,35 g 6-(1-bromethyl)-2,7-dimethyl-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu o teplotě tání 132 °C.

NMR (deuteriochloroform): 1,25 (s, 9H), 2,2 (d, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,4 (q, 1H), 6,1 (q, 2H), 7,43 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

Směs takto získaného produktu, 4,8 g terc.butyl-p-amino-benzoátu, 3,3 g uhličitanu vápenatého a 80 ml N,N-dimethylacetamidu se za míchání 3 hodiny zahřívá na 110 °C. Reakční směs se odpaří a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu s postupně vzrůstající polaritou jako elučního činidla. Získá se 2,75 g terc. butyl- p -/N- [1-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxy-

methyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-yl)ethyl]amino/benzoátu o teplotě tání 220 °C.

Směs 1,5 g shora připraveného materiálu, 3,3 ml 80% toluenového roztoku propargylbromidu, 1,5 g uhličitanu vápenatého a 50 ml N,N-dimethylacetamidu se 8 hodin zahřívá za míchání na 110 °C. Reakční směs se odpaří a odparek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi stejných objemových dílů hexanu a ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 0,78 g pryskyřičnatého terc.butyl-p-/N-[1-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-yl)ethyl]-N-(prop-2-ynyl)amino/benzoátu.

NMR (deuteriochloroform): 1,23 (s, 9H), 1,57 (s, 9H), 1,72 (d, 3H), 2,0 (t, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,1 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,3 (s, 1H).

Směs takto získaného produktu a 20 ml kyseliny trifluoroctové se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří, k odparku se přidá 100 ml diethyletheru a vyloučená sraženina se izoluje. Získá se 0,73 g soli p-/N-[1-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-yl)ethyl]-N-(prop-2-ynyl)amino/benzoové kyseliny s kyselinou trifluoroctovou, o teplotě tání 217 °C.

Směs takto získaného produktu, 0,64 g pentafluorfenolu, 0,717 g dicyklohexylkarbodiimidu a 120 ml ethylacetátu se 20 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu (3 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 0,68 g pentafluorfenyl-p-/N-[1-(2,7-dimethyl-4-oxo-3-(pivaloyloxymethyl)-3,4-dihydrochinazolin-6-yl)ethyl]-N-(prop-2-ynyl)amino/benzoátu o teplotě tání 112 °C.

Příklad 6

Následující předpisy ilustrují reprezentativní lékové formy, obsahující jako účinnou látku sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl (dále označováno jako "Sloučenina X"), určené k terapeutické nebo profylaktické aplikaci v humánní medicíně.

(a) Tableta

složka	mg/tableta
Sloučenina X	100
Laktóza	182,75
Natrium-kroskarmelóza	12,0
Kukuřičný škrob	
(5% hmotnost/objem pasta)	2,25
Stearát hořečnatý	3,0

(b) Tableta II

složka	mg/tableta
Sloučenina X	50
Laktóza	223,75
Natrium-kroskarmelóza	6,0
Kukuřičný škrob	15,0
Polyvinylpyrrolidon (5% hmotnost/objem pasta)	2,25
Stearát hořečnatý	3,0

(c) Tableta III

složka	mg/tableta
Sloučenina X	1,0
Laktóza	93,25
Natrium-kroskarmelóza	4,0
Kukuřičný škrob (5% hmotnost/objem pasta)	0,75
Stearát hořečnatý	1,0

(d) Kapsle

složka	mg/kapsle
Sloučenina X	10
Laktóza	488,5
Stearát hořečnatý	1,5

(e) Injekční preparát I (50 mg/ml)

Sloučenina X	5,0 % (h/o)
1M roztok hydroxidu sodného	15,0 % (o/o)
0,1M kyselina chlorovodíková (k úpravě pH na 7,6)	
Polyethylenglykol 400	4,5 % (h/o)
Voda pro injekce	do 100 %

(f) Injekční preparát II (10 mg/ml)

Sloučenina X	1,0 % (h/o)
Fosforečnan sodný BP	3,6 % (h/o)
0,1M roztok hydroxidu sodného	15,0 % (o/o)
Voda pro injekce	do 100 %

(g) Injekční preparát III

(1 mg/ml)
(pufrováno na pH 6)

Sloučenina X	0,1 % (h/o)
Fosforečnan sodný BP	2,26 % (h/o)
Kyselina citronová	0,38 % (h/o)
Polyethylenglykol 400	3,5 % (h/o)
Voda pro injekce	do 100 %

Poznámky:

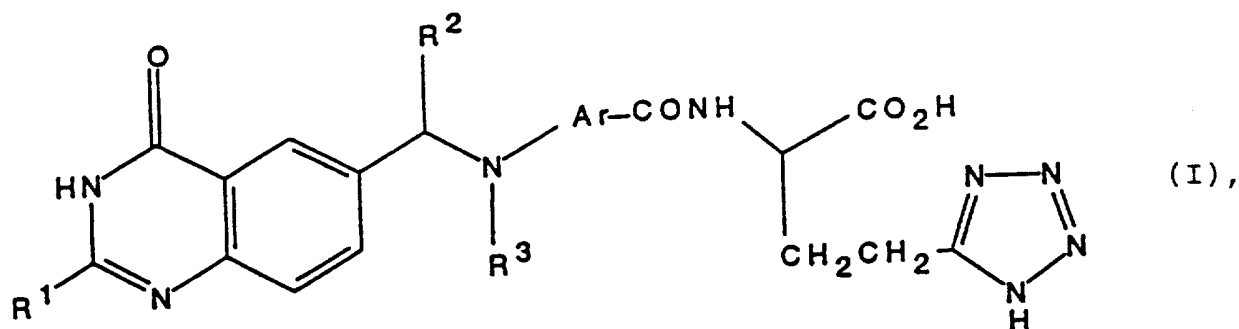
h = hmotnost

o = objem

Prostředky o shora uvedeném složení je možno připravovat běžnými způsoby, známými ve farmaceutickém průmyslu. Tablety, jejichž složení je popsáno výše v odstavcích (a) až (c), mohou být obvyklým způsobem chráněny proti působení žaludečních šťáv, například povlakem na bázi acetátftalátu celulózy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Chinazolinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, chinazolinový kruh může popřípadě nést v jedné nebo dvou polohách 5, 7 a 8 jeden nebo dva další substituenty, vybrané ze skupiny, zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu se

2 až 4 atomy uhlíku nebo kyanalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a

Ar znamená fenylenovou skupinu nebo pěti- nebo šestičlenný aromatický, tedy úplně nenasycený, heterocyklenový kruh, obsahující až 3 heteroatomy, vybrané ze skupiny, zahrnující dusík a síru, přičemž tento zbytek nese popřípadě jeden nebo dva substituenty, vybrané ze skupiny, zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli a estery s alkoholy, obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku,

popřípadě v opticky aktivní formě.

2. Chinazolinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých

R¹ představuje methylovou skupinu, chinazolinový kruh popřípadě nese 7-fluor-, 7-chlor-, 7-brom- nebo 7-methyl-substituent,

R² znamená atom vodíku,

R³ představuje methylovou, ethylovou, propylovou, 2-propenylovou nebo 2-propinylovou skupinu a

Ar znamená 1,4-fenylenovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním atomem fluoru, nebo znamená thiofen-2,5-diylovou skupinu, thiazol 2,5-diylovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 2, nebo pyridin-2,5-diylovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 2,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

3. Chinazolinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých

R¹ představuje methylovou skupinu, chinazolinový kruh popřípadě nese 7-fluor-, 7-chlor-, 7-brom- nebo 7-methyl-substituent,

R² znamená atom vodíku,

R³ představuje methylovou, ethylovou nebo 2-propinylovou skupinu a

Ar znamená 1,4-fenylenovou skupinu, 2-fluor-1,4-fenylenovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 1, nebo pyridin-2,5-diylovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 2,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

4. Chinazolinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých

R¹ představuje methylovou skupinu, chinazolinový kruh nese 7-methylový substituent,

R² znamená atom vodíku,

R³ představuje methylovou, ethylovou nebo 2-propinylovou skupinu a

Ar znamená 1,4-fenylenovou skupinu nebo 2-fluor-1,4-fenylenovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 1, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

5. Chinazolinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých

R¹ představuje methylovou skupinu, chinazolinový kruh nese 7-methylový substituent,

R² znamená atom vodíku,

R³ představuje methylovou nebo 2-propinylovou skupinu a

Ar znamená 1,4-fenylenovou skupinu, 2-fluor-1,4-fenylenovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 1, nebo pyridin-2,5-dylovou skupinu s tím, že skupina -CONH- je v poloze 2,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

6. Chinazolinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky upotřebitelná sůl, vybraný ze skupiny, kterou tvoří

2-/p-[N-(2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/o-fluor-p-[N-(2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/p-[N-(7-chlor-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/o-fluor-p-[N-(7-chlor-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

2-/p-[N-(7-brom-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina.

7. Chinazolinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky upotřebitelná sůl, vybraný ze skupiny, kterou tvoří

(2S)-2-/p-[N-(2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S)-2-/p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S)-2-/p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S)-2-/p-[N-(7-chlor-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(7-chlor-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina,

(2S)-2-/p-[N-(7-brom-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina.

8. Chinazolinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky upotřebitelná sůl, vybraný ze skupiny, kterou tvoří

(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl) máselná kyselina,

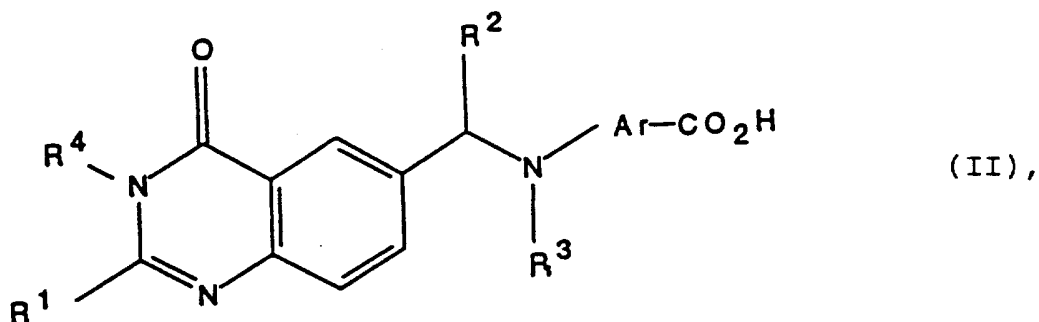
(2S)-2-/5-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]pyridin-2-karboxamido/-4-(tetrazol-5-yl)máselná kyselina.

9. Chinazolinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je

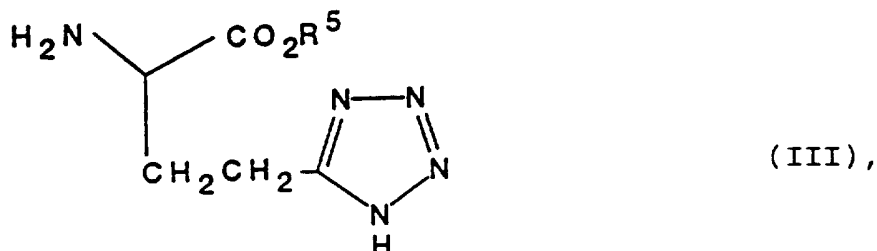
(2S)-2-/o-fluor-p-[N-(2,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzamido/-4-(tetrazol-5-yl) máselná kyselina, nebo její farmaceuticky upotřebitelná sůl.

10. Způsob výroby chinazolinových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí a esterů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

(a) kyselina obecného vzorce II

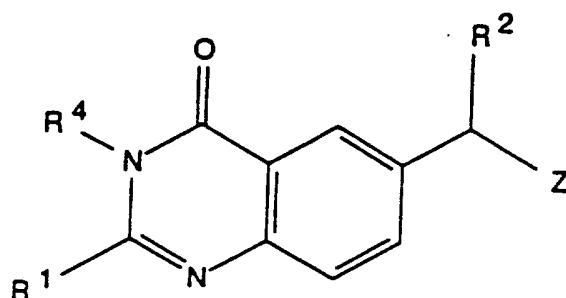


ve kterém R^4 znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, nebo její reaktivní derivát, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém R^5 představuje chránicí skupinu, načež se přítomné chránicí skupiny běžným způsobem odštěpí, nebo že se

(b) sloučenina obecného vzorce IV



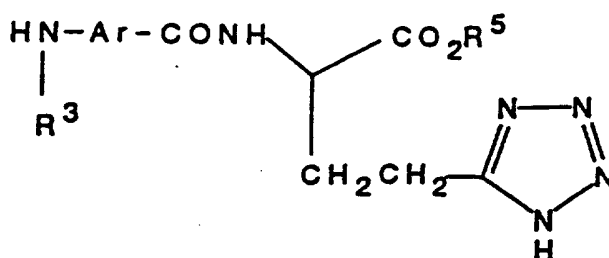
(IV),

ve kterém

R^4 představuje atom vodíku nebo chránicí skupinu,

Z znamená odštěpitelnou skupinu a

zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, nechá reagovat s aminem obecného vzorce V



(V),

ve kterém R^5 představuje chránicí skupinu a R^3 má shora uvedený význam, a přítomné chránicí skupiny se běžným způsobem odštěpí,

načež se popřípadě, k získání farmaceuticky upotřebitelné soli, shora uvedeným způsobem získaná nová sloučenina obecného vzorce I nechá běžným způsobem reagovat s vhodnou kyselinou nebo bází,

nebo se, k získání farmaceuticky upotřebitelného esteru, shora uvedeným způsobem připravená nová sloučenina obecného vzorce I nechá běžným způsobem reagovat s vhodným alkoholem s 1 až 6 atomy uhlíku,

nebo se, k získání opticky aktivní formy nové sloučeniny obecného vzorce I, shora popsané postupy provedou za použití opticky aktivního výchozího materiálu, nebo se získaná racemická forma sloučeniny obecného vzorce I rozštěpí.

11. Farmaceutický prostředek s protinádorovými účinky, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje chinazolinový derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky upotřebitelnou sůl či ester, podle libovolného z nároků 1 až 8, v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

12. Použití chinazolinového derivátu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky upotřebitelné soli či esteru, podle libovolného z nároků 1 až 8, k výrobě nového léčiva, používaného k vyvolání protinádorového účinku u teplokrevných živočichů.

Konec dokumentu
