



MD 1638 G2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **1638** ⁽¹³⁾ **G2**

(51) **Int. Cl.⁷**: C 07 D 239/90, 239/95,
239/96, 401/12;
A 61 K 31/505;
A 61 P 35/00

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: 96-0277	(43) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului pe răspunderea solicitantului: 2001.03.31, BOPI nr. 3/2001
(22) Data depozit: 1993.03.26	(85) 1996.07.31
(31) Nr.: 07/861,030	(86) PCT/US93/02636, 1993.03.26
(32) Data: 1992.03.31	(87) WO 93/20055; 1993.10.14
(33) Țara: US	
(41) Data publicării cererii: 1998.11.30, BOPI nr. 11/1998	
(71) Solicitant: AGOURON PHARMACEUTICALS INC., US	
(72) Inventatori: WEBBER, Stephen, E., US; BLECKMAN, Ted M., US; ATTARD, John, US; JONES, Terence, R., US; VARNEY, Michael D., US	
(73) Titular: AGOURON PHARMACEUTICALS INC., US	
(74) Reprezentant: SIMANENKOVA Tatiana, MD	

(54) **Chinazoline, procedeu de obținere a lor, compoziție farmaceutică și metodă terapeutică de inhibare a creșterii și proliferare a celulelor organismelor superioare și microorganismelor**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la compuși ai chinazolinei, care manifestă o activitate antiproliferativă, cum ar fi activitatea antitumorală, la procedeele de preparare a acestor compuși, la compozițiile farmaceutice ce conțin acești compuși și la utilizarea lor pentru inhibarea creșterii și

2
proliferării celulelor organismelor superioare și microorganismelor, cum sunt bacteriile, drojdiile și fungii. Compușii preferențiali ai acestei invenții sunt capabili să inhibe enzima timidilatsintază.
Revendicări: 87

10

MD 1638 G2

MD 1638 G2

3

Descriere:

Prezenta invenție se referă la anumiți compuși ai chinazolinei, care manifestă o activitate antiproliferativă, cum ar fi activitatea antitumorală, la procedeele de preparare a acestor compuși, la compozițiile farmaceutice ce conțin acești compuși pentru inhibarea creșterii și proliferării celulelor organismelor superioare și microorganismelor, cum ar fi bacteriile, drojdiile și fungii. Compușii preferați ai acestei invenții sunt capabili să inhibe enzima timidilatsintază. Efectele derivate din inhibarea enzimei timidilatsintază includ cele relevate mai sus.

Grupa imensă de agenți antiproliferativi include compuși antimetabolici. Subgrupa specială de antimetabolici cunoscuți ca antifolate și antifoli sunt antagoniști ai acidului folic vitaminic. De regulă, antifolatele se aseamănă mult ca structură cu acidul folic și includ fragmentul caracteristic p-benzoil glutamat al acidului folic. Grupa glutamat a acidului folic posedă o sarcină negativă dublă în condiții de pH fiziologic. De aceea acest compus și analogii lui au un sistem activ de transport al energiei prin membrana celulară și exercită un efect metabolic. În plus, compusul lipsit de grupa glutamat se poate difuza pasiv în celulă.

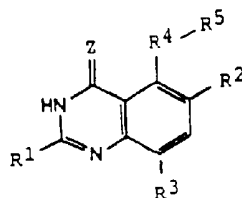
O țintă reală pentru antifolat este enzima timidilatsintază. Timidilatsintaza catalizează C-metilarea 2'-deoxiuridilatului ("dUMP") cu formarea 2'-deoxitimidilatului ("dTMP"). Această reacție de transfer al unui carbon este critică pentru divizarea celulară. Astfel, a fost sintetizat un număr de analogi ai folatelor și s-au studiat proprietățile lor de inhibare a enzimei timidilatsintază. Analogul specific, liantul rigid al timidilatsintazei, acidul 10-propargil-5,8-dideazofolic (T.R. Zones et al., "A Potent Antitumor Quinazoline Inhibitor of Thymidylate Synthetase: Synthesis, Biological Properties and Therapeutic Results in Mice", Eur. J. Cancer 17:11 (1981)) manifestă activitate contra cancerului avarian, hepatic și mamar, totuși, cu o toxicitate hepatică și renală severă (A. H. Galvert et al., "A Phase I Evaluation of the Quinazoline Antifolate Thymidylate Synthase Inhibitor, N10-Propargyl-5,8-Dideazofolic Acid, CB3717", J. Clin. Oncol. 4:1245 (1986)). Pe baza a două proprietăți (solubilitatea și capacitatea de poliglutamare intracelulară) în această grupă de molecule a fost descoperit un analog superior de generație secundară (ICI D 1694).

Recent au fost descoperiți unii inhibitori ai timidilatsintazei lipofilice (vezi, de exemplu, E. M. Berman et al., "Substituted Quinazolinones as Anticancer Agents", US Patent No. 4.857.530; T. R. Jones et al., "Antiproliferative Cyclic Compounds", Copending US Patent Application No. 07/432.338, which is a continuation application of 07/251.765 filed September 30, 1988; M. D. Varney et al., "Antiproliferative Substituted Naphthalene Compounds", US Patent Application No. 07/583.970 filed September 17, 1990; S. H. Reich et al., "Antiproliferative Substituted Tricyclic Compounds", US Patent Application No. 07/587.666 filed September 25, 1990; L. R. Hughes et al., "Anti-tumour Agents", European Patent Application No. 373891 filed December 12, 1989; T. R. Jones et al., "Antifolate Quinazolines", US Patent Application No. 07/812.274 filed December 20, 1991).

Sunt cunoscuți derivații chinazolinei, procedeul de obținere a lor, compoziții farmaceutice pe baza lor și aplicarea în calitate de remediu medicinal [1], [2]. Derivații chinazolinei indicați se aplică în calitate de medicamente care dau un efect antitumoral la tratarea animalelor cu sange cald.

Compoziția farmaceutică reprezintă un amestec de chinazoline sau al sării lor acceptabile farmaceutic cu un dizolvant sau purtător acceptabil farmaceutic.

Prezenta invenție se referă la compușii chinazolinei cu formula I



(I)

in care:

R¹ reprezintă hidrogen, halogen, alchil; -OH; -O-alchil; -O-(aril sau heteroaril);

-S-alchil, -S-(aril sau heteroaril); -NH₂; -NH-alchil; -N-(alchil)₂; -NHCHO; -NHOH; -NHO-alchil; -NHNH₂; -NHNH₂ substituit; -NHC(=NH)NH₂; -NHC(=NH)alchil; fluoralchil; cicloalchil; alchenil; alchilil; aril sau heterociclu;

R² și R³, care pot fi identici sau diferiți, reprezintă hidrogen, halogen, alchil; cicloalchil; -OH; -O-alchil; -S-alchil; -NH₂; -NH-alchil; -N-(alchil)₂; -NHCHO; -NO₂; -NHOH; -NHO-alchil; -NHNH₂; -NHNH₂ substituit; -CN; -CO₂H; -CO₂-alchil; -CONH₂; -CONH-alchil; -CON(alchil)₂; -CSNH₂; -CSNH-alchil; -CSN(alchil)₂; -C(=NH)NH₂; -NHC(=NH)NH₂; -NHC(=NH) alchil; -SO-alchil; -SO₂-alchil; fluoralchil; -O-fluoralchil,

MD 1638 G2

4

S-fluoralchil; -NHCO(alchil); NHCO (fluoralchil); -SO-(fluoralchil); -SO₂-fluoralchil; -SH; SO₃H; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alchil); -SO₂N(alchil)₂; alchenil; alchinil; aril sau heterociclu; Z reprezintă O sau S;

R⁴ reprezintă O; S; SO; SO₂; NH; N-alchil; CH₂; CH-alchil; CH-(aryl sau heteroaryl); CHOH; CHO-alchil; CHO(aryl sau heteroaryl); C(alchil)₂; C(aryl sau heteroaryl)₂; C(alchil)(aryl sau heteroaryl); CHS-alchil; CHS-(aryl sau heteroaryl); C(OH)(alchil); C(OH)(aryl sau heteroaryl), C(OH)(cicloalchil); N(OH); N-cicloalchil; N(aryl sau heteroaryl); C(cicloalchil)₂; C(aryl sau heteroaryl)(cicloalchil); C(alchil)(alchenil); C(alchil)(alchinil); C(alchenil)₂; C(alchinil)₂; C(alchinil)(aryl sau heteroaryl); C(alchinil)(alchenil); C(alchenil)(aryl sau heteroaryl); C(cicloalchil)(alchenil); C(cicloalchil)(alchinil); C(alchil)(aryl sau heteroaryl); CH(cicloalchil); CH(alchenil); CH(alchinil); C(alchil)(cicloalchil); C(alchil)(O-alchil); C(alchenil)(O-alchil); C(alchinil)(O-alchil); C(alchil)(O-cicloalchil); C(alchenil)(O-cicloalchil); C(alchinil)(O-cicloalchil); C(aryl sau heteroaryl)(O-cicloalchil); C(aryl sau heteroaryl)(O-alchil); C(aryl sau heteroaryl)(O-cicloalchil); C(aryl sau heteroaryl)(O-cicloalchil); C(alchinil)(S-alchil); C(alchinil)(S-cicloalchil); C(alchenil)(S-alchil); C(alchenil)(S-cicloalchil); C(alchil)(S-alchil); C(alchil)(S-cicloalchil); C(aryl sau heteroaryl)(S-alchil); C(aryl sau heteroaryl)(S-cicloalchil); N(NH₂); N[NH(alchil)]; N[N(alchil)₂]; N[NH(cicloalchil)]; N[N(alchil)(cicloalchil)]; CH(NH₂); CH[NH(alchil)]; CH[NH(cicloalchil)]; CH[N(alchil)₂]; CH[N(alchil)(cicloalchil)]; CH[N(cicloalchil)₂]; C(alchil)(NH₂); C(alchil)[N(cicloalchil)₂]; C(alchil)[NH(cicloalchil)]; C(alchil)[N(alchil)₂]; C(alchil)[N(alchil)(cicloalchil)]; C(aryl sau heteroaryl)(NH₂); C(aryl sau heteroaryl) [NH(alchil)]; C(aryl sau heteroaryl)[NH(cicloalchil)]; C(aryl sau heteroaryl) [N(alchil)₂]; C(aryl sau heteroaryl)[N(cicloalchil)₂] sau C(aryl sau heteroaryl) [N(alchil) (cicloalchil)] și

R⁵ reprezintă o grupă aril sau heteroaryl substituită sau nesubstituită.

Expresia "capabil de a inhiba enzima timidilatsintază" sau asemănătoare ei, utilizată în această descriere, se referă la un compus cu constanta de inhibare a timidilatsintazei ("TSK_i") mai joasă sau egală cu cca 10⁻⁴M. De preferință, compușii prezentei invenții au valorile TSK_i, mai joase de cca 10⁻⁵M, mai preferabil, mai joase de cca 10⁻⁵M și cel mai preferabil, mai joase de circa 10⁻⁷M.

Timidilatsintaza este numai o exemplificare a activității compușilor chinazolinei conform prezentei invenții. Intr-adevăr, unii compuși pot manifesta o activitate antifolatică pe lângă sau chiar în adăugare la inhibarea timidilatsintazei. În plus, unii compuși pot manifesta activitate antiproliferativă complet în alt loc de acțiune, decât inhibarea căilor metabolice folice.

Unii compuși ai chinazolinei, conform prezentei invenții, conțin unul sau mai mulți atomi de carbon asimetrici și de aceea pot exista în forme racemice și optice active. Prezenta invenție astfel prevede să includă formele racemice ale compușilor chinazolinei, conform invenției, la fel ca și orice forme optice active ale lor care posedă o activitate antitumorală.

Expresia utilizată aici, "alchil", include ambele grupe alchilice cu catenă liniară și ramificată. O convenție se aplică și la alți termeni, cum ar fi "alchenil", "alchinil" etc. În plus, expresiile "alchil", "alchenil", "alchinil" etc., utilizate aici includ ambele grupe: substituită și nesubstituită.

Expresia "alchil" se referă la grupele ce conțin de la 1 la 8, de preferință, de la 1 la 6 atomi de carbon. De exemplu, "alchil" se referă la metil; etil; n-propil; izopropil; butil; izobutil; sec-butil; terț-butil; pentil; izopentil; terț-pentil; hexil; izohexil etc. Alchilii substituiți potriviți includ, însă nu se limitează numai la: fluormetil; difluormetil; trifluormetil; 2-fluoretil; 3-fluorpropil; hidroximetil; 2-hidroxietyl; 3-hidroxietyl etc.

Termenul "alchenil" se referă la grupele care conțin de la 2 la 8, de preferință, de la 2 la 6 atomi de carbon. De exemplu, "alchenil" se referă la prop-2-enil; but-2-enil; but-3-enil; 2-metilprop-2-enil; hex-2-enil; hex-5-enil; 2,3-dimetilbut-2-enil etc. Termenul "alchil", care de asemenea se referă la grupele, care conțin de la 2 la 8, de preferință, de la 2 la 6 atomi de carbon, includ, însă nu se limitează numai la: prop-2-inil; but-2-inil; but-3-inil; pent-2-inil; 3-metilpent-4-inil; hex-2-inil, hex-5-inil etc.

Termenul "cicloalchil", așa cum se utilizează în această descriere, se referă la grupele ce conțin de la 3 la 7, de preferință, de la 3 la 6 atomi de carbon. Cicloalchilii potriviți includ, însă nu se limitează la: ciclopropil; ciclobutil; ciclopentil; ciclohexil; cicloheptil etc.

Expresia "heterociclu", ce se referă la grupele care conțin 1 sau mai mulți heteroatomi și, de preferință, de la 3 la 7 atomi în total în inel, include, însă nu se limitează la: oxetan; tetrahidrofuranyl; tetrahidropiranyl; aziridenă; azetidină; pirolidină; piperidină; morfolină; piperazină etc.

Substituentul "halogen", conform prezentei invenții, poate fi fluor; clor, brom sau iod - substituent.

Expresia "aryl" și "heteroaryl", în sensul utilizat în această descriere, se referă la ambele grupe: monociclică sau policiclică care pot fi substituite sau nesubstituite. Exemple de grupe cu inel aril utile includ fenil; 1,2,3,4-tetrahidronaftil; fenantril, antril; fenantro etc. Exemple de inele heteroaryl tipice includ grupe monociclice cu 5 membri, cum ar fi tienil; pirolil; imidazolil; pirazolil; furil; izotiazolil; furazanyl; izoxazolil; tiazolil etc.; grupe monociclice cu 6 membri, cum ar fi piridil; pirazinil; pirimidinil; piridazinil; triazinil etc. și grupe heterociclice policiclice cum ar fi benzo[b]tienil; nafto[2,3-b]tienil; tiantrenil; izobenzofuranil; cromenil; xantenil; fenoxantienil; indolizininil; izoindolil; indolil; indazolil; purinil; izochinolil; chinolil; ftalozenil; naftiridinil;

MD 1638 G2

5

chinoxalinil, chinazolinil; benzotiazol; benzimidazol; tetrahydrochinolinchinolinil; pteridinil; carbazolil; betacarbolinil; fenantridinil; acridinil; perimidinil; fenantrolinil; fenazinil; izotiazolil, fenotiazinil; fenoxazinil etc.

Așa cum s-a relevat mai sus substituentul R¹ din formulă mai poate reprezenta hidrogen; halogen; alchil; -OH; -O-alchil; -O-(aril sau heteroaril); -S-alchil, -S-(aril sau heteroaril); -NH₂; -NH-alchil; -N-(alchil)₂; -NHCHO; -NHOH, -NHO-alchil; -NHNH₂; -NHNH₂ substituit; -NHC(=NH)NH₂; -NHC(=NH)alchil; fluoralchil; cicloalchil; alchenil; alchinil; aril sau heterociclu. Substituentul R¹ reprezintă, de preferință, o grupă metil sau amino.

Substituenții R² și R³, din formula I, conform prezentei invenții, care pot fi identici sau diferiți, mai pot prezenta hidrogen; halogen; alchil, cicloalchil; -OH; -O-alchil; -S-alchil; NH₂; -NH-alchil; -N-(alchil)₂; -NHCHO; -NO₂; -NHOH; -NHO-alchil; -NHNH₂; -NHNH₂ substituit; -CN; -CO₂H; -CO₂-alchil; -CONH₂; -CONH-alchil; -CON(alchil)₂; -CSNH₂; -CSNH-alchil; -CSN(alchil)₂; -C(=NH)NH₂; -NHC(=NH)NH₂; -NHC(=NH)-alchil; -SO-alchil; -SO₂-alchil; fluoralchil; -O-fluoralchil; S-fluoralchil; -NHCO(alchil); -NHCO-(fluoralchil); -SO-fluoralchil; -SO₂-fluoralchil; -SH; -SO₃H; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alchil); -SO₂N(alchil)₂; alchenil; alchinil, aril sau heterociclu.

Substituentul R² reprezintă, de preferință, hidrogen sau o grupă metil; etil; hidroxi; metoxi; clor sau trifluormetil.

Mai preferabil, R² reprezintă hidrogen sau o grupă metil; clor sau trifluormetil. Substituentul R³ reprezintă, de preferință, hidrogen.

Substituentul Z din formula I conform invenției reprezintă fie oxigen, fie sulf. Într-o variantă de realizare preferată, substituentul Z reprezintă oxigen.

Substituentul R⁴ din formula I, conform prezentei invenții, mai poate reprezenta oxigen; sulf; SO; SO₂; NH; N-alchil; CH₂; CH-alchil; CH-(aril sau heteroaril); CHOH; CHO-alchil; CHO-(aril sau heteroaril); C(alchil)₂; C(aril sau heteroaril)₂; C(alchil)(aril sau heteroaril); CHS-alchil; CHS-aril; C(OH)(alchil); C(OH)(aril sau heteroaril); C(OH)(cicloalchil); N(OH); N-cicloalchil; N(cicloalchil)SO₂; N(aril sau heteroaril); C(cicloalchil)₂; C(aril sau heteroaril) (cicloalchil); C(alchil)(alchenil); C(alchil)(alchinil); C(alchenil)₂; C(alchinil)₂; C(alchinil)(aril sau heteroaril); C(alchinil)(alchenil); C(alchenil)(aril sau heteroaril); C(cicloalchil)(alchenil); C(cicloalchil)(alchinil); C(alchil)(aril sau heteroaril); CH(cicloalchil); CH(alchenil); CH(alchinil); C(alchil)(cicloalchil); C(alchil) (O-alchil); C(alchenil)(O-alchil); C(alchinil)(O-alchil); C(alchil)(O-cicloalchil); C(alchenil)(O-cicloalchil); C(alchinil)(O-cicloalchil), C(aril sau heteroaril)(O-alchil); C(aril sau heteroaril)(O-cicloalchil); C(alchinil)(S-alchil); C(alchinil)(S-cicloalchil); C(alchenil)(S-alchil); C(alchenil)(S-cicloalchil); C(alchil) (S-alchil); C(alchil)(S-cicloalchil); C(aril sau heteroaril)(S-alchil); C(aril sau heteroaril)(S-cicloalchil); N(NH₂); N[NH(alchil)]; N[N(alchil)₂]; N[NH(cicloalchil)]; N[N(alchil) (cicloalchil)]; CH(NH₂); CH[NH(alchil)]; CH[NH(cicloalchil)]; CH[N(alchil)₂]; CH[N(alchil)(cicloalchil)]; CH[N(cicloalchil)₂]; C(alchil)(NH₂); C(alchil)[NH(alchil)]; C(alchil)[N(cicloalchil)₂]; C(alchil)[N(alchil)(cicloalchil)]; C(aril sau heteroaril)(NH₂); C(aril sau heteroaril)[NH(aril)]; C(aril sau heteroaril)[NH(cicloalchil)]; C(aril sau heteroaril)[N(alchil)₂]; C(aril sau heteroaril) [N(cicloalchil)₂] sau C(aril sau heteroaril)[N(alchil)(cicloalchil)].

Substituentul R⁴ reprezintă, de preferință, oxigen, sulf sau o grupă metilen; C=O; NH; NCH₃; CH(OH) sau C(OH)(fenil). Mai preferabil substituentul R⁴ reprezintă sulf.

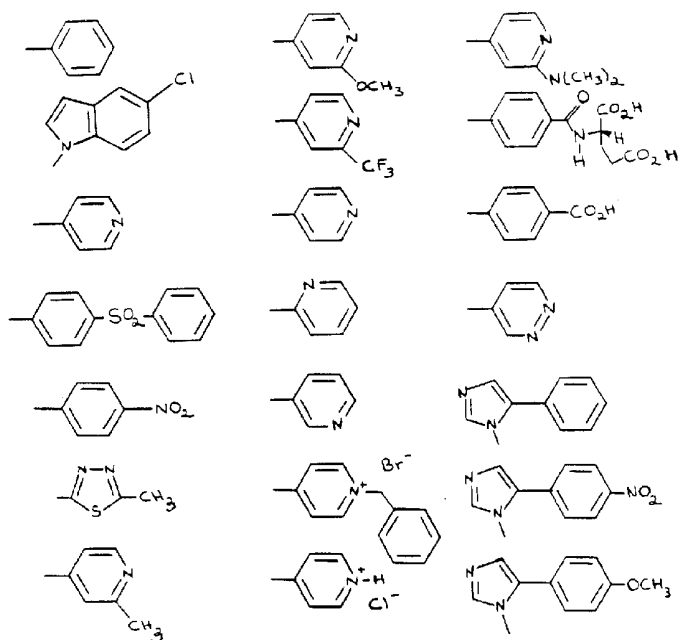
Substituentul R⁵ din formula I poate fi oricare dintr-un număr mare de compuși cu ciclul aril sau heteroaril, inclusiv, însă fără a se limita la ciclurile aril sau heteroaril, examinate anterior. Substituentul R⁵ poate fi nesubstituit sau substituit. Substituenții potriviți pentru R⁵ includ o largă varietate de substituenți donatori de electroni și acceptori de electroni. Expresia "acceptori de electroni", așa cum este utilizată în această descriere include, însă fără a se limita numai la așa grupe: -NO₂; -CF₃; -CN; carboxi; halogen; -SO₂R⁶, în care R⁶ reprezintă o grupă alchil; aril sau heteroaril, cum ar fi cele examinate anterior; sau R₆ reprezintă grupa -NR₇R₈, în care R₇ și R₈ reprezintă grupele alchil etc. Expresia "donator de electroni" include, însă nu se limitează numai la așa grupe: -NH₂; -NH-(alchil); -NHOH; -NHNH₂; -O-(alchil); -S-(alchil); NR⁷R⁸, în care R⁷ și R⁸ reprezintă grupele alchil etc.

Substituenții tipici pentru R⁵ includ halogen; hidroxi; aloxi; alchil; hidroxi-alchil; fluoralchil; amino; -NH-(alchil); -N-(alchil)₂; -CO-aminoacid; -CN; -NO₂; -CF₃; carbalcoxi; carbamil; carboxi; aminoacid carbonil; -SO₂NHCO; SO₂-aminoacid; aminoacid sulfonil; sulfamil; sulfanilil; sulfhidril; sulfino; sulfnil; sulfio; sulfonamido, sulfonil; (alchil)-tio; fenil-sulfonil substituit sau nesubstituit; fenilmercapto; fosfaz; fosfinico, fosfino; fosfo; fosfono; fosforo; fosforoso; mercaptoaril etc.

Structurile deosebit de preferate pentru R⁵ includ:

MD 1638 G2

6



Clasa preferată de compuși, conform prezentei invenției, include acei compuși cu formula I, în care R^3 reprezintă hidrogen. Compușii deosebit de preferați ai acestei clase sunt acei, în care Z reprezintă oxigen.

O altă clasă preferată de compuși, conform invenției, include acei compuși cu formula I, în care R^3 reprezintă hidrogen și R^1 reprezintă fie o grupă metil fie o grupă amino. Compuși deosebit de preferați în această clasă sunt acei, în care Z reprezintă oxigen.

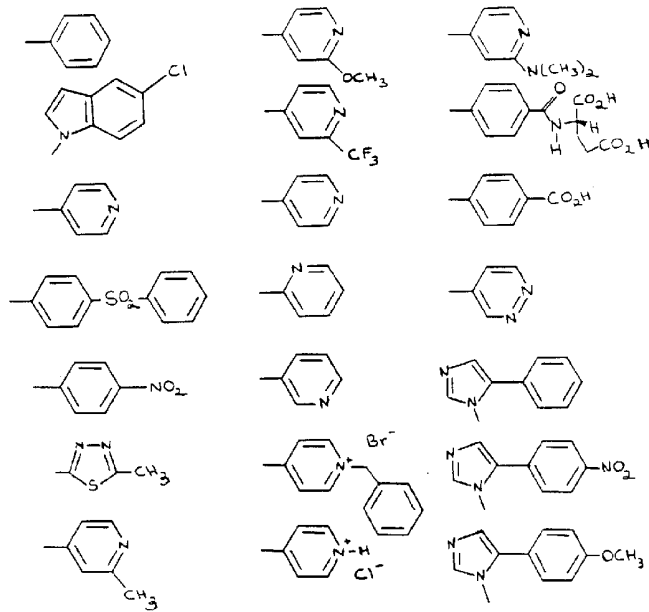
O altă clasă de compuși, conform prezentei invenției, include acei compuși cu formula I, în care R^3 reprezintă hidrogen și R^2 reprezintă hidrogen sau o grupă metil, etil, hidroxi sau metoxi. Mai preferabil, R^2 reprezintă hidrogen sau o grupă metil. Compuși deosebit de preferați din această grupă sunt acei în care Z reprezintă oxigen.

O altă clasă preferată de compuși, conform invenției, include acei compuși cu formula I, în care R^3 reprezintă hidrogen și R^4 reprezintă oxigen, sulf sau o grupă metilen; C=O; CH(OH) sau C(OH)(fenil). Mai preferabil, R^4 reprezintă sulf. Compuși deosebit de preferați din această grupă sunt acei în care Z reprezintă oxigen.

O altă clasă preferată de compuși, conform invenției, include acei compuși cu formula I, în care R^3 reprezintă hidrogen și R^5 este unul din următorii:

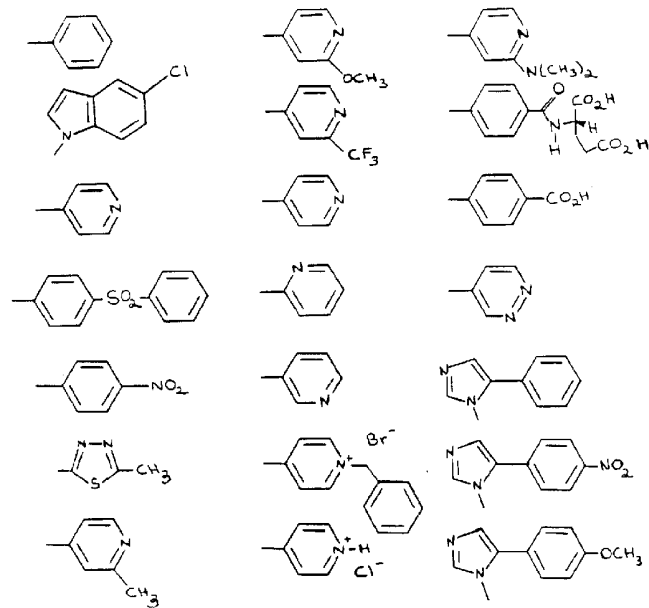
MD 1638 G2

7



Compuși deosebit de preferați ai acestei clase sunt acei, în care Z reprezintă oxigen.

O altă clasă preferată de compuși, conform prezentei invenții, include acei compuși cu formula I, în care R^3 reprezintă hidrogen; R^1 reprezintă oricare din grupa metil sau amino; R^2 reprezintă hidrogen sau o grupă metil, etil, hidroxi sau metoxi; R^4 reprezintă oxigen, sulf sau metilen; C=O; CH(OH) sau C(OH)(fenil) și R^5 reprezintă unul din următorii:



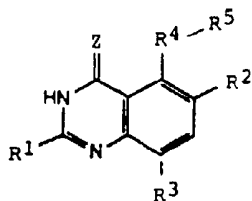
Compuși deosebit de preferați din această clasă sunt acei în care Z reprezintă oxigen.

Conform unei variante preferate de realizare a prezentei invenții, R^3 reprezintă hidrogen; R^1 reprezintă oricare din grupa metil sau amino; R^2 reprezintă hidrogen sau grupa metil; R^4 reprezintă sulf și R^5 reprezintă unul din ciclurile descrise în alineatul precedent. Compuși deosebit de preferați din această clasă sunt acei în care Z reprezintă oxigen.

MD 1638 G2

8

Compușii deosebit de preferați conform prezentei invenții sunt prezentați în tabelul I ce urmează. Compușii 14A, 24A și 25A sunt deosebit de preferați.


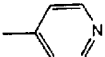
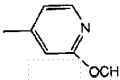
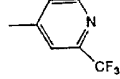
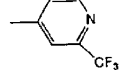
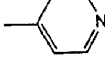


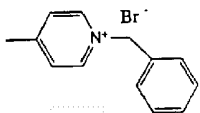
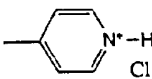
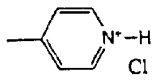
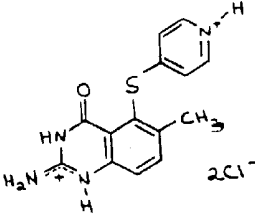
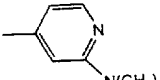
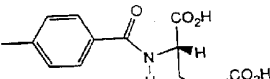


Tabelul I

in care R ³ reprezintă H și		R ⁴	R ⁵
R ¹	R ²		
1A) CH ₃	H	O	
2A) CH ₃	H	S	
3A) CH ₃	H	CH ₂	
4A) CH ₃	H	C=O	
5A) CH ₃	H	CH(OH)	
6A) CH ₃	H	C(OH)(Ph)	
7A) CH ₃	H	S	
8A) CH ₃	CH ₃	S	
9A) CH ₃	CH ₃	S	
10A) CH ₃	CH ₃	S	
11A) CH ₃	CH ₃	S	
12A) CH ₃	CH ₃	S	
13A) CH ₃	OCH ₃	S	

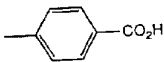


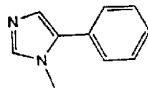
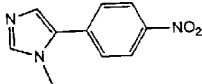
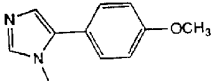
MD 1638 G2

9

14A) CH ₃	CH ₃	S	
15A) CH ₃	OH	S	
16A) CH ₃	CH ₃	S	
17A) CH ₃	CH ₃	S	
18A) NH ₂	CH ₃	S	
19A) CH ₃	CH ₂ CH ₃	S	
20A) CH ₃	H	S	
21A) CH ₃	CH ₃	S	
22A) CH ₃	H	S	
23A) CH ₃	CH ₃	S	
24A) NH ₂	CH ₃	S	
25A)			
26A) CH ₃	CH ₃	S	
27A) CH ₃	CH ₃	S	

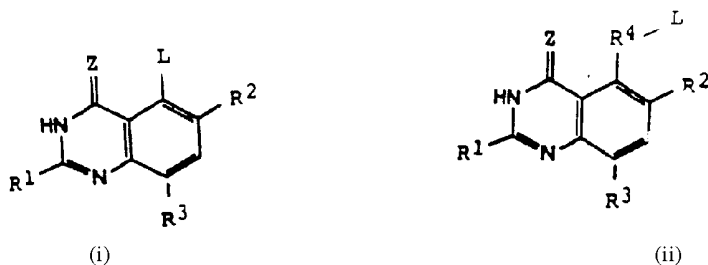
MD 1638 G2

10

28A) CH ₃	CH ₃	S	
29A) CH ₃	CH ₃	S	
30A) NH ₂	CH ₃	S	
31A) CH ₃	H	CH ₂	
32A) CH ₃	H	CH ₂	
33A) CH ₃	H	CH ₂	

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la procedeele de obținere a compușilor chinazolinei cu acțiune antiproliferativă cu formula I.

Un procedeu, conform prezentei invenții, de obținere a compușilor chinazolinei cu formula I include exprimarea unui compus cu formula



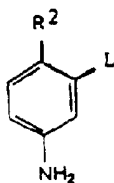
în care Z și R¹ la R³ au aceleași semnificații, definite mai sus, și Z reprezintă grupa ce pleacă, unei reacții de substituție cu un compus potrivit, care cauzează substituția grupei Z, ce pleacă, cu un substituent dezirabil -R⁴-R⁵, în cazul (i) sau cu un substituent R⁵ potrivit în cazul (ii).

Procedeul poate fi realizat în condiții foarte variate, însă, de obicei, se realizează în prezența unei baze potrivite, solvent și catalizator respectivi la o temperatură, ce variază între cca 70 și 165°C, de preferință, între cca 80...140°C, și mai preferabil cca 90...100°C.

Grupele ce pleacă, potrivite pentru utilizare în procedeul descris anterior, la fel cum în alte procedee conform prezentei invenții, includ atomi de halogen, cum ar fi Br; Cl; F și I.

Procedeul preferat de obținere a compușilor chinazolinei cu acțiune antiproliferativă cu formula I, în care Z și R¹-R⁵ au semnificațiile definite mai sus, include etapele:

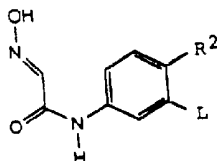
(1) interacțiunea compusului cu formula



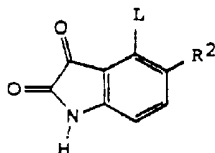
MD 1638 G2

11

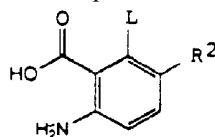
în care L reprezintă grupa ce pleacă, de exemplu, un atom de halogen, cum ar fi Br; Cl; F și I, și R² are aceleași semnificații, ca și cele definite mai sus, cu hidrociorură de hidroxilamină și cloral-hidrat, cu formarea compusului izonitrozoacetanilidă cu formula:



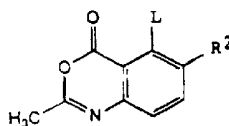
(2) tratarea compusului izonitrozoacetanilidă din etapa (1) cu acid sulfuric, urmată de gheață și purificare cu etanol, cu obținerea compusului izatină cu formula:



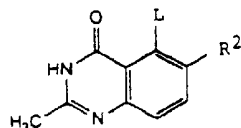
(3) interacțiunea compusului izatină din etapa (2) cu un peroxid bazic în soluție apoasă, cum ar fi NaOH în soluție apoasă și soluție de H₂O₂ cu formarea unui compus - acid antranilic cu formula:



(4) interacțiunea acidului antranilic din etapa (3) cu anhidrida acetică cu formarea compusului acetilantranil cu formula:



(5) interacțiunea compusului acetilantranil din etapa (4) cu amoniu anhidru, urmat de NaOH și apoi cu acid clorhidric, obținându-se chinazolina cu formula:



(6) expunerea chinazolinei din etapa (5) unei reacții de substituție cu substituția grupeii Z ce pleacă cu unul din substituții R⁴-R⁵ dezirabili, definiți anterior, astfel obținându-se un compus cu formula I.

Etapa (1) se poate realiza în condiții foarte variate, însă se realizează, de obicei, în prezența apei, cloral-hidratului, acidului clorhidric, sulfatului de sodiu și hidrociorurii de hidroxilamină la o temperatură ce variază între cca 0 și 100°C, de preferință între cca 20...100°C și mai preferabil la cca 100°.

Etapa (2) se poate realiza în condiții foarte variate, însă, de obicei, se realizează în prezența H₂SO₄ concentrat și la o temperatură ce variază de la cca 50 la 100°C, de preferință de la cca 65 la 100°C și mai preferabil la cca 80°.

Etapa (3) se poate realiza în condiții foarte variate, însă se realizează, de obicei, în prezența apei, hidroxidului de sodiu și peroxidului de hidrogen la o temperatură ce variază între cca 0 și 80°C, de preferință între cca 20...80°C și mai preferabil la cca 80°.

Etapa (4) se poate realiza în condiții foarte variate, însă se realizează, de regulă, în prezența anhidridei acetice la o temperatură ce variază între cca 70 și 140°C, de preferință între cca 100...140°C și mai preferabil la cca 140°.

MD 1638 G2

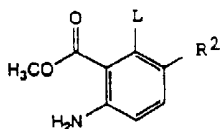
12

Etapa (5) se poate realiza în condiții foarte variate, însă se realizează, de regulă, în prezența amoniului la o temperatură ce variază între cca -33 și 20°C, de preferință la cca 20°C.

Etapa (6) se poate realiza în condiții foarte variate, însă se realizează, de regulă, în prezența unei baze potrivite, unui solvent și catalizator respectiv la o temperatură ce variază de la cca 70 la 165°C, de preferință de la cca 80 la 140°C și mai preferabil de la cca 90 la 100°C.

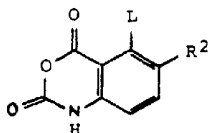
Modificarea procedurii în 6 etape, examinat mai sus, include etape alternative:

(5a) tratarea compusului acetilantranil din etapa (4) cu MeOH, urmat de acidul clorhidric, pentru a obține compusul cu formula:

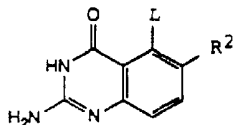


sau

(5a') tratarea acidului antranilic din etapa (3) cu fosgen sau trifosgen cu formarea compusului cu formula:



(5b) interacțiunea produsului din etapa (5a) sau (5a') cu hidroclorură de clorformamidină, pentru a obține compusul chinazolină cu formula:



apoi expunerea compusului chinazolină obținut unei reacții de substituție, așa cum se descrie în etapa (6), examinată mai sus, cu obținerea unui compus cu formula I.

Etapa (5a) se poate realiza în condiții foarte variate, însă se realizează, de regulă, (i) în prezența metanolului și la o temperatură ce variază între cca 0 și 100°C, de preferință între cca 20...70°C, și apoi (ii) în prezența acidului clorhidric concentrat la o temperatură ce variază de la 70 la 100°C, mai preferabil la cca 100°C.

Etapa (5a') se poate realiza în condiții foarte variate, însă, de regulă, se realizează (i) în prezența trifosgenului la o temperatură ce variază de la cca 0 la 20°C și apoi (ii) în prezența metanolului la o temperatură ce variază între cca 0...70°C, mai preferabil la o temperatură de cca 0...20°C, și deosebit de preferabil la cca 20°C.

Etapa (5b) se poate realiza în condiții foarte variate, însă se realizează, de regulă, în prezența diglimei și hidroclorurii de clorformamină la o temperatură ce variază de la cca 100 la 175°C și mai preferabil la cca 170°C.

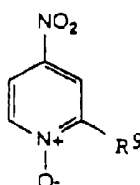
Intr-o variantă deosebit de preferată de realizare a procedurii în 6 etape, la etapa (6) se efectuează interacțiunea produsului din oricare din etapele (5) sau (5b) cu anionul de 4-tiopiridină în prezența hidrurii de sodiu, bromurii de cupru (I) și oxidului de cupru (I). Un procedeu preferat de preparare a anionilor de 4-tiopiridine, utilizați în prezenta invenției, include interacțiunea 4-mercaptopiridinei cu NaH în N,N-dimetilacetamidă anhidră. Procedeu de preparare a 4-tiopiridinelor se poate realiza în condiții foarte variate, însă se realizează, de regulă, în prezența hidrurii de sodiu și dimetilformamidei la o temperatură ce variază de la cca -20 la 20°C, de preferință de la cca 0 la 20°C și mai preferabil la cca 20°C.

Un alt procedeu deosebit de preferat, conform prezentei invenției, de preparare a compușilor chinazolină cu formula I include etapele:

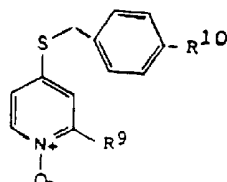
(1) interacțiunea compusului cu formula:

MD 1638 G2

13



in care substituentul R^9 reprezintă hidrogen; $-CH_3$; $-OCH_3$; CF_3 ; $N(CH_3)_2$ etc. cu benzilmercaptan, cu formarea unui compus cu formula

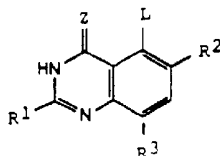


in care substituentul R^{10} reprezintă hidrogen sau $-OCH_3$;

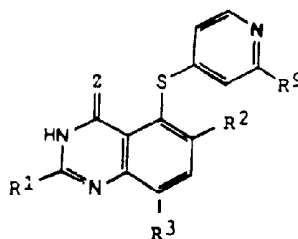
(2) reducerea produsului din etapa (1);

(3) deprotejarea produsului din etapa (2);

(4) interacțiunea produsului din etapa (3) cu un compus cu formula



în care Z și R^1 la R^3 au semnificațiile definite anterior și Z reprezintă grupa ce pleacă, cu formarea unui compus cu formula:



Etapa (1) a acestui procedeu se poate realiza în condiții foarte variate, însă se realizează, de regulă, în prezența unei baze potrivite și unui solvent potrivit la o temperatură ce variază de la cca 0 la 80°C, de preferință de la cca 0 la 20°C.

Etapa (2), etapa de reducere, se poate realiza în condiții foarte variate, însă, de regulă, se realizează în prezența PCl_3 și $CHCl_3$ la o temperatură de cca 0...80°C, de preferință de cca 20...80°C și mai preferabil la cca 20°.

Etapa (3), etapa de deprotejare, se poate realiza în condiții foarte variate, însă se realizează, de regulă, în prezența unui solvent și unui metal sau a sării de metal potrivite la o temperatură ce variază între cca -78 și 20°C, de preferință, între cca -78...0°C și mai preferabil între cca -33...0°C.

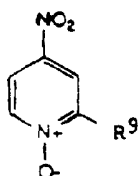
Etapa (4) se poate realiza în condiții foarte variate, însă, de regulă, se realizează în prezența dimetil-acetamidei, hidrurii de sodiu, bromurii de cupru (I) și oxidului de cupru (I) la o temperatură ce variază de la cca 70 la 165°C, de preferință de la cca 90 la 100°C și mai preferabil la cca 90°.

O variantă alternativă a procedurii în patru etape, examinat mai sus, include etapele:

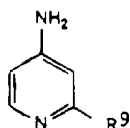
(1) reducerea compusului cu formula

MD 1638 G2

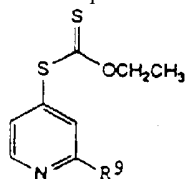
14



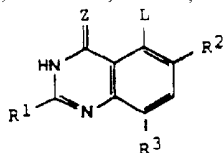
cu formarea compusului cu formula



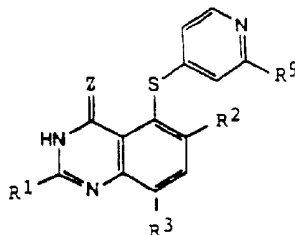
(2) interacțiunea produsului din etapa (1) cu un compus de xantat obținându-se astfel compusul cu formula



și (3) expunerea produsului din etapa (2) hidrolizei și interacțiunea ulterioară cu un compus cu formula



în care Z și R¹ au semnificațiile definite mai sus și Z reprezintă grupa ce pleacă, în prezența N,N-dimetilacetamidei, bromurii de cupru (I) și oxidului de cupru (I), cu formarea compusului cu formula



Etapa (1), etapa de reducere, se poate realiza în condiții foarte variate, însă, de regulă, se realizează în prezența hidrogenului gazos, unui solvent potrivit și a cantității catalitice de paladiu, de preferință, la temperatura camerei de cca 20°C.

Evident, că în unele cazuri se pot utiliza temperaturi ridicate pentru a accelera reacția.

Etapa (2) se poate realiza în condiții foarte variate, însă, de regulă, se realizează în prezența unei soluții apoase de acid și NaNO₂ urmați de xantat de potasiu, la o temperatură de cca -40...20°C, de preferință ca 0...5°C și mai preferabil la cca 0°C.

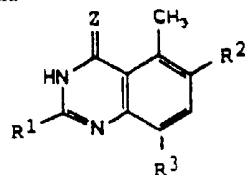
Partea hidrolitică a etapei (3) se poate realiza în condiții foarte variate, însă se realizează de preferință cu NaOH/CH₃OH la o temperatură de cca 0...20°C. Partea reactivă a etapei (3), care urmează după hidroliză, de asemenea se poate realiza în condiții foarte variate, însă, de regulă, se realizează în prezența unei baze, unui solvent și unui catalizator potrivit, la o temperatură ce variază între cca 70... 165°C, de preferință ca 90...100°C, și mai preferabil la cca 90°C.

MD 1638 G2

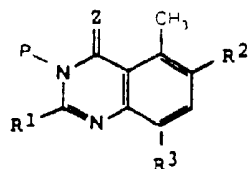
15

Un alt procedeu preferat de preparare a compușilor de chinazolină cu formula I, în care Z și R¹ la R⁵ au semnificațiile definite anterior, include etapele:

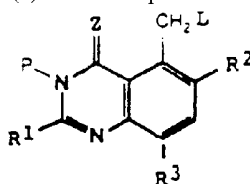
(1) interacțiunea unui compus cu formula



în care R¹ la R³ au semnificațiile definite anterior, cu un compus potrivit pentru a furniza o grupă de protecție P, cu formarea unui compus cu formula

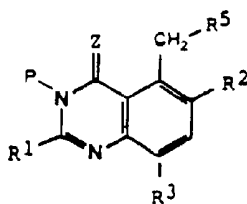


(2) transformarea compusului din etapa (1) într-un compus cu formula



în care Z reprezintă grupa ce pleacă;

(3) expunerea compusului de chinazolină din etapa (2) unei reacții de substituție, obținându-se un compus cu formula



în care R⁵ are semnificațiile definite anterior;

(4) deprotejarea produsului din etapa (3).

Etapa (1) a procedurii, examinat mai sus, se poate realiza în condiții foarte variate, însă, de regulă, se realizează în prezența halogenurii de alchil sau acil potrivite, unei baze și unui solvent la o temperatură ce variază de la cca 0 la 20°C, de preferință la cca 20°C.

Deși se poate utiliza o varietate de substituenți, ca grupă de protecție P în procedeu examinat mai sus, totuși grupa de protecție P reprezintă, de preferință, CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃; CH₂OCH₃; CH₂OC(O)^tBu sau CO^tBu.

Conform unei realizări mai preferate, P reprezintă CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃.

Etapa (2), etapa de transformare, se poate realiza în condiții foarte variate pentru a furniza o mare varietate de grupe ce pleacă, însă, de preferință, se realizează în prezența N-bromsuccinamidei, bromului, N-clorsuccinamidei sau N-iodsuccinamidei, la o temperatură ce variază între cca 20 și 100°C, de preferință, între cca 50 și 100°C, și mai preferabil la cca 80°C.

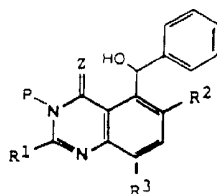
Într-o variantă preferată de realizare, procedeu se realizează în prezența N-bromsuccinamidei, CCl₄ și la lumină.

MD 1638 G2

16

Etapa (3) de asemenea se poate realiza în condiții foarte variate, însă, de regulă, se realizează în prezența unui nucleofil potrivit, unei baze și unui solvent respectiv, la o temperatură ce variază de la cca 0 la 150°C, de preferință, de la cca 20 la 100°C, mai preferabil la cca 20°C.

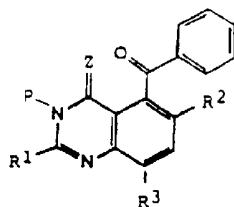
Intr-o variantă de realizare a acestui procedeu, etapa (3) se realizează prin interacțiunea produsului din etapa (2) NaOEt (etoxid de sodiu) și 2-nitropropan, urmată de fenil-magneziu, cu formarea unui compus cu formula



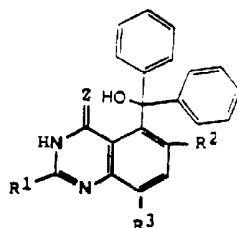
Intr-o altă variantă preferată de realizare, etapa (3) se realizează prin interacțiunea produsului din etapa (2) cu 5-clorindol. Etapa (4), care de asemenea se poate realiza în condiții foarte variate, de regulă, se realizează în prezența unui acid potrivit sau a unei fluoruri bazice la o temperatură ce variază de preferință de la cca 20 la 100°C și mai preferabil la cca 20°C.

Materialele și condițiile utilizate în etapa de deprotezare (4) depind de o varietate de factori. Evident că substituentul particular utilizat ca grupă de protecție P, este unul din factori. De exemplu, când P reprezintă $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, etapa (4), de preferință, se realizează prin interacțiunea produsului din etapa (3) cu fluorură de tetrabutilamoniu.

Intr-o modificare a procedurii descris mai sus, anterior etapei de deprotezare (4), produsul din etapa (3) se oxidează cu formarea compusului cu formula



și apoi, în continuarea etapei de deprotezare (4), produsul etapei (4) interacționează cu fenililitiu cu formarea unui compus cu formula



Cum s-a ilustrat mai sus, poate fi necesară furnizarea grupelor de protecție și înainte, și după, și în timpul procesului de preparare a compușilor conform prezentei invenții.

O grupă de protecție potrivită pentru azotul din ciclu, așa încât să poată fi inclusă într-o grupă heteroaril, este, de exemplu, grupa pivaloiloximetil, care poate fi retrasă prin hidroliză cu o bază, cum ar fi hidroxidul de sodiu; grupa terț-butiloxycarbonil, care poate fi retrasă prin hidroliză cu un acid, cum ar fi acidul clorhidric sau acidul trifluoroacetic, sau cu o bază, cum ar fi fluorura de tetra-n-butilamoniu ("TBAF") sau hidroxidul de litiu; grupa metoximetil, care poate fi retrasă cu acid clorhidric și acid p-toluensulfonic, sau grupa 2-(trimetilsilil)etoximetil, care poate fi retrasă prin tratarea cu TBAF sau cu un acid, cum ar fi acidul clorhidric.

O grupă de protecție potrivită pentru grupa hidroxil este, de exemplu, o grupă de esterificare, cum ar fi grupa acetil sau benzoil, care poate fi retrasă prin hidroliză cu o bază, cum ar fi hidroxidul de sodiu.

În mod alternativ, când ambele grupe prezente în materialul inițial nu conțin alchenil sau alchilil, grupa de protecție poate fi, de exemplu, o grupă α -arilalchil, cum ar fi grupa benzil, care poate fi retrasă prin hidrogenare în prezența unui catalizator, cum ar fi paladiu pe cărbune sau nichel Raney. În plus, grupa de protecție pentru grupa hidroxil reprezintă o grupă, cum ar fi terț-butildifenilsilil (-Si-t-Bu-Ph₂), care poate fi retrasă prin tratare cu TBAF.

MD 1638 G2

17

O grupă potrivită de protecție pentru grupa mercapto, poate fi, de exemplu, o grupă de esterificare, cum ar fi grupa acetyl, care poate fi retrasă prin hidroliză cu o bază, cum ar fi hidroxidul de sodiu.

O grupă de protecție potrivită pentru grupa amino, poate fi, de exemplu, o grupă alchilcarbonil, cum ar fi grupa acetyl ($\text{CH}_3\text{CO}-$), care poate fi retrasă prin tratare cu o soluție apoasă de acid anorganic, cum ar fi acidul azotic, sulfuric sau clorhidric. O altă grupă de protecție pentru grupa amino este o grupă alcocarbonil, cum ar fi grupa metoxycarbonil sau terț-butiloxycarbonil. Aceste grupe pot fi retrase prin tratare cu un acid organic, cum ar fi acidul trifluoracetic.

O grupă potrivită de protecție pentru grupa amino primară este, de exemplu, o grupă acetyl, care poate fi retrasă prin tratare cu un acid anorganic, cum ar fi acidul azotic, sulfuric sau clorhidric, sau o grupă ftaloil, care poate fi retrasă prin tratare cu o alchilamină cum ar fi dimetilaminopropilamina sau cu hidrazină.

O grupă potrivită de protecție pentru grupa carboxi poate fi o grupă de esterificare, de exemplu grupa metil sau etil, care poate fi retrasă prin hidroliză cu o bază, cum ar fi hidroxidul de sodiu. O altă grupă de protecție utilă este grupa terț-butyl, care poate fi retrasă cu un acid organic, cum ar fi acidul trifluoracetic.

Din descrierea detaliată a procedurii, în special a variantei de preferință, de obținere a compușilor cu activitate antiproliferativă, conform prezentei invenții, specialiștilor din domeniu le va fi evident că diverse alte procedee, la fel ca și modificările și schimbările în procedeele examinate, pot fi utilizate pentru a obține compușii prezentei invenții.

Compușii cu activitate antiproliferativă de chinazolină din prezenta invenție, care pot fi utilizați în compozițiile farmaceutice, conform invenției, includ toți compușii descriși mai sus, la fel ca și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestor compuși. Sărurile acide de adiție acceptabile farmaceutic ale compușilor prezentei invenții, conținând o grupă bazică, sunt formate, în cazul potrivit, cu acizi organici și anorganici tari și de tărie moderată în prezența unei amine bazeice prin metode cunoscute în domeniu. Exemplele de săruri acide de adiție, care se examinează în prezenta invenție, includ:

(1) sărurile acizilor organici, cum ar fi maleat, fumarat, lactat, oxalat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, tartrat, glucuronat, citrat și acetat,

și (2) sărurile acizilor anorganici, cum ar fi hidrobromură, hidroclorură, hidrosulfat, fosfat și nitrat.

Sărurile bazeice de adiție acceptabile farmaceutic ale compușilor prezentei invenții, conținând o grupă acidă, se obțin prin metode cunoscute de baze organice și anorganice, și includ metale alcaline netoxice și baze alcalino-pământoase, de exemplu, hidroxizi de calciu, sodiu și potasiu; hidroxid de amoniu și baze anorganice antotoxice, cum ar fi trietilamina, butilamina, piperazina și tri(hidroximetil)-metilamina.

Așa cum s-a stabilit anterior, compușii prezentei invenții posedă o activitate antiproliferativă, proprietate care se manifestă ca activitate antitumorală.

Compusul invenției poate fi activ *per se* sau poate fi un promedicament, care se transformă *in vivo* într-un compus activ. Compușii preferați ai invenției sunt activi, exercitând inhibarea enzimei timidilatsintază. În particular, compușii preferați sunt activi, inhibând proliferarea liniei celulare L1210, unei linii celulare de leucemie la șoareci, care poate fi obținută în cultura tisulară. Așa compuși ai prezentei invenții sunt, de asemenea, activi, inhibând creșterea bacteriilor, cum ar fi *Escherichia coli*, bacterie gramnegativă, care se poate obține în cultură.

Compușii cu activitate antiproliferativă conform prezentei invenții, precum și sărurile lor acceptabile farmaceutic, pot fi încorporați în forme dozate potrivite, cum ar fi capsulele, tabletele sau preparatele injectabile. Pot fi utilizați purtători solizi sau lichizi acceptabili farmaceutic. Purtătorii solizi includ amidon, lactoză, dihidrat de sulfat de calciu; gips, zaharoză, talc; gelatină, agar, pectină; gumă arabică, stearat de magneziu și acid stearic. Purtătorii lichizi includ sirop, ulei de alune, ulei de măsline, săruri și apă.

Similar, purtătorul sau diluantul poate include orice material cu eliberare lentă (prelungită), cum ar fi gliceril-monostearat sau gliceril-distearat, independent sau cu ceară. În cazul în care se utilizează un purtător lichid, prepararea poate fi sub formă de sirop, elixir, emulsie, capsule moi de gelatină, lichid injectabil steril (de exemplu, soluție), cum ar fi în fiole, sau sub formă de suspensie lichidă apoasă sau fără apă.

Preparările farmaceutice se efectuează respectând tehnologiile obișnuite, cunoscute farmaciștilor, utilizând așa etape, cum ar fi agitarea, granularea și compresarea, când este necesară formularea tabletelor, sau agitarea, introducerea și dizolvarea ingredientelor, pentru a obține produse dezirabile pentru administrare orală, parenterală, topică (locală); intravaginală, intranasală; intrabronhială, intraoculară, intraauriculară și rectală.

Compoziția, conform invenției, mai poate include unul sau mai mulți compuși, care sunt agenți antitumorali, cum ar fi inhibitori ai mitozei (de exemplu, vinblastina), agenți de alchilare (de exemplu, cis-platina, carboplatina și ciclofosfamida), inhibitori ai dihidrofolatreductazei (de exemplu, metotrexat, piritrexim și trimetrexat), alți inhibitori ai timidilatsintazei, antimetaboliți (de exemplu, 5-fluoruracil și arabinozid-citozină); antibiotice de intercalare (de exemplu, adriamicină și bleomicină), enzime (de exemplu, asparaginază), inhibitori ai topoizomerazei (de exemplu, etopozidă) sau modificatori ai răspunsului biologic (de exemplu, interferonă).

MD 1638 G2

18

Compoziția, conform prezentei invenții, poate de asemenea include unul sau mai mulți compuși, inclusiv agenți antibacterieni, antimicotici, antiparazitari, antivirali, antipsoriatici și anticoccidici.

Exemplele de agenți antibacterieni includ, bunăoară sulfonamidă, cum ar fi sulfametoxazol; sulfadazină, sulfamet sau sulfadoxină; inhibitori ai dihidrofolatreductazei, cum ar fi trimetoprim, bromdiaprim sau trimetrexat; peniciline; cetalosporine, aminoglicozide, inhibitori bacteriostatici ai sintezei proteinei; acizi chinoloncarboxilici și izotiazoloanalogii lor.

Un alt aspect al invenției se referă la metodele terapeutice de inhibare a creșterii și proliferării celulelor organismelor superioare și microorganismelor, metodele care includ administrarea unei gazde a parazitului, cum ar fi o gazdă vertebrată (de exemplu, mamifere sau păsări) a cantității eficiente de compus conform prezentei invenții. În particular, metoda terapeutică preferabilă include administrarea unei gazde a parazitului a cantității eficiente de compus conform prezentei invenții pentru a inhiba enzima timidilatsintază. Compușii conform invenției, în special, sunt utili pentru tratamentul gazdelor-mamifere, cum ar fi gazda umană, și pentru tratamentul gazdelor-păsări.

Oricare din compușii cu activitate antiproliferativă, examinați mai sus, sau sărurile lor acceptabile farmaceutic, pot fi utilizați în metodele terapeutice conform invenției și pot fi administrați sub formă de compoziție acceptabilă farmaceutic, care include un diluant sau un purtător, așa cum se descrie mai sus. Dozele compușilor, de preferință, includ unități dozate farmaceutic, fiecare reprezentând o cantitate eficientă de compus activ. Prin cantitate eficientă se subînțelege cantitatea suficientă pentru inhibarea metabolismului folatului și obținerea unor efecte benefice din aceasta, prin administrarea uneia sau a mai multor unități dozate farmaceutic.

De exemplu, doza unică zilnică pentru gazda vertebrată include o cantitate de până la cca 1 g de compus activ la 1 kg de greutate corporală a gazdei, de preferință, 0,5 g, mai preferabil 100 mg și cel mai preferabil cca 50 mg/kg de greutate corporală a gazdei.

Doza selectată poate fi administrată animalelor homeoterme sau mamiferelor, de exemplu, pacienților umani, în cazul necesității unui tratament mediat pentru inhibarea metabolismului folatului, printr-o metodă cunoscută de administrare, inclusiv cea topică (de exemplu, un unguent sau cremă), orală, rectală (de exemplu, în supozitoare), parenteral prin injecții sau infuzii continue, intravaginal, intranasal, intrabronhial, intraauricular sau intraocular.

Compușii conform prezentei invenții se caracterizează prin manifestarea unui sau oricărui din mai multe efecte: antiproliferativ; antibacterian; antiparazitar, antiviral; antipsoriatic, anticoccidic sau antimicotic. Compușii sunt, în special, utilizați pentru a produce un efect antitumoral la gazda vertebrată cu tumoare.

Exemple

Conform descrierii anterioare, în tabelul 1 este prezentat un număr de compuși preferați. Exemplele de procedee utilizate pentru a obține unii din acești compuși preferați sunt prezentate în continuare.

Structurile tuturor compușilor, conform prezentei invenții, au fost confirmate prin spectroscopie cu rezonanță magnetică a protonilor, spectroscopie în infraroșu, microanalizele elementelor și/sau spectrometrie de masă. Absorbția spectrului infraroșu s-a efectuat cu spectrometrul Midac FP sau Perkin Elmer Model 457.

Spectrele au fost obținute ca granule de KBr (bromură de potasiu) sau benzi clare și valorile maxime au fost raportate în cm^{-1} .

Spectrul rezonanței magnetice a protonilor a fost determinat utilizând spectrometrul General Electronic QE-300, care operează pe o lungime de câmp de 300 MHz. Schimbările chimice sunt raportate în părți la milion (δ), stabilind referințe, astfel ca, în CDCl_3 , maximul de CHCl_3 este la 7.26 ppm și în DMSO-d_6 , maximul de DMSO este la 2.49 ppm. Multiplicațiile standard și maxime sunt notate cum urmează: s, singlet; d, dublet; dd, dublet de dubleturi; t, triplet; brs, singlet lat; brd, dublet lat; br, semnal lat; m, multiplet.

Spectrul de masă a fost determinat cu precizie înaltă VG 7070 E - HF, care utilizează metoda inserării directe, un voltaj ionizat de 70 eV și o temperatură a sursei de ioni de 200°C. Microanalizele elementelor au furnizat rezultate pentru elemente, de regulă, $\pm 0,4\%$ din valorile teoretice.

Proceduri generale

N,N-dimetilformamida ("DMF") a fost uscată pe o sită moleculară de 3- Å activată (250°C); N,N-dimetilacetamida ("DMA") (Aldrich Gold Label grade) se usucă în mod similar. Tetrahidrofuranul ("THF") se distilează din benzofenol cetil de sodiu într-o atmosferă de azot. Termenul "eter" se referă la eterul dietilic.

Cromatografia (cromatograf cu flacăra) s-a efectuat utilizând silicagel 60 (Merck Art 9385). Deoarece substanța brută solidă era insolubilă în eluant, ea s-a dizolvat într-un solvent mai polar-siliciu Merck Art 7734.

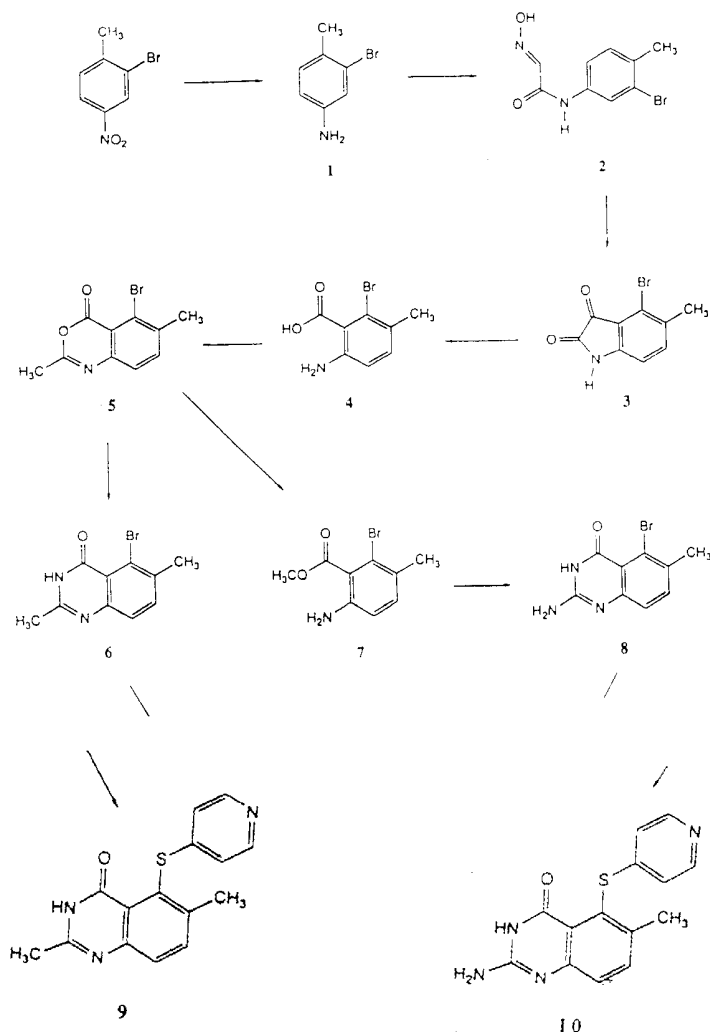
Soluția concentrată de sare s-a evaporat până la uscare cu un evaporator rotativ utilat cu un strat de sticlă topită pentru a preveni dispersarea siliciului. Siliciul în înveliș s-a aplicat apoi pe coloană.

Pentru cromatografia în strat subțire ("TLC") s-au aplicat plăcile de siliciu 60 F₂₅₄ (Merck Art 5719) preînvelite. Extractele se usucă deasupra Na_2SO_4 sau MgSO_4 anhidru. Punctele de topire au fost determinate cu aparatele Mel-Temp și nu au fost corectate.

Exemplul 1. Obținerea compușilor 8A și 14A. Compușii 8A și 14A se obțin conform schemei reacției următoare:

MD 1638 G2

19



8A

14A

Obținerea compusului intermediar (1) - 3-brom-4-metil-anilină. 50,0 g (0,23 mol) de soluție de 2-brom-4-nitro-toluen în 500 ml metanol se plasează într-un balon de hidrogenare Parr.

La această soluție se adaugă 5,0 g nichel Raney. Acest amestec se hidrogenizează la 30 psi H_2 în hidrogenatorul Parr timp de 3 h, agitându-l. Balonul Parr se golește, amestecul de reacție se filtrează prin sol diatomaceu (Celite) și filtratul se evaporă, obținându-se 41,0 g (95%) de ulei de culoare galben, IR (pur) 3329, 3144, 2604, 1609, 1288, 1030, 812 cm^{-1} ; 1H RNM (DMSO- d_6) δ 2,13 (s, 3H), 5,60 (bs, 2H), 6,46 (dd, 1H, J=8,1 Hz, 2,3 Hz), 6,79 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,94 (d, 1H, J=8,2 Hz). HRMS calc. pentru C_7H_8BrN : 184,9843. Determ.: 184,9840.

Obținerea compusului intermediar (2) - 3-brom-4-metil- α -izonitrozacetanilidă. Un amestec din 45,0 g cloral-hidrat (0,27 mol), 65,0 g sulfat de sodiu (0,46 mol); 40,0 g 3-brom-4-metil-anilină (1) (0,21 mol); 20 ml HCl concentrat; 55,0 g hidroclorură de hidroxilamină (0,79 mol) și 1,5 L H_2O se încălzește la 100°C timp de 1 h. Reacția se răcește până la 0°C, se corectează precipitatul prin filtrare. Substanța solidă se spală cu H_2O și se usucă, obținându-se 41,0 g (76%) substanță solidă de culoare roșietică-cafenie: p.t. 195-197°C. IR (KBr) 3439, 3310, 3110, 2998, 2876, 2749, 1636, 1591, 1466, 1256, 905, 691 cm^{-1} ; 1H RNM (DMSO- d_6) δ 2,28 (s, 3H), 3,50 (bs, 1H), 7,28 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,53 (dd, 1H, J=8,2, 2,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J=2,0 Hz), 10,26 (s, 1H), 12,21 (s,

MD 1638 G2

20

1H). Anal. calc. pentru $C_9H_9BrN_2O_2$: C, 42,04; H, 3,53; Br, 31,08; N, 10,90. Determ.: C, 42,71; H, 3,57; Br, 31,44; N, 11,09.

Obținerea compusului intermediar (3) - 4-brom-5-metilizatină. La 160 ml acid sulfuric concentrat la 80°C se adaugă 40 g (0,156 mol) de compus intermediar (2) și se agită timp de 1 h. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se toarnă în 2 L de gheață fărâmițată, se spală cu apă și apoi cu benzen. Substanța solidă de culoare roșie se adaugă în 800 ml etanol fierbând. Soluția se lasă să se răcească până la temperatura camerei, se colectează și apoi se spală cu etanol rece. 6-brom-5-metilizatina, la fel și produsul dezirabil rămânând în lichidul-mamă, și poate fi separat prin cromatografia momentană pe coloană de silicagel. Turta de filtrat se usucă, obținându-se 19 g (50,7%) de substanță solidă de culoare roșie: p.t. 245-248°C. IR (KBr) 3302, 1750, 1609, 1466, 1273, 675 cm^{-1} ; 1H RNM ($CDCl_3$) δ 2,26 (s, 3H), 6,8 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,5 (d, 1H, J=8,3 Hz), 11,06 (s, 1H). Anal. calc. pentru $C_9H_9BrNO_2$: C, 45,02; H, 2,52; Br, 33,28; N, 5,86. Determ.: C, 45,10; H, 2,54; Br, 33,19; N, 5,84.

Obținerea compusului intermediar (4) - acid 5-metil-6-brom-antranilic. Un amestec din 80 ml NaOH 3N și 19 g izatină (3) (0,08 mol) se încălzește până la 80°C. La soluție se adaugă 18 ml H_2O_2 de 30% și amestecul se agită timp de 1 h. Amestecul se răcește până la 5°C și se acidulează până la pH 5 cu acid clorhidric concentrat. Soluția se evaporă până la uscare și se adaugă 300 ml metanol. Amestecul se filtrează și filtratul se evaporă, obținându-se 18 g de substanță solidă de culoare roșietic-cafeniu (37,8% teoretic): p.t. (hidrocarbură) 290-294°C. IR (KBr) 3619, 3229, 1578, 1478, 1412, 1381, 1084, 1010, 820, 706 cm^{-1} ; 1H RNM ($DMSO-d_6$) δ 2,13 (s, 3H), 4,9 (s, 2H), 6,4 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,74 (d, 1H, J=7,8 Hz).

Obținerea compusului intermediar (5) - 5-brom-6-metil-acetilantranil-(5-brom-2,6-dimetil-4H-3,1-benzoxazin-4-onă). Un amestec din 18 g acid antranilic (4) (0,078 mol) în 300 ml anhidridă acetică se încălzește în reflux timp de 3 h. Soluția se răcește până la 0°C și se filtrează. Turta de filtrat se spală cu acetona obținându-se 16 g (81% teoretic) substanță solidă de culoare albă (p.t. 190-194°C), care se utilizează fără o purificare ulterioară. IR (KBr) 3460, 1750, 1660, 1554, 1416, 1260, 1070, 841 cm^{-1} ; 1H RNM ($CDCl_3$) δ 2,45 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 7,40 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,64 (d, 1H, J=8,0 Hz). HRMS calc. pentru $C_{10}H_8BrNO_2$: 252,9738. Determ.: 252,9743.

Obținerea compusului intermediar (6) - 5-brom-3,4-dihidro-2,6-dimetilchinazolin-4-onă. Amoniul anhidru (50 ml) se condensează într-un balon ce conține 8,5 g (34,0 mmol) antranil (5) și reacția se agită timp de 3 h. Solventul se evaporă cu formarea unui reziduu la care se adaugă 75 ml NaOH 1N. Amestecul se încălzește în reflux de temperatură timp de 1 h. Soluția obținută se răcește până la 0°C și se acidulează până la pH 4 cu acid clorhidric concentrat. Amestecul se filtrează și turta de filtrat se spală cu apă și apoi se usucă, obținându-se 7,1 g (82,5% teoretic) de compus (6) sub formă de substanță solidă de culoare roșietică-cafenie: p.t. 288-291°C (cu desc.). Produsul se utilizează fără o purificare ulterioară. IR (KBr) 2910, 2620, 1680, 1630, 1460, 1377, 1298, 1128, 872 cm^{-1} ; 1H RNM ($DMSO-d_6$) δ 2,33 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 7,49 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,70 (d, 1H, J=8,3 Hz), 12,20 (bs, 1H). HRMS calc. pentru $C_{10}H_9BrN_2O$: 251,9898. Determ.: 251,9908.

Obținerea compusului (7) - etil-2-amino-6-brom-5-metilbenzoat. Un amestec din 10 g (0,039 mol) antranil (5) în 75 ml de metanol se încălzește în reflux timp de 2 h. Amestecul de reacție se evaporă până la uscare. Reziduu se dizolvă în 20 ml de H_2O și se neutralizează până la pH 7 cu trietilamină. Soluția apoasă se extrage cu clorură de metilen. Se separă straturile și stratul organic se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se filtrează și se evaporă până la uscare, obținându-se 6 g de compus (7) sub formă de ulei de culoare portocalie (63% teoretic). IR (pur) 3483, 3410, 3220, 3000, 2950, 2851, 1720, 1620, 1560, 1430, 1288, 1120, 1015, 816 cm^{-1} ; 1H RNM ($CDCl_3$) δ 2,31 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,10 (bs, 2H), 6,60 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,05 (d, 1H, J=8,1 Hz). HRMS calc. pentru $C_9H_{10}BrNO_2$: 242,9890. Determ.: 242,9895.

Obținerea compusului intermediar (8) - 2-amino-5-brom-3,4-di-hidro-6-metilchinazolin-4-onă. Într-o soluție de ester metilic (7) (6 g, 24 mmol) în 50 ml digluma se adaugă 3 g (24 mmol) hidroclorură de clorformamidină. Amestecul se încălzește în reflux timp de 1 h. Se răcește apoi până la 0°C și se filtrează. Soluția solidă se spală cu eter și apoi se usucă, se formează 6,25 g (88% teoretic) de substanță solidă de culoare roșietic-cafeniu: p.t. (hidroclorură) >390°C. Produsul se utilizează fără purificare ulterioară. IR (KBr) 3140, 2950, 1670, 1620, 1471, 1402, 816, 600 cm^{-1} ; 1H RNM ($DMSO-d_6$) δ 2,28 (s, 3H), 6,75 (bs, 2H), 7,0 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,40 (d, 1H, J=8 Hz), 11,8 (bs, 1H). HRMS calc. pentru $C_9H_8BrN_3O$: 253,9927. Determ.: 253,9929.

Obținerea compusului (9) (compusul 8A) - 3,4-dihidro-2,6-dimetil-4-oxo-5-(4-piridiltio)-chinazolină. La soluția din 3,2 g de 4-mercaptopiridină (28,8 mmol) în 50 ml N,N-dimetilacetamidă anhidră la 0°C se adaugă 1,24 g (28,8 mmol) NaH (dispersie de 60% în ulei mineral) și amestecul se agită timp de 1 h. La acest amestec de reacție se adaugă 3,1 g de brom-chinazolină (6) (0,012 mol), 1,4 g de bromură de cupru (I) și 0,70 g oxid de cupru (I). Amestecul se încălzește la 90°C timp de 4 h. Amestecul de reacție se evaporă până la uscare, la reziduu se adaugă 50 ml soluție H_2S /metanol (10 g/L) și se agită timp de 1 h. Amestecul se filtrează și filtratul se evaporă până la uscare. Substanța solidă se purifică prin cromatografie (cromatografie cu flacără) pe silicagel, utilizând $MeOH/CH_2Cl_2$ (5:95) obținându-se 1,7 g (48% teoretic) de substanță solidă de culoare roșietic-cafeniu: p.t. 235-238°C; IR (KBr) 3430, 1670, 1633, 1575, 1460, 1408, 1300, 841, 820, 714 cm^{-1} ; 1H RNM ($DMSO-d_6$) δ 2,28 (s,

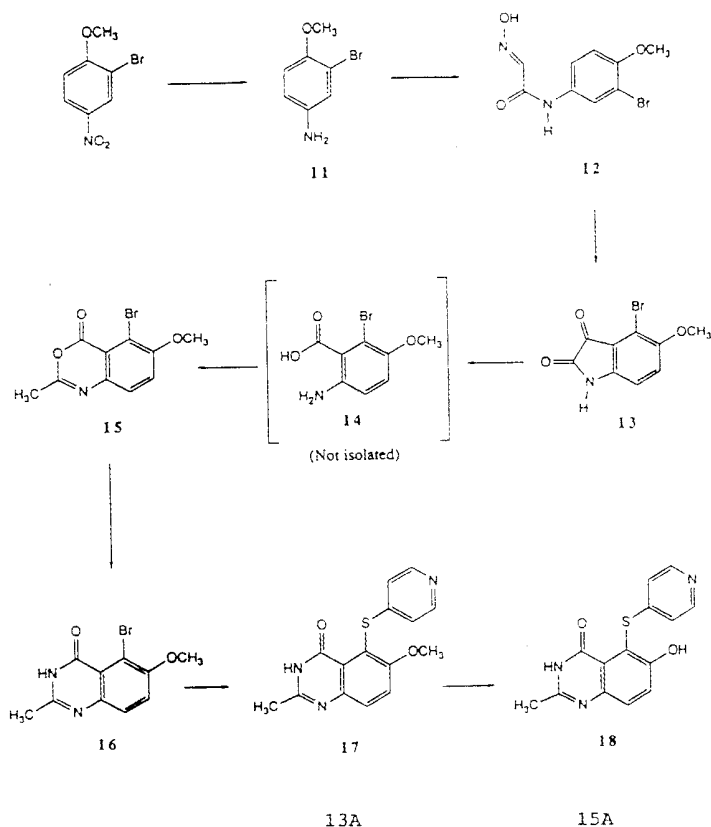
MD 1638 G2

21

3H), 2,40 (s, 3H), 6,80, (d, 2H, J=5,9 Hz), 7,60 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,80 (d, 1H, J=8,5 Hz), 8,24 (d, 2H, J=6,5 Hz), 12,10 (bs, 1H). Anal. calc. pentru $C_{15}H_{13}N_3OS \cdot H_2O$: C, 59,80; H, 4,98; N, 13,95; S, 10,63; Determ.: C, 59,58; H, 4,90; N, 13,89; S, 10,62. HRMS cal. pentru $C_{15}H_{13}N_3OS$: 283,0773. Determ.: 283,0779.

Obținerea compusului (10) (compusul 14A) - 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)chinazolină. La o soluție din 17,2 g de 4-mercaptopiridină (15,5 mol) în 250 ml N,N-dimetilacetamidă anhidră la 0°C se adaugă 6,2 g (15,5 mol) NaH (dispersie de 60% în ulei mineral) și reacția se agită timp de 1 h. La soluție se adaugă 15 g aminochinazolină HCl (8) (51,3 mmol), 4,5 g de bromură de cupru (I) și 4,5 g de oxid de cupru (I). Amestecul se încălzește la 90°C timp de 4 h și apoi se concentrează sub vid. La substanța solidă ce rezultă se adaugă 150 ml soluție $H_2S/MeOH$ (20 g/L). Amestecul întunecat se agită timp de 1 h, CuS precipitat se elimină prin filtrare și filtratul metanoliz se evaporă. Substanța solidă se spală cu clorură de metilen, urmată de eter etilic și în final cu izopropanol fierbând, obținându-se 7,5 g (50% teoretic) de compus (10) sub formă de substanță solidă de culoare roșietică-cafenie: p.t. 301-302°C; IR (KBr) 3320, 3150, 2750, 1670, 1575, 1466, 1305, 1220, 804, 710, 482 cm^{-1} ; 1H NRM (DMSO- d_6) δ 2,30 (s, 3H), 6,35 (bs, 2H), 6,80 (d, 2H, J=5,9 Hz), 7,26 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,58 (d, 1H, J=8,5 Hz), 8,25 (bs, 2H), 10,85 (bs, 1H). Anal. calc. pentru $C_{14}H_{12}N_4OS \cdot 1,5H_2O$: C, 54,00; H, 4,86; N, 18,00; S, 10,30. Determ.: C, 53,81; H, 4,25; N, 17,71; S, 10,28. HRMS calc. pentru $C_{14}H_{12}N_4OS$: 284,0734. Determ.: 284,0732.

Exemplul 2. Obținerea compușilor 13A și 15A. Compușii 13A și 15A se obțin conform schemei reacției următoare:



Obținerea compusului intermediar (11) - 3-brom-4-metoxianilină. La o soluție din 38,0 de 1-brom-4-nitanizol (0,164 mol) în 300 ml metanol/THF (1:1) se adaugă 5 ml de hidrazină anhidră și 4,0 g catalizator de nichel Raney activat, suspendat în etanol. Amestecul se agită și se încălzește într-un reflux lent, până când amestecul începe să se barboteze (efervesceze). Într-o perioadă de 3 h, 7 ml adiționale de nichel Raney se introduc în reacție. Amestecul de reacție cald se filtrează sub vid printr-o membrană de silicagel pentru a elimina catalizatorul și membrana apoi se spală cu acetat de etil. Filtratul se concentrează și uleiul de culoare cafenie întunecată se plasează sub un vid înalt pentru a elimina urmele de solvent. Produsul se descompune imediat și se

MD 1638 G2

22

utilizează așa cum este. ^1H RNM (CDCl_3) δ 3,46 (s, 2H), 6,60 (dd, 1H, $J=8,6$, 2,7 Hz), 6,73 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J=2,7$ Hz).

Obținerea compusului intermediar (12) - 3-brom-4-metoxi- α -izonitrozoacetanilidă. Într-un balon cu fund rotund cu gât triplu cu o capacitate de 250 ml se introduc 84 ml apă și 6,3 g (37,8 mmol) cloral-hidrat. Balonul se utilizează cu un malaxor mecanic și cu condensator de reflux. Se adaugă 90 g praf de sulfat de sodiu anhidru timp de 1 min la o agitare constantă. Se adaugă o soluție din 6,3 g (31,2 mmol) de anilină (11) în 3,0 ml HCl conc. și 21 ml apă, urmată de o soluție de 7,7 g (112 mmol) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ în 35 ml apă. Amestecul se încălzește lent în reflux, agitându-l constant și continuu timp de 2 min, timp în care se formează cristale de culoare cafenie. Amestecul se răcește, filtratul solid se separă, se spală bine cu apă și se usucă până la o greutate constantă sub vid. Substanța solidă formată cântărește 5,65 g (66% teoretic) și se purifică suficient pentru etapa următoare. Proba analitică se prepară prin recristalizare. P.t. 202-203°C (hexan, EtOAc). IR (KBr) 3409, 2875, 2056, 2023, 1643, 1634, 1543, 1502, 1295, 1270, 1047, 799 cm^{-1} ; ^1H RNM (CDCl_3 , o picătură $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,88 (s, 3H), 6,87 (d, 1H, $J=8,9$ Hz), 7,53 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 8,49 (s, 1H), 11,60 (s, 1H, NH). Anal. calc. pentru $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_3\cdot 0,11\text{EtOAc}$: C, 40,09; H, 3,52; Br, 28,26; N, 9,91. Determ.: C, 40,45; H, 3,44; Br, 27,86; N, 10,34.

Obținerea compusului intermediar (13) - 4-brom-5-metoxiizatină. α -izonitrozoacetanilida (12) uscată sub vid (3,0 g; 11 mmol) se adaugă lent în 8,0 ml H_2SO_4 conc. la 50°C, cu agitare pe tot parcursul. Amestecul fiind inițial de culoare galbenă, devine apoi din nou întunecat. Timp de 10 min temperatura se ridică până la 65°C și reacția se conduce ulterior de către TLC (EtOAc/hexan; 40:60). Încălzirea până la 65-70°C rezultă cu consumul complet al materialului inițial, fapt care se determină prin TLC. După finalizare, în amestecul de reacție se adaugă 80 g gheață fărâmițată, prin agitare. Substanța solidă de culoare roșu-întunecat, ce se formează, se separă prin filtrare, se spală de acid liber cu apă și se usucă sub vid. Substanța ce rezultă se purifică prin cromatografie (cromatograf cu flacăra) pe coloană cu silicagel cu gradientul sistemului EtOAc/hexan 40:60; 50:50; 60:40; 70:30; 80:20. Izomerul indezirabil, 6-brom-5-metoxiizatină se eluează inițial, urmat de izomerul dezirabil (13), care se izolează sub formă de substanță solidă de culoare roșie (0,71 g; randamentul 25%). P.t. 250-251°C. IR (KBr) 2064, 1758, 1750, 1634, 1278 cm^{-1} ; ^1H RNM (CDCl_3 , o picătură $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,91 (s, 3H), 6,84 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 10,88 (s, 1H). Anal. calc. pentru $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNO}_3$: C, 42,19; H, 2,34; Br, 31,25; N, 5,47. Determ.: C, 42,27; H, 2,37; Br, 31,30; N, 5,42.

Obținerea compusului intermediar (15) - 5-brom-6-metoxiacetantranil (5-brom-2,6-dimetil-4H-3,1-benzoxazin-4-onă). Soluția din 2,28 g (8,9 mmol) izatină (13) în 13,4 ml NaOH ap. 2N (26,7 mmol), agitată cu un malaxor magnetic, se răcește până la 0°C. La această soluție rece se adaugă treptat 0,90 ml H_2O_2 de 30% (8,9 mmol) menținând temperatura mai jos de 20°C. Evoluția reacției se urmărește prin TLC (EtOAc/hexan; 40:60). Se adaugă 0,20 ml adiționale de H_2O_2 de 30% și amestecul se agită 20 min la temperatura camerei. În acest timp, TLC indică consumul materialului inițial. Amestecul se acidulează cu acid acetic glacial până la pH 4 și se concentrează într-un captor criogenic la -78°C, separând acidul 6-brom-5-metoxiantranilic (14) brut sub formă de substanță semisolidă. Acest amestec salin se tratează cu 28 ml anhidridă acetică și se conduce în reflux timp de 40 min. Amestecul de culoare întunecată se concentrează, cum a fost descris anterior. La reziduu se adaugă un exces de acetat de etil : hexan (2:1). Amestecul se încălzește și se filtrează fierbinte prin silicagel și se separă particulele insolubile și colorate. Soluția se concentrează parțial și se lasă să se răcească, produsul cristalizat cântărind 1,71 g (71% pe baza izatinei inițiale (13)). P.t. 228-229°C (cu desc.). IR (KBr) 3397, 2039, 1717, 1651, 1625, 1543, 1295, 1055, 881, 617 cm^{-1} ; ^1H RNM (CDCl_3) δ 2,42 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,34 (d, 1H, $J=8,9$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J=8,9$ Hz). Anal. calc. pentru $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}_3$: C, 44,44; H, 2,96; Br, 26,62; N, 5,19. Determ.: C, 44,32; H, 3,04; Br, 29,53; N, 5,09.

Obținerea compusului intermediar (16) - 5-brom-3,4-di-hidro-6-metoxi-2-metil-chinazolin-4-onă. Din 1,25 g (4,6 mmol) de antranil (15), într-un balon cu fundul rotund uscat echipat cu un condensator cu gheață uscată, se condensează cca 50 ml NH_3 anhidru. Amestecul se agită cu un malaxor magnetic timp de 40 min. În acest timp condensatorul cu gheață uscată se retrage și NH_3 se evaporă. După evaporare se adaugă 15 ml apă și 1,5 ml NaOH 2N și soluția se conduce în reflux timp de 1 h. Soluția apoi se răcește până la temperatura camerei și se adaugă HCl 1N, ajustând pH-ul până la cca 9 și astfel se precipită chinazolina. Substanța de culoare albă se separă prin filtrare, se spală cu apă și se usucă, obținându-se 0,71 g de produs (57%). P.t. 273-274°C. IR (KBr) 3189, 3074, 2990, 2974, 2899, 2362, 1676, 1643, 1552, 1461, 1303, 1286, 1063, 872, 832 cm^{-1} ; ^1H RNM (CDCl_3) δ 2,39 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,39 (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 7,59 (d, 1H, $J=9$ Hz), 11,60 (s, 1H). Anal. calc. pentru $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$: C, 44,61; H, 3,35; Br, 29,74; N, 10,41. Determ.: C, 44,56; H, 3,40; Br, 29,63; N, 10,36.

Obținerea compusului intermediar (17) (compusul 13A) - 3,4-di-hidro-6-metoxi-2-metil-4-oxo-5-(4-piridil-tio)-chinazolină. La 78 mg (0,7 mmol) de 4-mercaptopiridină se adaugă 34 mg (0,5 mmol) NaOH solid în 1 ml de DMA uscat. La soluția obținută se adaugă 134 mg (0,5 mmol) de chinazolină (16) dizolvată în 2 ml DMA uscat. Amestecul se plasează într-o atmosferă de N_2 și se adaugă un amestec de catalizator fin triturat, care conține 44 mg CuBr și 22 mg Cu_2O . Amestecul se agită cu un malaxor magnetic și se încălzește până la 135°C, despre epuizarea completă a reacției se judecă după TLC ($\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ anh.; 0,5:4,5:9,5). Solventul se separă sub

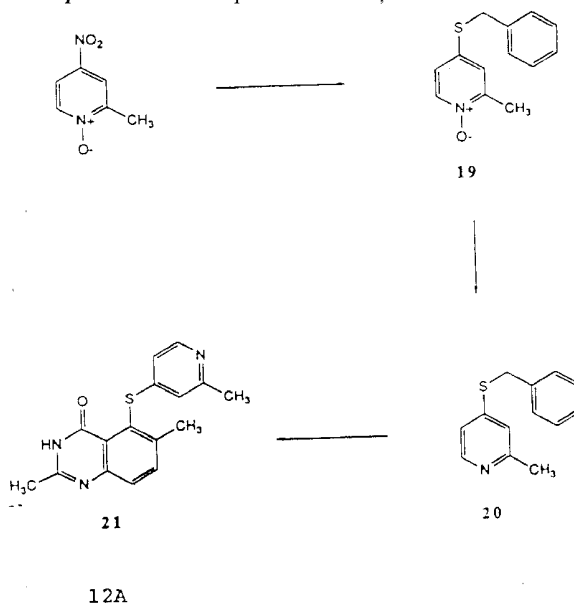
MD 1638 G2

23

un vid înalt printr-un captor criogenic, răcit până la -78°C . Produsul dezirabil se izolează prin cromatografie (cromatograf cu flacăra) ($\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ anh.; 0,5:4,5:9,5) pe silicagel, în cantitate de 130 mg (89%) de compus (17) sub formă de pudră de culoare albă. P.t. $248-249^{\circ}\text{C}$ (cu desc.). IR (KBr) 3358, 3073, 2933, 1682, 1634, 1574, 1475, 1462, 1318, 1277, 1059, 835, 710 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,36 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 6,90 (d, 2H, $J=5,1\text{ Hz}$), 7,48 (d, 1H, $J=9,1\text{ Hz}$), 7,79 (d, 1H, $J=9,1\text{ Hz}$), 8,28 (d, 2H, $J=5,1\text{ Hz}$), 10,86 (s, 1H). Anal. calc. pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 60,18; H, 4,38; N, 14,04; S, 10,71. Determ.: C, 60,28; H, 4,43; N, 14,07; S, 10,63. HRMS calc. pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 299,0730. Determ.: 299,0718.

Obținerea compusului intermediar (18) (compusul 15A) - 3,4-di-hidro-6-hidroxi-2-metil-4-oxo-5-(4-piridil-tio)-chinazolină. Separat eterul metilic, chinazolina (17) (100 mg; 0,30 mol) se conduc lent în reflux cu 2 ml de amestec 1:1 48% HBr ap. și AcOH glacial timp de 8 h. În acest timp, se separă solventul sub vid înalt printr-un captor criogenic la -78°C . Reziduul obținut se dizolvă în 10% NH_3 anh. în MeOH și se expune cromatografiei (cromatograf cu flacăra) pe coloană cu silicagel (NH_3 anh./MeOH/ CHCl_3 ; 0,5:4,5:9,5), se obțin 62 ml de compus (18) sub formă de pudră de culoare albă (65%), p.t. $246-247^{\circ}\text{C}$ (cu desc.). IR (KBr) 3450, 3240, 3073, 1667, 1634, 1580, $1464, 629\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,40 (s, 3H), 6,83 (d, 2H, $J=6,0\text{ Hz}$), 7,40 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7,59 (d, 1H; $J=9,0\text{ Hz}$), 8,20 (d, 2H, $J=6,0\text{ Hz}$), 8,51 (s, 1H), 11,51 (s, 1H). Anal. calc. pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 58,94; H, 3,13; N, 11,97; S, 11,22. Determ.: C, 58,98; H, 3,16; N, 12,00; S, 11,61. HRMS calc. pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 285,05733. Determ.: 285,05720.

Exemplul 3. Obținerea compusului 12A. Compusul 12A se obține conform schemei reacției următoare:



Obținerea compusului (19) - 4-benziltio-2-picolin-N-oxid. Uleiul mineral se separă de la hidrura de potasiu (0,11 M; 35% mas. dispersie în ulei mineral) prin spălare repetată cu eter de petrol (5x50 ml). Eterul de petrol restant se elimină sub vid. La această substanță solidă, cu precipitație se adaugă 350 ml TNF anhidru. Suspensia bine agitată se răcește până la 0°C . La acest amestec se adaugă prin picurare 14,1 ml (0,12 mol) benzilmercaptan timp de 30 min. Amestecul alb ca laptele rezultat se încălzește până la temperatura camerei și apoi se agită încă 30 min. Amestecul se răcește apoi până la -30°C și se adaugă în porții 15,41 g (0,1 mol) de 4-nitro-2-picolin-N-oxid. Amestecul din întunecat se colorează în portocaliu-cafeniu. Imediat după încălzirea până la temperatura camerei, amestecul se conduce în reflux timp de 1 h. În această perioadă reacția se răcește până la 0°C și se stinge cu 50 ml apă. Cu HCl 2M se ajustează pH-ul amestecului la cca 6, și se extrage cu diclorometan (3x300 ml). Straturile organice combinate se usucă (Na_2SO_4 anhidru) și solventul se separă sub o presiune joasă. Reziduul brut se cromatografiază pe silicagel cu MeOH/ CH_2Cl_2 (Gradientul: 3:97; 4:96; 5:95). Produsul pur se izolează (6,94 g; 30% randamentul) sub formă de substanță solidă de culoare roșietică-cafenie: p.t. $98-99^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) 3063, 3028, 1612, 1466, 1236, 831, 715, 675 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,45 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,97 (dd, 1H, $J=6,8, 2,7\text{ Hz}$), 7,07 (d, 1H, $J=2,7\text{ Hz}$), 7,32 (m, 5H); 8,09 (d, 1H, $J=6,8\text{ Hz}$). Anal. calc. pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NOS}$: C, 67,50; H, 5,66; N, 6,05; S, 13,86. Determ.: C, 67,51; H, 5,69; N, 6,08; S, 13,77.

MD 1638 G2

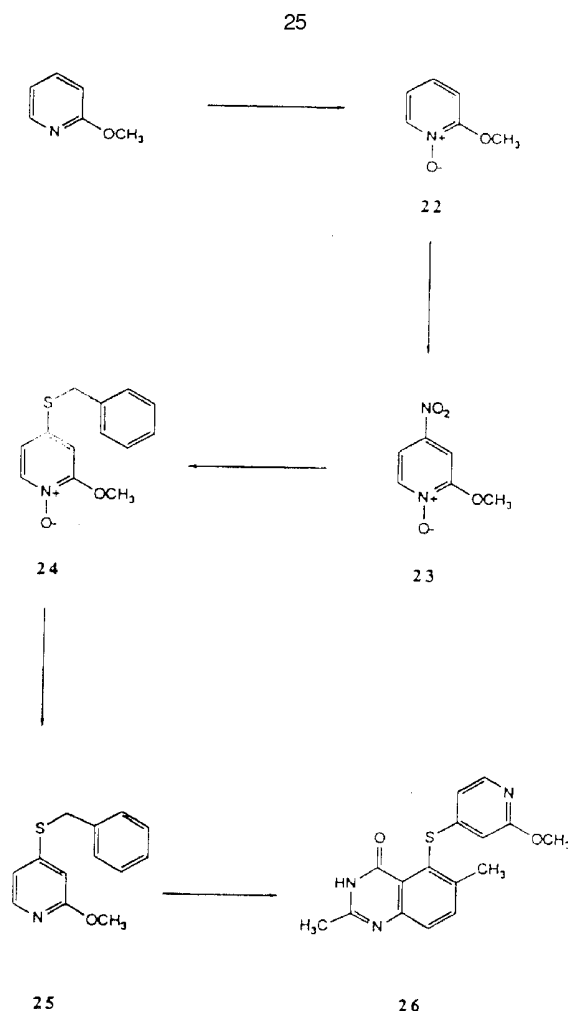
24

Obținerea compusului intermediar (20) - 4-benziltio-2-picolină. Compusul (19) (1,97 g; 8,5 mmol) se dizolvă în 50 ml cloroform. Soluția se agită, se răcește până la 0°C și se adaugă în picături 1,75 ml (17,4 mmol) triclozură de fosfor. După adăugarea completă, amestecul de reacție se lasă la temperatura camerei și apoi se încălzește ușor într-un reflux de temperatură (aproximativ 55°C) până când nici un N-oxid inițial nu mai este prezent în TLC (MeOH/CH₂Cl₂; 5:95). Soluția se răcește din nou până la 0°C și se adaugă 10 g gheață, agitând viguros amestecul. Amestecul se alcalinizează (pH 8) prin adăugarea cu precauție a NaOH 1M și faza organică se separă. Stratul apos se extrage cu diclorometan (3x50 ml) și straturile organice se combină și se usucă (Na₂SO₄ anhidru). Solventul se separă sub o presiune joasă, se obține ulei, care se cromatografiază (cromatograf cu flacăra) pe coloană cu silicagel utilizând MeOH/CH₂Cl₂; 3:97. Produsul se izolează sub formă de substanță solidă de culoare albă (1,54 g; randamentul 85%); p.t. 69-70°C. IR (KBr) 3028, 3003, 2920, 1583, 1454, 864, 815, 719, 702 cm⁻¹; ¹H RNM (CDCl₃) δ 2,55 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 8,28 (d, 1H, J=5,5 Hz). Anal. calc. pentru C₁₃H₁₃NS: C, 72,52; H, 6,08, N, 6,50; S, 14,90. Detem.: C, 72,46; H, 6,11; N, 6,50; S, 14,80.

Obținerea compusului (21) (compusul 12A) - 3,4-dihidro-2,6-dimetil-4-oxo-5-[4-(2-picoliniltio)]-chinazolină. La o soluție de 5 ml NH₃ condensat în 5 ml TNF păstrat la -78°C se adaugă 115 mg sodiu metalic (5,0 mmol). Soluția de culoare albastru-închis se agită timp de 15 min. La amestecul de reacție se adaugă 1,0 g (4,65 mmol) de 4-benziltio-2-picolină (20) și reacția se agită timp de 1-1/2 h, la 0°C. Solventul se separă sub vid și la substanța solidă formată se adaugă 10 ml de N,N-dimetilacetamidă anhidră, 0,5 g chinazolină (6) (2,0 mmol) și 0,25 g bromură de cupru (I). Amestecul se încălzește la 90°C timp de 4 h. Solventul se separă sub vid și substanța solidă formată se tratează cu 10 ml de soluție H₂S/MeOH (20 g/L). CuS insolubil se elimină prin filtrare și filtratul se evaporă până la uscare. Substanța solidă se purifică prin cromatografie (cromatograf cu flacăra) pe silicagel cu MeOH/CH₂Cl (5:95), se obțin 400 mg (84% teoretic) de substanță solidă de culoare roșietic-cafeniu; p.t. 225-227°C. IR (KBr) 3480, 3160, 3053, 2960, 1670, 1630, 1590, 1460, 1298, 831 cm⁻¹; ¹H RNM (DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 6,60 (bs, 1H), 6,80 (bs, 1H), 7,60 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,80 (d, 1H, J=8,4 Hz). Anal. calc. pentru C₁₆H₁₅N₃OS•0,5H₂O: C, 62,73; H, 5,22; N, 13,72; S, 10,46. Determ.: C, 63,08; H, 5,20; N, 13,73; S, 10,50. HRMS calc. pentru C₁₆H₁₅N₃OS: 297,0936. Determ.: 297,0936.

Exemplul 4. Obținerea compusului 16A. Compusul 16A se obține conform schemei reacției următoare:

MD 1638 G2



Obținerea compusului intermediar (22) - 2-metoxipiridin-N-oxid. Acest compus, preparat în mod original de H. J. Den Hertog și M. Van Ammers, Rec. Trav. Chim. 1955, 74, 1160, se sintetizează utilizând diferite procedee. La o soluție din 21,83 de 2-metoxipiridină (0,2 mmol) în acid acetic glacial (80 ml), cu precauție, se adaugă 30% peroxid de hidrogen (20 ml). Amestecul agitat se încălzește până la 80°C timp de 3 h și se răcește până la temperatura camerei. Se mai adaugă 20 ml de 30% H₂O₂ și soluția limpede (transparentă) se încălzește la 80°C timp de 12 h. Soluția se concentrează până la jumătate din volumul inițial sub vid și se adaugă 100 ml apă. Soluția se reconcentrează și procesul se repetă de 2 ori (2x100 ml H₂O). Siropul se plasează sub vid pentru a elimina apa și acidul acetic restant. Se formează astfel o substanță solidă de culoare albă. Materialul obținut în randament cantitativ se utilizează fără purificare ulterioară: p.t.128-130°C. IR (KBr) 3447, 1613, 1570, 1508, 1447, 1316, 1214, 1015, 764 cm⁻¹; ¹H RNM (CDCl₃) δ 4,05 (s, 3H), 6,91 (d, 1H, J=8,0, 1,6 Hz), 6,92 (m, 1H), 7,33 (dt, 2H, J=8,0, 1,6 Hz), 8,3 (dd, 1H, J=6,3, 1,6 Hz). HRMS calc. pentru C₆H₇NO₂: 125,0477. Determ.: 125,0474.

Obținerea compusului intermediar (23) - 2-metoxi-4-nitropiridin-N-oxid. Azotarea se conduce, utilizând metoda Den Hertog & Van Ammers³. Rezultatele obținute în acest experiment diferă de cele relatate aici. H₂SO₄ concentrat (35 ml) se răcește până la 0°C și, cu precauție, în porții, se adaugă 15,3 g de N-oxid (22) (0,12 ml). La această soluție, ce se adaugă, menținută la 0°C, se adaugă amestecul de nitrare (H₂SO₄ conc., 35 ml; HNO₃ fumigant, 60 ml) în picături. Se elimină baia de gheață și amestecul se încălzește până la 75°C timp de 90 min. Amestecul se răcește din nou până la 0°C și cu precauție se varsă pe 150 g de gheață. Cu vigoare se agită, K₂CO₃ solid se adaugă în porții până la pH 7. Apoi lichidul se extrage repetat cu CH₂Cl₂ (3x20 ml). Stratul apos continuă să se extragă cu CHCl₃. Straturile organice se combină, se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru și se

MD 1638 G2

26

concentrează, formându-se o substanță solidă de culoare galbenă. Substanța solidă se cromatografiază (cromatograf cu flacără) pe coloana cu silicagel, utilizând gradientul sistemului MeOH/CH₂Cl₂ 2:98; 3:97; 4:96; 5:95. În primul rând se eluează amestecul de 2-metoxi-4-nitropiridină și 2-metoxi-5-nitropiridină (2,9 g), urmat de 2-metoxi-4-nitropiridină-N-oxid (6,4 g) și apoi 2-metoxi-5-nitropiridină-N-oxid (2,9 g). Compusul (23) se obține sub formă de soluție solidă de culoare galbenă (30%): p.t. 176-178°C (cu desc.); (din literatură: 154,5-158°C, cu desc.); IR (KBr) 3106, 3082, 1601, 1528, 1346, 1296, 1231, 1088, 1011, 660 cm⁻¹; ¹H RNM (CDCl₃) δ 4,18 (s, 3H), 7,73 (d, 1H, J=2,9 Hz), 7,78 (dd, 1H, J=7,1, 2,9 Hz), 8,35 (d, 1H, J=7,1 Hz). Anal. calc. pentru C₆H₈N₂O₄: C, 42,36; H, 3,56; N, 16,47. Determ.: C, 42,42; H, 3,57; N, 16,41.

Obținerea compusului intermediar (24) - 4-benziltio-2-metoxipiridin-N-oxid. Piridin-N-oxidul (24) se prepară prin metoda similară de preparare a compusului (19) cu modificările următoare. După aditia 4-nitro-2-metoxipiridin-N-oxidului, amestecul se lasă să se încălzească la temperatura camerei. Agitarea se continuă timp de 12 h. Precipitantul solid, care se formează, se filtrează și se spală cu THF răcit cu gheață. Substanța solidă se usucă sub vid și prezintă unele urme prin TLC (MeOH/CH₂Cl₂; 10:90). Filtratul se concentrează și se cromatografiază (cromatograf cu flacără) pe coloana cu silicagel cu MeOH/CH₂Cl₂ (gradientul: 4:96; 5:95; 6:94). Se izolează o substanță solidă analitic pură de culoare roșietic-cafeniu. Randamentul combinat total constituie 70%. P.t. 131-133°C. IR (KBr) 3105, 3038, 3005, 1670, 1610, 1543, 1483, 1290, 1211, 1132, 1016, 802 cm⁻¹. ¹H RNM (CDCl₃) δ 3,95 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 6,64 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,78 (dd, 1H, J=6,9, 2,4 Hz), 7,33 (m, 5H), 8,09 (d, 1H, J=6,9 Hz). Anal. calc. pentru C₁₃H₁₃NO₂S: C, 63,13; H, 5,30; N, 5,66; S, 12,96. Determ.: C, 62,88; H, 5,28; N, 5,62; S, 12,89.

Obținerea compusului intermediar (25) - 4-benziltio-2-metoxipiridină. Piridin-N-oxidul (24) inițial (1,85 g) se reduce utilizând metoda de preparare a compusului (20), cu excepția încălzirii amestecului, care nu este necesară. Reacția se finalizează în aproximativ 90 min. După cromatografie pe coloană cu silicagel, utilizând eter/eter de petrol, 5:95, rezultă 1,57 g (90%) de compus (25) sub formă de substanță solidă de culoare roșietic-cafeniu. P.t. 35-36°C. IR (KBr) 3028, 2943, 1589, 1543, 1385, 1307, 1037, 715 cm⁻¹; ¹H RNM (CDCl₃) δ 3,98 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 6,64 (d, 1H, J=1,6 Hz), 6,84 (dd, 1H, J=5,9, 1,6 Hz), 7,35 (m, 5H), 7,98 (d, 1H, J=5,9 Hz). Anal. calc. pentru C₁₃H₁₃NOS: C, 67,50; H, 5,66; N, 6,05; S, 13,86. Determ.: C, 67,60; H, 5,70; N, 6,10; S, 13,80.

Obținerea compusului (26) (compusul 16A) - 3,4-dihidro-2,6-dimetil-4-oxo-5-[4-(6-metoxipiridiltio)]-chinazolină. Acest compus se prepară cu randament de 6-7% prin metoda descrisă pentru compusul (21) (compusul 12A). Substanță solidă roșietică-cafenie; p.t. 223-226°C. IR (KBr) 3445, 1684, 1675, 1669, 1452, 1394, 1320, 1038 cm⁻¹; ¹H RNM (DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,05 (s, 1H), 6,49 (dd, 1H, J=4,1, 2,9 Hz), 7,60 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,78 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,85 (d, 1H, J=5,4 Hz), 12,10 (s, 1H). HRMS calc. pentru C₁₆H₁₅N₃O₂S: 313,0885. Determ.: 313,0882.

Exemplul 5. Obținerea compusului 17A și 18A. Compusul 17A și 18A se obține conform schemei reacției următoare:

MD 1638 G2

28

și se adaugă 0,83 g de 10% paladiu pe carbon activat. Balonul se agită sub 35 psi de hidrogen timp de 45 min într-un hidrogenator Parr. În această perioadă se elimină prin filtrare, prin membrana de celit, catalizatorul. Filtratul etanolic se concentrează sub vid și uleiul se dizolvă în 50 ml diclorometan. Această soluție se filtrează prin membrana îmbibată cu silicagel pentru a izola urmele de catalizator și carbon. Filtratul se concentrează și urmele de solvent se separă sub vid. Uleiul se cristalizează lent și se obțin 5,77 g (randamentul 89%) de substanță solidă analitic pură de culoare portocaliu-deschis. P.t. 56-58°C; IR (KBr) 3501, 3335, 3175, 1657, 1611, 1472, 1373, 1300, 1169, 1117, 993, 850 cm⁻¹; ¹H RNM δ 4,40 (bs, 2H), 6,64 (dd, 1H, J=5,6, 2,3 Hz), 6,89 (d, 1H, J=2,3 Hz), 8,30 (d, 1H, J=5,6 Hz). Anal. calc. pentru C₆H₅F₃N₂: C, 44,45; H, 3,11; F, 35,16; N, 17,28. Determ.: C, 44,56; H, 2,95; F, 35,14; N, 17,28. HRMC calc. pentru C₆H₅F₃N₂: 162,0405. Determ.: 162,0402.

Obținerea compusului intermediar (30) - etil-4-(6-trifluormetilpiridil) xantat. Soluția din 4,86 g de amină (29) (0,03 mol) în 30 ml H₂SO₄ concentrat se răcește până la 0°C. Soluția apoasă (30 ml H₂O) din 2,69 g de NaNO₂ (39,0 mmol) se răcește până la 0°C și se adaugă în picături timp de 15 min. Amestecul de culoare cafenie, agitându-se, se mai menține la 0°C încă 5 min. În această perioadă se adaugă în picături o soluție, răcită cu gheață, din 8,17 g de etil-xantat de potasiu (51,0 mmol) în 30 ml H₂O, menținând temperatura reacției între 0-5°C. Amestecul se încălzește până la temperatura camerei și se adaugă diclorometan (125 ml). Stratul apos se neutralizează până la pH 7 cu Na₂CO₃ solid. Stratul organic se separă și stratul apos se extrage cu acetat de etil (3x50 ml). Straturile organice se combină, se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru și se concentrează. Reziduu se cromatografiază (cromatograf cu flacăra) pe coloană cu silicagel și gradientul solventului sistemului acetat de etil/hexan (2:98; 2,5:97,5; 3:97). Compusul (30) se izolează sub formă de ulei de culoare galbenă, randamentul 36% și se utilizează fără purificare ulterioară. IR (pur) 3061, 2988, 2901, 1738, 1584, 1555, 1406, 1323, 1252, 1184, 1146, 1038, 845, 720 cm⁻¹; ¹H RNM (CDCl₃) δ 1,38 (t, 3H, J=7,1 Hz), 4,66 (q, 2H, J=7,1 Hz), 7,60 (dd, 1H, J=5,0, 1,3 Hz), 7,83 (d, 1H, J=1,0 Hz), 8,77 (d, 1H, J=5,0 Hz). HRMS calc. pentru C₉H₈F₃NOS₂ (M+1): 268,0077. Determ. (M+1): 268,0065.

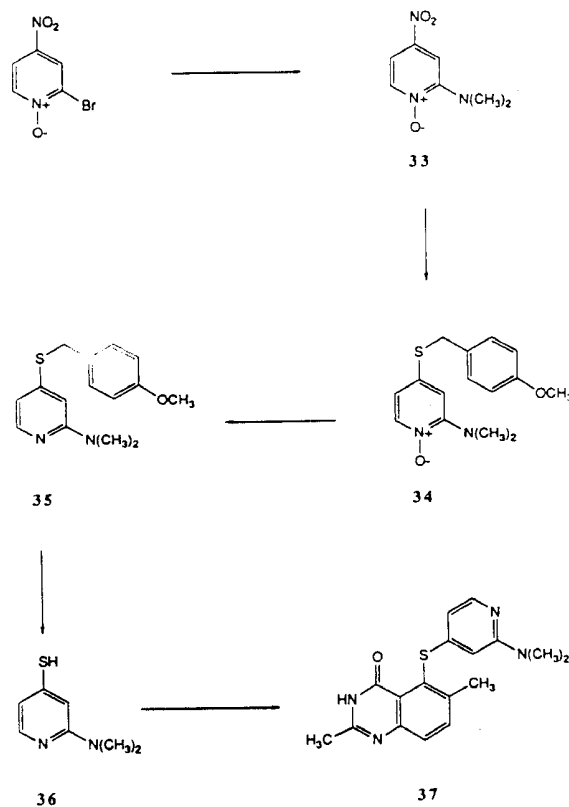
Obținerea compusului (31) (compusul 17A) - 3,4-dihidro-2,6-dimetil-4-oxo-5-[4-(6-trifluormetilpiridil)]-chinazolină. La o soluție din 0,67 g de xantat (30) (2,5 mmol) în 3 ml MeOH se adaugă 2,5 ml KOH 1N în metanol și amestecul se agită timp de 1-1/2 h. Se evaporă până la uscare și la reziduu se adaugă 10 ml N,N-dimetilacetamidă anhidră, 0,25 g chinazolină (6) (10,0 mmol); 0,1 g bromură de cupru (I) și 0,1 g oxid de cupru (I). Amestecul se încălzește la 90°C timp de 6 h și apoi se evaporă solventul. Soluția solidă se tratează cu 50 ml soluție H₂S/MeOH (20 g/L) timp de 1 h. Amestecul se filtrează și filtratul se evaporă până la uscare. Substanța solidă se purifică prin cromatografie (cromatograf cu flacăra) pe coloană cu silicagel, utilizând MeOH/CH₂Cl₂ (5:95), se obțin 65 mg (18,5% teoretic) de produs solid de culoare galbenă: p.t. 240-245°C; IR (KBr) 3440, 3190, 3057, 2950, 1675, 1630, 1595, 1321, 1140, 720 cm⁻¹; ¹H RNM (DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 6,97 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,46 (d, 1H, J=1,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,37 (d, 1H, J=5,2 Hz), 12,05 (bs, 1H). HRMS calc. pentru C₁₆H₁₂F₃N₃OS: 351,0656. Determ.: 351,0653.

Obținerea compusului (32) (compusul 18a) - 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-[4-(6-trifluormetilpiridil)]-chinazolină. Acest compus se obține cu randamentul de 22% prin metoda descrisă mai sus. Produs solid de culoare roșietică-cafenie; p.t. 247-249°C; IR (KBr) 3421, 2056, 1650, 1625, 1485, 1419, 1328, 1146, 815, 724 cm⁻¹; ¹H RNM (DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H), 6,50 (bs, 2H), 6,97 (dd, 1H, J=4,1, 1,2 Hz), 7,30 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,39 (d, 1H, J=1,0 Hz), 7,62 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,36 (d, 1H, J=5,2 Hz), 12,10 (bs, 1H). HRMS calc. pentru C₁₅H₁₁F₃N₄OS (M+1): 353,0677. Determ.: 353,0684.

Exemplul 6. Obținerea compusului 26A. Compusul 26A se obține conform schemei reacției următoare:

MD 1638 G2

29



26A

Obținerea compusului intermediar (33) - 6-dimetilamino-4-nitropiridin-N-oxid. La soluția din 5,0 g (23 mmol) de 2-brom-nitropiridin-N-oxid⁴ dizolvată în 75 ml de tetrahidrofuran, se adaugă 1,1 g (24 mmol) dimetilamină. Amestecul se agită timp de 3 h, apoi prin filtrare se elimină sarea-hidrobromură de dimetilamină. Filtratul se evaporă până la uscare și substanța solidă brută se purifică prin cromatografie (cromatograf cu flacăra) pe coloană cu silicagel, folosind metanol/diclorometan 4:96. Se izolează produsul solid de culoare portocalie (p.t. 128-130°C) cu un randament de 83%. ¹H RNM (CDCl₃) δ 3,14 (s, 6H), 7,67 (m, 2H), 8,24 (d, 1H, J=7,1 Hz). Anal. calc. pentru C₇H₉N₃O₃: C, 45,60; H, 4,95; N, 22,94. Determ.: C, 46,00; H, 5,00; N, 22,96.

Obținerea compusului intermediar (34) - 6-dimetilamino-4-(4-metoxibenziltio)-piridin-N-oxid. La soluția din 1,1 g (7,1 mmol) de 4-metoxi- α -toluenol dizolvată în 75 ml (7,1 mmol) DMF anhidru se adaugă 0,28 g (7,0 mmol; 60% greut. dispersie în ulei mineral). După agitare timp de 1 h, se adaugă în picături soluția din 1,2 g (6,55 mmol) de piridin-N-oxid (33) în 25 ml DMF anhidru. Amestecul de reacție se agită timp de 2 h și apoi se toarnă în 200 ml H₂O. Soluția apoasă se extrage cu 500 ml eter dietilic, se separă și se usucă deasupra MgSO₄ anhidru. Eterul se evaporă, obținându-se compusul (34) sub formă de substanță solidă de culoare roșietică-cafenie, randamentul 63%. ¹H RNM (CDCl₃) δ 3,06 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,60 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,70 (d, 1H, J=0,7 Hz), 6,90 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,30 (d, 2H, J=8,7 Hz), 8,0 (d, 1H, J=7,0 Hz).

Obținerea compusului intermediar (35) - 6-dimetilamino-4-(4-metoxibenziltio)-piridină. Piridin-N-oxidul (34) inițial (0,60 g; 2,07 mmol) se reduce, utilizând metoda de obținere a compusului (25). După finalizarea reacției, amestecul se toarnă în 200 ml H₂O și se ajustează pH-ul până la 7. Soluția apoasă se extrage cu acetat de etil (500 ml) și faza organică se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru, filtratul se concentrează. Cromatografierea nu este necesară și produsul (35) se izolează sub formă de substanță solidă de culoare galbenă, randamentul 88%. ¹H RNM (CDCl₃) δ 3,08 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 6,34 (d, 2H, J=1,3 Hz), 6,48 (d, 1H, J=5,5 Hz), 6,87 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,33 (d, 2H, J=8,7 Hz), 8,0 (d, 1H, J=5,5 Hz).

Obținerea compusului intermediar (36) - 6-dimetilamino-4-mercaptopiridină. Soluția de acid formic (10 ml) a piridinei (35) (0,40 g; 1,46 mmol) se răcește până la 0°C. La această soluție se adaugă 1,2 g de Hg(OAc)₂ dizolvat în 3 ml H₂O. Se retrage baia cu gheață și amestecul de reacție se agită timp de 12 h. În această perioadă, se ajustează pH-ul prin adăugarea amoniului apos. Se formează un precipitat de culoare sură, care se filtrează, se

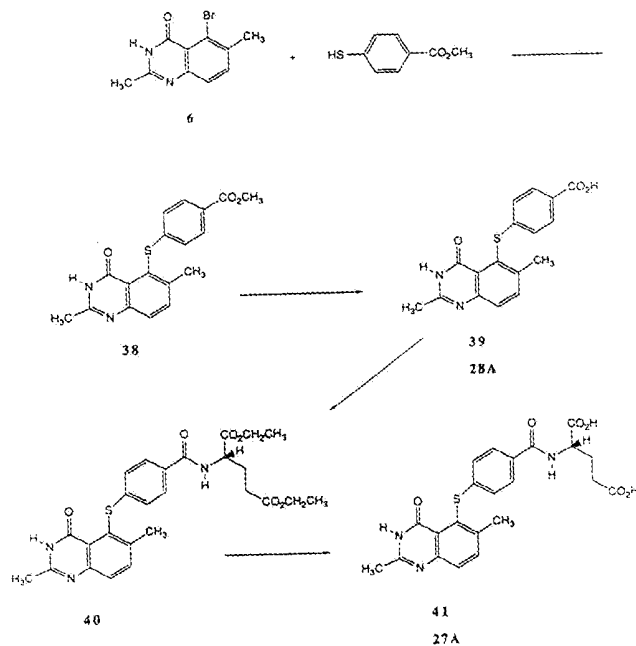
MD 1638 G2

30

spală cu un exces de H₂O și se usucă cu aer. Substanța solidă se introduce apoi într-o soluție saturată H₂S/metanol. Substanța solidă de culoare neagră formată se separă prin filtrare. Filtratul se evaporă până la uscare, se obține un produs solid de culoare galbenă (89%) care se utilizează fără purificare ulterioară: ¹H RNM (CDCl₃) δ 3,12 (s, 3H), 3,5 (bs, 1H), 6,5 (d, 1H, J=5,3 Hz), 6,57 (d, 1H, J=3,6 Hz), 7,69 (d, 1H, J=5,5 Hz).

Obținerea compusului (37) (compusul 26A) - 3,4-dihidro-2,6-dimetil-4-oxo-5-[4-(6-dimetilaminopiridinio)]-chinazolină. Acest compus se prepară din compușii intermediari 6 și 36, utilizând exact aceeași metodă de generare a compusului 9 (8A). Produsul brut se purifică prin cromatografie (cromatograf cu flacăra) pe coloană cu silicagel, folosind MeOH/CH₂Cl₂ (8:92), se obține o substanță de culoare roșietică-cafenie, randamentul 21%. ¹H RNM (DMSO-d₆) δ 1,97 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 5,55 (d, 1H, J=5,4 Hz), 5,82 (d, 1H, J=1,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,44 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,4 Hz), 12,75 (bs, 1H) Anal. calc. pentru C₁₇H₁₈N₄O₅•0,5H₂O: C, 60,82; H, 5,66; N, 16,69, S, 9,54. Determ.: C, 61,01; H, 5,63; N, 16,55; S, 9,42.

Exemplul 7. Obținerea compuşilor 27A și 28A. Compușii 27A și 28A se obțin conform schemei reacției următoare:



Obținerea compusului intermediar (38) - metil-4-[(3,4-dihidro-2,6-dimetil-4-oxo-5-chinazolinil)tio]benzoat. Acest compus se prepară din compusul intermediar 6 și metil-4-mercaptobenzoat [P.R. Marsham et al., Z. Med. Chem., 34, 2209 (1991) și E. Campaigne et al., Z. Org. Chem., 27, 2835 (1962)] utilizând procedeul de sinteză a compusului 9 (8A). După încălzirea amestecului la 90°C timp de 16 h, se elimină sub vid DMA și rezidul solid se suspendă în metanol. În această suspensie agitată se orientează un flux de H₂S gazos, barbotandu-se lent timp de cca 5 min. Substanța întunecată formată (CuS) se separă prin filtrare. Filtratul metanolic se concentrează și produsul se purifică prin cromatografie (cromatograf cu flacăra) pe coloană cu silicagel cu metanol/diclorometan 5:95; obținându-se o substanță roșietică-cafenie, randamentul 85%. ¹H RNM (DMSO-d₆) δ 2,26 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,94 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,71 (d, 2H, J=8,4 Hz), 11,7 (bs, 1H). HRMS calc. pentru C₁₈H₁₆N₂O₃S: 340,0898. Determ.: 340,0882.

Obținerea compusului (39) (compusul 28A) - acid 4-[(3,4-dihidro-2,6-dimetil-4-oxo-5-chinazolinil)tio]benzoic. Soluția etanolică (5 ml), care constă din 0,186 g (0,55 mmol) de ester metilic (38) și 0,5 ml de NaOH 1N apos se încălzește la 50°C timp de 4 h. În această perioadă, soluția se evaporă până la uscare și sarea de sodiu se dizolvă în 3 ml H₂O. Această soluție cu precauție se acidulează până la pH 4 cu HCl concentrat. Acidul liber, care se precipită se filtrează și se spală cu 5 ml H₂O rece. Substanța solidă se usucă în desicator deasupra CaSO₄, obținându-se 0,15 g (84%) de acid (39) sub formă de substanță solidă de culoare bej. ¹H RNM (DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 7,0 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,44 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,71 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,74 (d, 1H, J=8,3 Hz). HRMS calc. pentru C₁₇H₁₄N₂O₃S: 326,0742. Determ.: 326,0725.

Obținerea compusului intermediar (40) - dietil-N-[4-((3,4-dihidro-2,6-dimetil-4-oxo-5-chinazolinil)tio)benzoil]-L-glutamat. Acidul benzoic (39) (60,0 mg; 18,4 mmol) și esterul dietilic al acidului L-glutamic

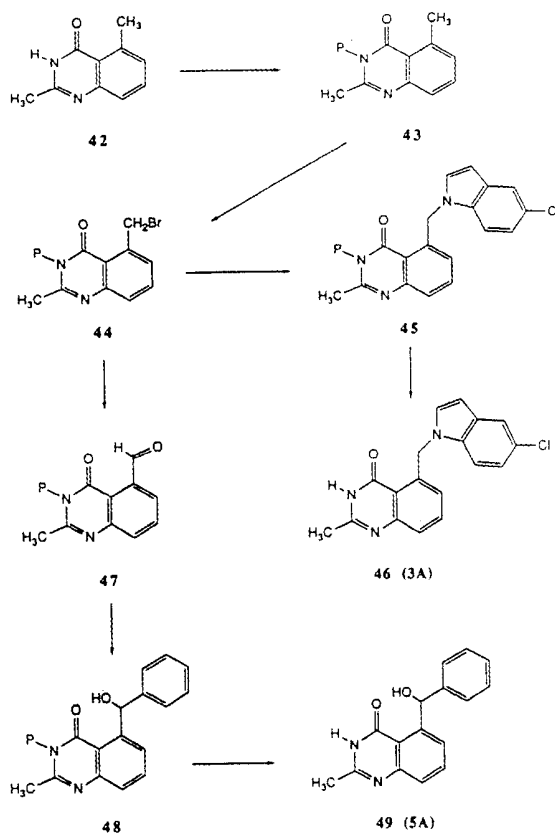
MD 1638 G2

31

HCl (0,144 g; 0,6 mmol) se dizolvă în 5 ml DMF anhidru și se răcește până la 0°C. La soluția agitată se adaugă difenilfosforilazidă (0,15 ml; 0,7 mmol). După 15 min se adaugă 0,2 ml (1,4 mmol) de trietilamină și amestecul de reacție se mai agită la temperatura camerei timp de 12 h. Solventul se elimină sub vid și substanța solidă restantă se introduce în 5 ml H₂O. Cu precauție se ajustează pH-ul până la 6 cu HCl concentrat și soluția apoasă se extrage cu CHCl₃ (3x10 ml). Straturile organice se combină, se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se evaporă până la uscare. Produsul se purifică prin cromatografie (cromatograf cu lumină) pe coloană cu silicagel, folosind metanol/diclorometan 10:90. Substanța solidă de culoare roșietică-cafenie se izolează. ¹H RNM (DMSO-d₆) δ 1,11 (m, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 4,05 (m, 4H), 6,96 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,55 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,64 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,71 (d, 1H, J=8,5 Hz), 8,60 (d, 1H, J=5,3 Hz), 12,10 (bs, 1H). HRMS calc. pentru C₂₆H₂₉N₃O₆S (M+1): 512,1843. Determ. (M+1):512,1855.

Obținerea compusului intermediar (41) (compusul 27A) - acid N-[(3,4-dihidro-2,6-dimetil-4-oxo-5-chinazolinol)tio]benzoil]-L-glutamic. Esterul dietilic (40) (78,0 mg; 0,15 mmol) se dizolvă în 5 ml etanol și la această soluție se adaugă 0,5 ml soluție apoasă de NaOH 1N. Amestecul de reacție se agită la 50°C timp de 3 h, apoi după dispariția TLC inițial soluția se evaporă până la uscare. Sarea de disodiu ulterior se dizolvă în 2 ml H₂O și se acidulează până la pH 4 cu HCl concentrat. Substanța solidă se filtrează, precipitatul se spală cu 5 ml H₂O rece. Produsul final se usucă sub vid deasupra CaSO₄, obținându-se 50 mg (72%) de substanță solidă de culoare albă, care se separă. ¹H RNM (DMSO-d₆) δ 1,95 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 6,93 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,55 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,65 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,71 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,40 (bd, 1H, J=5,4 Hz), 12,00 (bs, 1H). Anal. calc. pentru C₂₂H₂₁N₃O₆S•2HCl: C, 50,05; H, 4,36; N, 7,96; S, 6,06. Determ.: C, 50,38; H, 4,69; N, 7,60; S, 5,77.

Exemplul 8. Obținerea compușilor 3A și 5A. Compușii 3A și 5A se obțin conform schemei reacției următoare:



Obținerea compusului intermediar (42) - 3,4-dihidro-2,5-dimetil-4-oxo-chinazolină. Acest compus se obține prin benzoxazinona lui respectivă din acid 6-metilantranilic, utilizând procedeul de obținere a chinazolinei (6). Substanța solidă se recristalizează din etanol (p.t. 258-259°C). ¹H RNM (CDCl₃) δ 2,53 (s, 3H), 2,89 (s, 3H),

MD 1638 G2

32

7,20 (d, 1H, J=7,3 Hz), 7,50 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,59 (dd, 1H, J=8,1, 7,3 Hz), 11,52 (bs, 1H). Anal. calc. pentru $C_{10}H_{10}N_2O$: C, 68,95; H, 5,79; N, 16,08. Determ.: C, 69,03; H, 5,82; N, 16,03.

Obținerea compusului intermediar (43) - 2,5-dimetil-3-[2 β -(trimetilsilil)-etoximetil]-chinazolin-4-onă. La 70 ml DMF uscat se adaugă 2,175 g (12,5 mmol) de chinazolină (42). Amestecul se răcește până la 0°C și se adaugă în porții, cu agitare, 0,55 g de NaH (13,75 mmol; 60% dispersie în ulei). Amestecul colorat verde se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se continuă agitarea până când încetează eliminarea gazului (H_2). În această perioadă soluția se răcește iarăși până la 0°C și se adaugă în picături 2-(trimetilsilil)etoximetilclorură (SEM-Cl) (2,45 ml; 13,75 mmol). Se începe a forma un nuraș de precipitat (NaCl). După aditia completă a SEM-Cl, se retrage baia cu gheață, și amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul se toarnă în H_2O (300 ml) și se extrage cu hexani (3x150 ml). Straturile organice se combină și se usucă deasupra $MgSO_4$ anhidru. După filtrare și concentrare se formează un praf (pudră) de culoare albă. Substanța solidă se separă prin filtrare și prin TLC și 1H RNM se identifică a fi materialul inițial (42). Filtratul se concentrează și se formează un ulei de culoare galbenă pală care se cromatografiază (cromatograf cu lumină) pe coloană cu silicagel, folosind eter dietilic/eter de petrol, 1:1, rezultă 3,0 g (79%) produs (43) sub formă de ulei. IR (pur) 2980, 1675, 1600, 1572, 1460, 1380, 1287, 1248, 1075, 858, 835 cm^{-1} ; 1H RNM ($CDCl_3$) δ 0,00 (s, 9H), 0,95 (dd, 2H, J=8,2, 7,2 Hz), 2,66 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,68 (dd, 2H, J=8,2, 7,1 Hz), 5,52 (s, 2H), 7,18 (d, 1H, J=6,8 Hz), 7,43 (dd, 1H, J=8,0, 0,3 Hz), 7,55 (dd, 1H, J=8,0, 7,5 Hz).

Obținerea compusului intermediar (44) - 5-brommetil-2-metil-3-[2 β -(trimetilsilil)etoximetil]-chinazolinonă. Chinazolina (43) (2,28 g; 7,5 mmol) protejată cu SEM se dizolvă în 30 ml CCl_4 . La soluție se adaugă 1,47 g (8,23 mmol) de azot-N-bromsuccinimidă. Soluția de culoare galbenă pală se încălzește în reflux lent până când se omogenează aproape complet. În această perioadă, se inițiază reacția de bromare benzilică cu o lampă de 200 W. Reacția se conduce în reflux mai viguros și se colorează din nou în portocaliu întunecat. După cca 15 min se decolorează și se sedimentează succinimida. Reacția se răcește, se filtrează și se spală cu 25 ml CCl_4 . Filtratul se spală cu o cantitate minimă de H_2O (aproximativ 5 ml), se separă, se usucă deasupra $MgSO_4$, se refiltrează și se concentrează cantitatea restantă, reziduul solid se purifică ulterior prin cromatografie (cromatograf cu lumină) pe coloană cu silicagel, folosind gradientul sistemului eter dietilic/eter de petrol 15/85; 20/80; 25/75; 30/70; 35/65. Bromura pură (1,25 g) se izolează ca o substanță solidă de culoare albă, randamentul 43% (54% bazat pe recuperarea compusului (43)): p.t. 78-80°C. IR (KBr) 3085, 2980, 1675, 1608, 1382, 1340, 1293, 1248, 1075, 860, 830, 710 cm^{-1} ; 1H RNM ($CDCl_3$) δ 0,00 (s, 9H), 0,93 (dd, 2H, J=8,3, 7,1 Hz), 2,66 (s, 3H), 3,68 (dd, 2H, J=8,4, 7,1 Hz), 5,24 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,38 (dd, 1H, J=7,2, 1,5 Hz), 7,55 (dd, 1H, J=7,5, 1,5 Hz), 7,61 (dd, 1H, J=7,5, 7,2 Hz). Anal. calc. pentru $C_{16}H_{23}BrN_2O_2Si$: C, 50,12; H, 6,04; Br, 20,84; N, 7,30. Determ.: C, 50,35; H, 6,06; Br, 21,01; N, 7,32.

Obținerea compusului intermediar (45) - 5-clor-N-[2 β -metil-3 β -(2 β -(trimetilsilil)etoximetil) 4 β -oxo-5 β -chinazolinil]-metil-indol. În 6,5 ml DMF anhidru se dizolvă 0,417 g (2,75 mmol) de 5-clorindol. Agitându-se, soluția se răcește până la 0°C și în porții se adaugă 0,11 g (2,75 mmol, 60% dispersie în ulei) de NaH. Se formează un anion (aproximativ 30 min); 0,958 g (2,5 mmol) de brometilchinazolină (44) se dizolvă în 0,5 ml de DMF anhidru și se injectează în el. Reacția se consideră completă la dispariția materialelor inițiale determinată prin TLC (40% eter/eter de petrol). Excesul de anion se răcește, adăugându-se gheață, urmată de 20 ml H_2O . Aceasta apoi se extrage cu eter dietilic (3x50 ml), se combină straturile organice și se usucă deasupra $MgSO_4$ anhidru. Filtrarea și evaporarea dau un reziduu care se purifică prin cromatografie (cromatograf cu lumină) pe coloană cu silicagel, folosind eter dietilic/eter de petrol 40:60. Se izolează o substanță solidă transparentă de culoare albă (0,927 g; 82%; p.t. 98-99°C). IR (KBr) 3095, 2980, 1715, 1595, 1565, 1440, 1345, 1280, 1245, 1175, 1060, 932, 834, 795, 755, 720, 612 cm^{-1} ; 1H RNM ($CDCl_3$) δ 0,03 (s, 9H), 1,00 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,25 (dd, 1H, J=7,4, 1,3 Hz), 6,54 (dd, 1H, J=3,1, 0,3 Hz), 7,08 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J=3,1 Hz), 7,45 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H, J=1,6, 1,0 Hz). Anal. calc. pentru $C_{24}H_{28}ClN_3O_2Si$: C, 63,48; H, 6,21; Cl, 7,80; N, 9,25. Determ.: C, 63,41; H, 6,13; Cl, 7,91; N, 9,19.

Obținerea compusului (46) (compusul 3A) - 5-clor-N-[(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-5-chinazolil)-metil]-indol. Chinazolina (45) (0,75 g; 1,65 mmol), protejată cu SEM, se dizolvă în 1,5 ml THF. La această soluție se adaugă 6,0 ml de soluție THF 1,0 M a fluorurii de tetrabutilamoniu. Agitându-se, amestecul se încălzește până la 50°C timp de 7 h. Soluția se răcește până la temperatura camerei și se adaugă 20 ml H_2O . Apoi aceasta se extrage cu un exces considerabil (200 ml) de acetat de etil. Stratul organic se separă și se usucă deasupra $MgSO_4$ anhidru, filtrarea și concentrarea cantității restante, rezultă cu un reziduu solid, care se recrystalizează din acetat de etil cu formarea produsului (46) (compusul 3A), randamentul 46%. P.t. 251-252°C; 1H RNM ($DMSO-d_6$) δ 2,34 (s, 3H), 6,08 (s, 2H), 6,14 (dd, 1H, J=7,3, 1,0 Hz), 6,53 (dd, 1H, J=3,0, 0,5 Hz), 7,05 (dd, 1H, J=8,7, 2,1 Hz), 7,34 (dd, 1H, J=8,8, Hz), 7,46 (m, 2H), 7,56 (d, 1H, J=3,1, Hz), 7,64 (d, 1H, J=2,1, Hz), 12,30 (bs, 1H). Anal. calc. pentru $C_{18}H_{14}ClN_3O \cdot 0,1 EtOAc$: C, 66,45; H, 4,49; Cl, 10,66; N, 12,63; Determ.: C, 66,68; H, 4,62; Cl, 10,95; N, 12,27; HRMS calc. pentru $C_{18}H_{14}ClN_3O$: 323,0825. Determ.: 323,0813.

MD 1638 G2

33

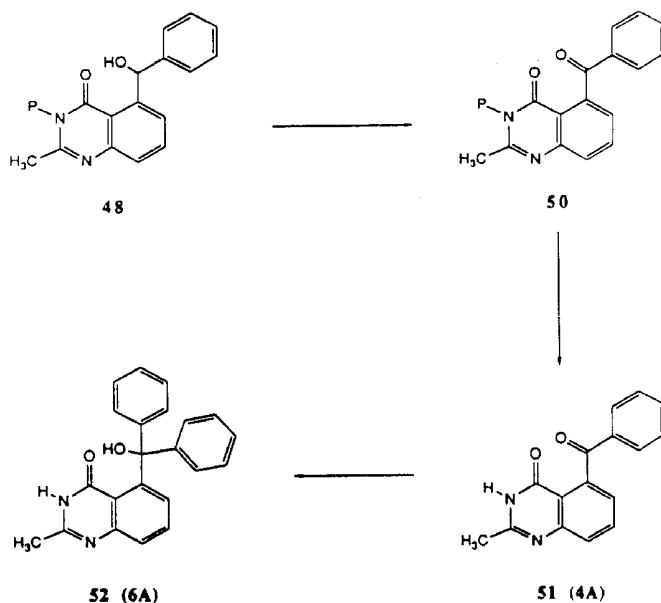
Obținerea compusului intermediar (47) - 5-formil-2-metil-3-[2'-(trimetilsilil)etoximetil]-chinazolin-4-onă.

La soluția de NaOEt în etanol, preparată prin dizolvarea a 34,5 mg (1,5 mmol) de sodiu metallic în 1,5 ml de etanol absolut, se adaugă 0,14 ml (1,56 mmol) de 2-nitropropan. Se adaugă 0,575 g (1,5 mmol) de brommetilchinazolină (44), și reacția se agită și se încălzește la 40°C timp de 12 h. În această perioadă se adaugă 10 ml H₂O, și amestecul se extrage cu eter dietilic (2x50 ml). Straturile organice se separă, se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru, se filtrează și se concentrează. Reziduuul se purifică prin cromatografie (cromatograf cu lumină) pe coloană cu silicagel cu 70% eter/eter de petrol, obținându-se 0,346 g (73%) de aldehydă (47) sub formă de substanță solidă de culoare albă. ¹H RNM (CDCl₃) δ 0,00 (s, 9H), 0,96 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 11,7 (s, 1H).

Obținerea compusului intermediar (48) - 5-(α-hidroxitolil)-2-metil-3-[2'-(trimetilsilil)etoximetil]-chinazolin-4-onă. Aldehyda (47) (0,72 g; 2,26 mmol) se dizolvă în 9,0 ml THF anhidru într-o atmosferă de argon. Soluția, fiind agitată, se răcește până la -78°C și în ea se introduce în picături bromură de fenilmagneziu (0,83 ml; eter dietilic 3,0 M). Amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei, și se continuă agitarea timp de 1 h. La reacția rece se adaugă 10 ml NH₄Cl ap. sat. Amestecul apoi se extrage cu eter dietilic (3x50 ml), se separă, se combină, se usucă deasupra MgSO₄ anhidru, se filtrează și se concentrează. Purificarea reziduuului prin cromatografie pe coloana cu silicagel cu eter/eter de petrol 60:40, furnizează 0,621 g de alcool benzilic (48) sub formă de ulei incolor, randamentul 74%. IR (pur) 3380, 3070, 3035, 2960, 2900, 1660, 1600, 1540, 1445, 1245, 1135, 1075, 915, 830, 695 cm⁻¹; ¹H RNM (CDCl₃) δ 0,00 (s, 9H), 0,88 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,77 (d, 1H, J=8,2 Hz), 6,36 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,25 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H, J=8,2, 1,5 Hz), 7,67 (dd, 1H, J=7,7, 7,2 Hz). Anal. calc. pentru C₂₂H₂₈N₂O₃Si: C, 66,63; H, 7,11; N, 7,06. Determ.: C, 66,66; H, 6,97; N, 7,00.

Obținerea compusului (49) (compusul 5A) - 3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-5-(α-hidroxitolil)-chinazolină. Ulterior, prin același procedeu se prepară compusul (46) (compusul 3A); se deprotejează SEM-chinazolina (48), utilizând 3,0 ech. de fluorură de tetrabutilamoniu la 50°C timp de 4 h. Chinazolina (49) (compusul 5A) se izolează sub formă de substanță solidă de culoare albă, randamentul 38%, după purificare prin cromatografie pe coloană cu bandă cu silicagel, utilizând metanol/diclorometan 5:95. ¹H RNM (DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 5,93 (d, 1H, J=5,1 Hz), 7,15 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H, J=5,6, 3,9 Hz), 7,73 (m, 2H), 12,06 (bs, 1H).

Exemplul 9. Obținerea compușilor 4A și 6A. Compușii 4A și 6A se obțin conform schemei reacției următoare:



Obținerea compusului intermediar (50) - 5-benzoil-2-metil-3-[2'-(trimetilsilil)etoximetil]chinazolin-4-onă.

Alcoolul benzilic (48) (0,569 g; 1,43 mmol) se introduce în 18 ml de CH₂Cl₂ uscat și se agită într-o atmosferă inertă. Se adaugă MnO₂ activat (1,43 g) și evoluția reacției se urmărește prin TLC (eter/eter de petrol; 70/30). După dispariția materialului inițial, amestecul de culoare neagră se filtrează prin membrana de celit și membrana

MD 1638 G2

34

se spală minuțios cu CH_2Cl_2 (100 ml). Filtratul se usucă deasupra Na_2SO_4 anhidru, se filtrează, se concentrează, obținându-se 0,48 g (85%) de produs solid de culoare albă, care este analitic pur. P.t. 124-125°C. IR (KBr) 3010, 2955, 2900, 1660, 1560, 1440, 1345, 1292, 1245, 1178, 1060, 920, 825, 685 cm^{-1} ; ^1H RNM (CDCl_3) δ -0.10 (s, 9H), 0,82 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,31 (dd, 1H, $J=7,1, 1,3$ Hz), 7,39 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H, $J=8,2, 7,1$ Hz). Anal. calc. pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$: C, 66,97; H, 6,64; N, 7,10. Determ.: C, 66,76; H, 6,52; N, 6,95.

Obținerea compusului (51) (compusul 4A) - 5-benzoil-3,4-dihidro-2-metil-oxo-chinazolină. Chinazolina proiectată (50) (0,255 g; 0,64 mmol) se adaugă la 7,0 ml de 1:1 THF:2N HCl. Amestecul se omogenizează, când se încălzește anume în reflux. Peste 3 h se formează un precipitat alb. Amestecul se răcește până la temperatura camerei și se adaugă 10 ml H_2O rece. La o agitare viguroasă se adaugă un exces de NaHCO_3 ap. sat. Substanța solidă se elimină prin filtrare și se spală minuțios cu H_2O rece (2x10 ml). Substanța solidă se usucă sub vid deasupra silicagelului activat disecant. Substanța solidă (0,14 g) de culoare albă analitic pură se izolează cu un randament de 83%. P.t. 288-289°C; IR (KBr) 3175, 3030, 2880, 1660, 1635, 1325, 1265, 880, 825, 780, 725 cm^{-1} ; ^1H RNM (DMSO-d_6) δ 2,35 (s, 3H), 7,30 (dd, 1H, $J=7,3, 1,0$ Hz), 7,44 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,71 (dd, 1H, $J=8,3, 1,0$ Hz), 7,85 (dd, 1H, $J=8,1, 7,3$ Hz), 12,22 (bs, 1H). Anal. calc. pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 72,71; H, 4,57; N, 10,60. Determ.: C, 72,61; H, 4,70; N, 10,39.

Obținerea compusului (52) (compusul 6A) - 3,4-dihidroxi-5(α -difenil-hidroxi metil)-2-metil-4-oxo-chinazolină. Într-o atmosferă de argon se suspendă 79,3 mg (0,3 mmol) de cetonă (51) (compusul 4A) în 5,0 ml de THF anhidru. Agitând-o suspensia se răcește până la 0°C și 0,375 ml de finillitiu (2,0 M în 70:30/ciclohexan:eter) se injectează în picături într-un vas de reacție. După adăugarea primului echivalent de reagent, substratul inițial se solubilizează. Când se finalizează adăugarea, se retrage baia cu gheață, și reacția se mai agită timp de 1 h. Soluția se răcește cu gheață - H_2O (aproximativ 2,0 ml) și se varsă în 50 ml de CH_2Cl_2 . Stratul apos se extrage mai mult de 2 ori cu CH_2Cl_2 (50 ml), straturile organice se combină și se usucă deasupra MgSO_4 anhidru. Agentul uscat se elimină prin filtrare și filtratul se concentrează și se purifică prin cromatografie (cromatograf cu lumină) pe coloană cu silicagel, utilizând $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2/4:96$. Produsul se izolează sub formă de substanță solidă de culoare albă (57 mg; 58%). ^1H RNM (DMSO-d_6) δ 2,33 (s, 3H), 6,55 (dd, 1H, $J=5,4, 3,6$ Hz), 7,07 (m, 4H), 7,23 (m, 6H), 7,59 (m, 2H), 8,73 (s, 1H), 12,46 (bs, 1H). HRMS anal. calc. pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: 342,1366. Determ.: 342,1366.

Evaluarea biochimică și biologică

Determinarea constantelor de inhibiție ale 5,10-metilen-tetrahidrofolatului pentru enzima timidilatsintază

Activitatea timidilatsintazei s-a măsurat utilizând metoda modificată de Lomax și Greenberg [M.I.S. Lomax și G.R. Greenberg, J. Biol. Chem. 242 109 (1967)] de eliberare a tritiului. Constantele de inhibare K_i pantă și K_i interceptoare [W.W. Cleland, Biochim. Biophys. Acta 67 173 (1963)] au fost determinate pe cofactorul (6R; 6S) - 5,10-metilen-tetrahidrofolat, care a fost generat *in situ* prin reacția tetrahidrofolatului cu formaldehida [R.G. Kallen și W.P. Jencks, J. Biol. Chem., 241 5851 (1966)]. Cofactorul a fost prezent ca substrat variabil în condiții de saturație a 2'-deoxiuridin-5'-monofosfatului dUMP radiomarcate. Probele într-un volum total de 0,1 ml conțineau 50 mM Tris C pH 7,6; 10 mM DTT (ditiotritol); 1 mM EDTA (acid etilendiamintetraacetic); 25 mM MgCl_2 ; 15 mM formaldehidă; $\pm 1\%$ DMSO (dependent de solubilitatea compusului); 25 mM [^3H] dUMP (activitatea specifică 2×10^8 cpm/mmol); tetrahidrofolat (opt concentrații în gama de la 5 mM la 300 mM) și enzimă (=300 ng pentru *E. coli* TS și =60 ng pentru TS uman). Probele de TS uman de asemenea conțineau 1-5 mg/ml albumină serică de bovină pentru a stabiliza proteina. Reacțiile s-au inițiat prin adăugarea enzimei și au fost conduse timp de 5 min la 24°C, și oprite (stînse) prin adăugarea cărbunelui de lemn (15 mg în 0,1 ml H_2O). Probele s-au centrifugat cu 10,000 rpm timp de 12-15 min la 40°C pentru a separa dUMP nereacționat, care era cuplat cu cărbunele, și s-a măsurat 0,1 ml de supernatant prin scintilația lichidului în prezența a 5 ml ecolom pentru a determina eliberarea tritiului marcat din poziția 5 a dUMP. Curba standard s-a stabilit în lipsa inhibitorului și 3 curbe adiționale - în prezența acestuia la aproximativ 1/2 la 2 perioade, când a fost determinat K_i . Rezultatele experimentale s-au analizat prin EZ-FIT, un program de analiză a regresiei neliniare Perrella Scientific, Springfield, PA, care s-a utilizat pentru furnizarea tuturor datelor momentelor instantaneu cu o schemă a inhibării necompetitive mixte. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabel. Prima înregistrare pentru fiecare compus reprezintă K_i pantă și înregistrarea ulterioară reprezintă K_i interceptoare.

Testarea *in vitro* pentru determinarea inhibării proliferării celulelor tumorale.

Proliferarea (creșterea) celulelor în prezența compuşilor în cauză a fost evaluată utilizând trei linii celulare: L1210 de leucemie a șobolanilor (ATCC CCL 219); CCRF-CEM; linia de leucemie limfoblastică umană de origine T-celulară (ATCC CCL 119); și deficiența timidin-chinazei în adenocarcinomul uman al colonului; GC₃/MTK (furnizate de Drs. D.J. și J.A. Houghton, St. Jude Childrens Research Hospital, Memphis, TN). Liniile celulare au fost menținute în mediul RPMI 1640 cu conținut de 5% (L1210, CCRF-CEM) sau 10% (GC₃/MTK) de ser fetal de bovină termic inactivat, fără antibiotice.

MD 1638 G2

35

Valorile IC₅₀ au fost determinate în 150 ml de microcultură, fiecare conținând 1500 (L1210) sau 10,000 (CCRF-CEM; GC₃/MTK) celule pe plăcile cu 96 godeuri în mediu de cultură suplimentar cu 50 U/ml penicilină și 50 mg/ml de streptomycină.

Proliferarea se măsoară (aprecia) peste 3 zile (L1210) sau 5 zile (CCRF-CEM; GC₃/MTK) de expunere continuă la diverse concentrații de fiecare compus testat, adăugat la 4 h după acoperirea inițială a celulelor, prin testarea reducerii MTT-tetrazoliului T.J. Mosmann [J. Immunol. Meth. 65 55 (1983)] modificată de Alley et al. [Cancer Res. 48 589 (1988)].

Derivații insolubili în apă au fost dizolvați până la o concentrație finală de 0,5% solvent în culturile celulare.

Rezultatele obținute în această procedură sunt prezentate în tabelul 2. [Deși, din tabelul 2 se relevă,unii compuși nu demonstrează inhibarea TS deosebit de bună, acești compuși, totuși, prezintă interes, deoarece pot demonstra o altă activitate antitumorală, cum ar fi toxicitatea pentru celulele L1210 în cultură tisulară].

Tabelul 2

	Datele K _i (mM)		Cultura celulară (IC ₅₀ mM)		
	<i>E. coli</i>	Umană	L1210	CCRF-CEM	GC ₃ -M (TK)
1A	>100	>100	---	---	---
2A	>10	>10	---	---	---
3A	>3	>3	---	10%>12,3	20%>12,7
4A	---	---	---	---	---
5A	---	---	---	---	---
6A	>10	>10	2,3	4,0	>4,98
7A	38±5	2,1±0,5	14	37% @>26,9	none @ >26,9
			68% @20 um		
8A	0,89±0,28	0,062±0,23	3,5	5,2	6,0
9A	0,22±0,07	0,13±0,04	1,8	2,1	4,5
10A	0,75±0,08	0,083±0,011	3,0	2,9	>4,0
11A	21±13	2,0±0,4	none @ >3,33	17% @ >3,33	none @ >3,33
12A	0,55±0,05	0,07±0,001	4,2	4,2	5,0
13A	3,9±0,9	0,64±0,01	21	26	32
14A	0,15±0,03	0,017±0,008	1,0	0,81	1,0
15A	190±130	19±11	27% @ >50	40% @ >50	4% @ >50
16A	0,76±0,12	0,048±0,006	3,1	3,8	>5,0
17A	0,54±0,07	0,13±0,03	8,1	8,6	15,0
18A	---	---	1,8	33% @ >2,0	33% @ >2,0
19A	---	---	---	---	---
20A	311 ± 99	61±17	40% @ >50	20% @ >50	none @ >50
21A	>80	190±25	28% @ >50	42% @ >50	none @ >50
22A	9,3±1,6	1,1±0,3	4% @ >2,5	none @ >2,5	none @ >2,5
23A	---	0,13±0,009	3,5	5,1	6,1
24A	---	0,023±0,001	0,55	1,1	1,2
25A	---	0,022±0	0,59	1,1	1,7
26A	---	0,079±0	4,05	10,5	18,0
27A	---	0,00795±0	1,05	0,99	4,1
28A	---	0,115±0	27% @ >50	none @ >50	none @ >50
29A	1,1±0,2	0,12±0,02	8,0	10,5	>12,5
30A	0,14±0	0,011±0	1,6	0,88	1,5
31A	21,0±6	51,0±2,2	48,0	>50	>50
32A	>10	>10	>10	6,0	30% @ >10
33A	36±1,5	47±17	25,0	18,0	20% @ >25

* --- (Testarea nu s-a efectuat)

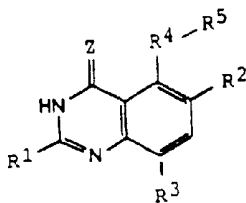
Cu toate că a fost prezentată o descriere detaliată a invenției cu referințe la variantele specifice de realizare ale ei, este evident pentru specialiștii în domeniu, că există posibilitatea de a efectua variate schimbări și modificări, care nu depășesc ideea și scopul prezentei invenții. Astfel, se intenționează de a cuprinde în prezenta invenție modificările și variantele, prevăzute de scop, incluzându-le în revendicări și echivalenții lor.

MD 1638 G2

36

(57) Revendicări:

1. Compuși ai chinazolinei cu formula I



I,

in care: R¹ reprezintă hidrogen, halogen, alchil, -OH, -O-alchil, -O-(aril sau heteroaril), -S-alchil, -S-(aril sau heteroaril), -NH₂, -NH-alchil, -N-(alchil)₂, -NHCHO, -NHOH, -NHO-alchil, -NHNH₂, -NHNH₂ substituit, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(=NH)alchil, fluoroalchil, cicloalchil, alchenil, alchinil, aril sau heterociclu;

R² și R³, care pot fi identici sau diferiți, reprezintă hidrogen, halogen, alchil, cicloalchil, -OH, -O-alchil, -S-alchil, -NH₂, -NH-alchil, -N-(alchil)₂, -NHCHO, -NO₂, -NHOH, -NHO-alchil, -NHNH₂, -NHNH₂ substituit, -CN, -CO₂H, -CO₂-alchil, -CONH₂, -CONH-alchil, -CON(alchil)₂, -CSNH₂, -CSNH-alchil, -CSN(alchil)₂, -C(=NH)NH₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(=NH)alchil, -SO-alchil, -SO₂-alchil, fluoroalchil, O-fluoroalchil, -S-fluoroalchil, -NHCO(alchil), -NHCO(fluoroalchil), -SO-fluoroalchil, SO₂-fluoroalchil, -SH, SO₃H, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alchil), -SO₂N(alchil)₂, alchenil, alchinil, aril sau heterociclu;

Z reprezintă O sau S;

R⁴ reprezintă O, S, SO, SO₂, NH, N-alchil, CH₂, CH-alchil, CH-(aril sau heteroaril), CHOH, CHO-alchil, CHO-(aril sau heteroaril), C(alchil)₂, C(aril sau heteroaril)₂, C(alchil)(aril sau heteroaril), CHS-alchil, CHS-aril, C(OH)(alchil), C(OH)(aril sau heteroaril), C(OH)(cicloalchil), N(OH), N-cicloalchil, N(aril sau heteroaril), C(cicloalchil)₂, C(aril sau heteroaril)(cicloalchil), C(alchil)(alchenil), C(alchil)(alchinil), C(alchenil)₂, C(alchinil)₂, C(alchinil)(aril sau heteroaril), C(alchinil)(alchenil), C(alchenil)(aril sau heteroaril), C(cicloalchil)(alchenil), C(cicloalchil)(alchinil), C(alchil)(aril sau heteroaril), CH(cicloalchil), CH(alchenil), CH(alchinil), C(alchil)(cicloalchil), C(alchil)(O-alchil), C(alchenil)(O-alchil), C(alchinil)(O-alchil), C(alchil)(O-cicloalchil), C(alchenil)(O-cicloalchil), C(alchinil)(O-cicloalchil), C(aril sau heteroaril)(O-alchil), C(aril sau heteroaril)(O-cicloalchil), C(alchinil)(S-alchil), C(alchinil)(S-cicloalchil), C(alchenil)(S-alchil), C(alchenil)(S-cicloalchil), C(alchil)(S-alchil), C-(alchil)(S-cicloalchil), C(aril sau heteroaril)(S-alchil), C(aril sau heteroaril)(S-cicloalchil), N(NH₂), N[NH(alchil)], N[N(alchil)₂], N[NH(cicloalchil)], N[N(alchil)(cicloalchil)], CH(NH₂), CH[NH(alchil)], CH[NH(cicloalchil)], CH[N(alchil)₂], CH[N(alchil)(cicloalchil)], CH[N(cicloalchil)₂], C(alchil)(NH₂), C(alchil)[NH(alchil)], C(alchil)[N(cicloalchil)₂], C(alchil)[NH(cicloalchil)], C(alchil)[N(alchil)₂], C(alchil)[N(alchil)(cicloalchil)], C(aril sau heteroaril)(NH₂), C(aril sau heteroaril)[NH(alchil)], C(aril sau heteroaril)[NH(cicloalchil)]; C(aril sau heteroaril)[N(alchil)₂]; C(aril sau heteroaril)[N(cicloalchil)₂] sau C(aril sau heteroaril)[N(alchil)(cicloalchil)] și

R⁵ reprezintă o grupă aril sau heteroaril substituit sau nesubstituit.

2. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** R¹ reprezintă o grupă metil sau amino.

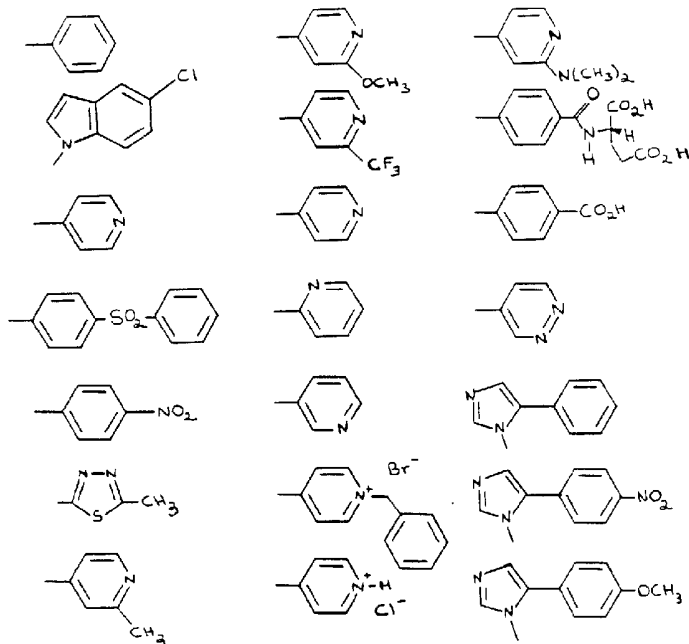
3. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** R² reprezintă hidrogen; sau o grupă metil, etil; clor; trifluormetil, hidroxi sau metoxi.

4. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** R³ reprezintă hidrogen.

MD 1638 G2

37

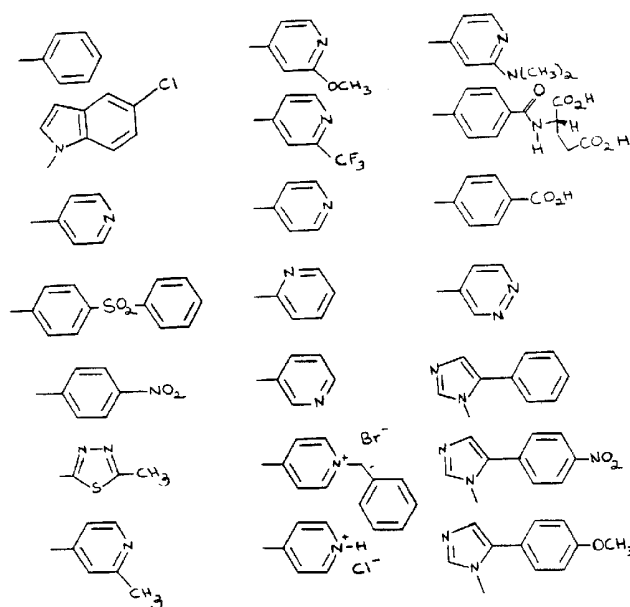
5. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că Z reprezintă oxigen.**
 6. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că Z reprezintă sulf.**
 7. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că R⁴ reprezintă oxigen, sulf sau o grupă metilen; C=O; NH; NCH₃; CH(OH) sau C(OH)(fenil).**
 8. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că R⁵ reprezintă una din grupele următoare:**



9. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că R³ reprezintă hidrogen și Z reprezintă oxigen.**
 10. Compus conform revendicării 9, **caracterizat prin aceea că R¹ reprezintă una din grupele metil sau amino.**
 11. Compus conform revendicării 9, **caracterizat prin aceea că R² reprezintă hidrogen, sau o grupă metil, etil, clor, trifluorometil, hidroxi sau metoxi.**
 12. Compus conform revendicării 9, **caracterizat prin aceea că R⁴ reprezintă oxigen, sulf sau o grupă metilen; C=O; CH(OH) sau C(OH)(fenil).**
 13. Compus conform revendicării 9, **caracterizat prin aceea că R⁵ reprezintă una din următoarele grupe:**

MD 1638 G2

38



14. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** R^3 reprezintă hidrogen și Z reprezintă sulf.

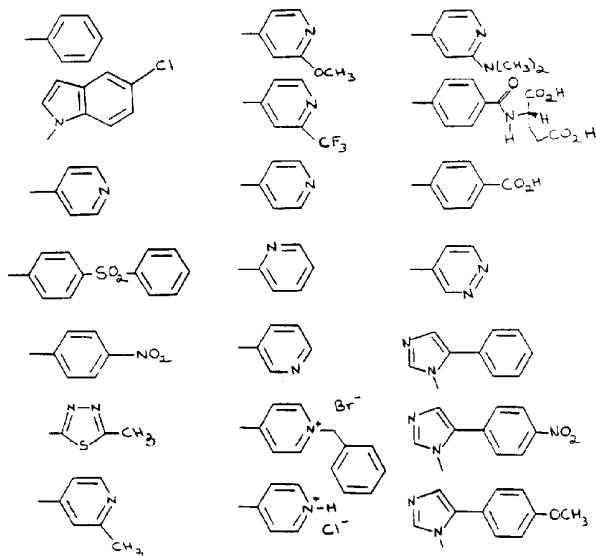
15. Compus conform revendicării 14, **caracterizat prin aceea că** R^1 reprezintă una din grupele metil sau amino.

16. Compus conform revendicării 14, **caracterizat prin aceea că** R^2 reprezintă hidrogen, sau o grupă metil, etil, clor, trifluorometil, hidroxi sau metoxi.

17. Compus conform revendicării 16, **caracterizat prin aceea că** R^2 reprezintă hidrogen sau o grupă metil.

18. Compus conform revendicării 14, **caracterizat prin aceea că** R^4 reprezintă oxigen, sulf sau o grupă metilen, C=O, CH(OH) sau C(OH)(fenil).

19. Compus conform revendicării 14, **caracterizat prin aceea că** R^5 reprezintă una din grupele următoare:



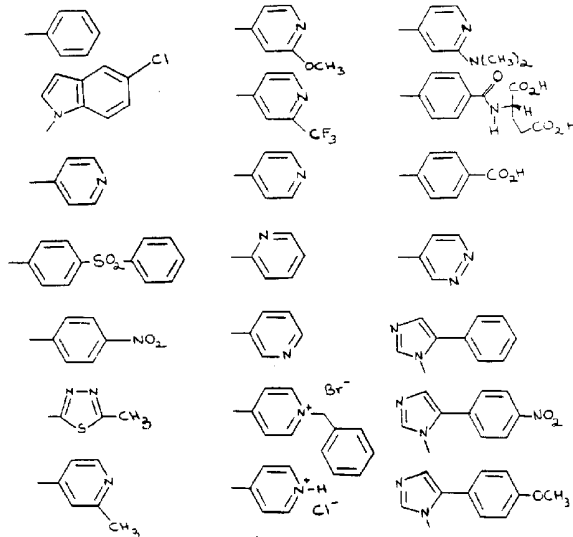
20. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** R^3 reprezintă hidrogen, Z reprezintă oxigen, R^1 reprezintă oricare din grupele metil sau amino;

R^2 reprezintă hidrogen sau o grupă metil, etil, clor, trifluorometil, hidroxi sau metoxi;

MD 1638 G2

39

R^4 reprezintă oxigen; sulf sau o grupă metilen, C=O, CH(OH) sau C(OH)(fenil) și
 R^5 reprezintă una din grupele următoare:



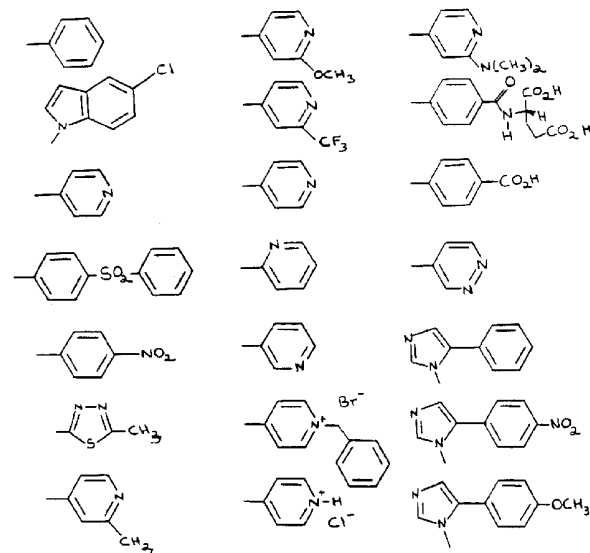
21. Compus conform revendicării 20, **caracterizat prin aceea că** R^2 reprezintă hidrogen sau grupa metil și R^4 reprezintă sulf.

22. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** R^3 reprezintă hidrogen, Z reprezintă sulf;
 R^1 reprezintă oricare din grupele metil sau amino;

R^2 reprezintă hidrogen sau o grupă metil, etil, clor, trifluormetil, hidroxi sau metoxi;

R^4 reprezintă oxigen, sulf sau o grupă metilen, C=O, CH(OH) sau C(OH)(fenil) și

R^5 reprezintă una din grupele următoare:

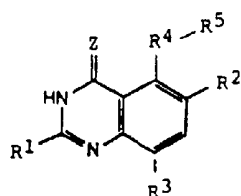


23. Compus conform revendicării 22, **caracterizat prin aceea că** R^2 reprezintă hidrogen sau o grupă metil și R^4 reprezintă sulf.

24. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul menționat are una din următoarele structuri:

MD 1638 G2

40



in care R³ reprezintă H, și

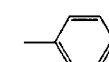
R¹ CH₃ R² H

R⁴ O



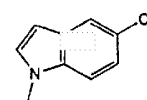
CH₃ H

S



CH₃ H

CH₂



CH₃ H

C=O



CH₃ H

CH(OH)



CH₃ H

C(OH)(Ph)



CH₃ H

S



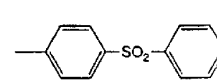
CH₃ CH₃

S



CH₃ CH₃

S



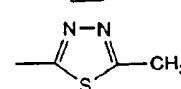
CH₃ CH₃

S



CH₃ CH₃

S



CH₃ CH₃

S



CH₃ OCH₃

S



NH₂ CH₃

S



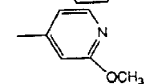
CH₃ OH

S



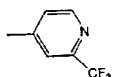
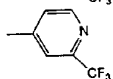
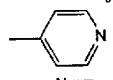
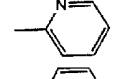
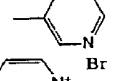
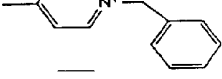
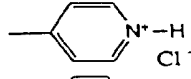
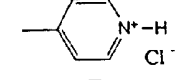
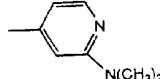
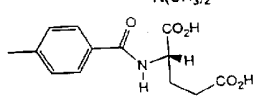
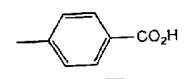
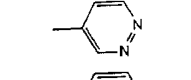
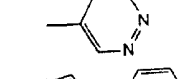
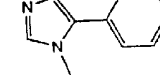
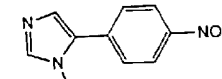
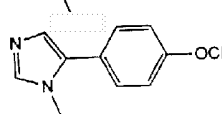
CH₃ CH₃

S



MD 1638 G2

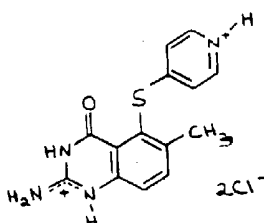
41

CH ₃	CH ₃	S	
NH ₂	CH ₃	S	
CH ₃	CH ₂ CH ₃	S	
CH ₃	H	S	
CH ₃	CH ₃	S	
CH ₃	H	S	
CH ₃	CH ₃	S	
NH ₂	CH ₃	S	
CH ₃	CH ₃	S	
CH ₃	CH ₃	S	
CH ₃	CH ₃	S	
CH ₃	CH ₃	S	
NH ₂	CH ₃	S	
CH ₃	H	CH ₂	
CH ₃	H	CH ₂	
CH ₃	H	CH ₂	

25. Compus conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că compusul menționat are structura următoare:

MD 1638 G2

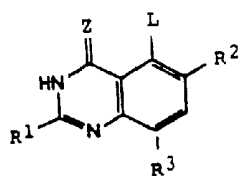
42



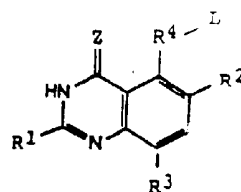
26. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul menționat are o constantă de inhibare a timidilatsintazei mai joasă sau egală cu circa 10^{-4} M.

27. Compus conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că** compusul menționat are o constantă de inhibare a timidilatului mai joasă sau egală cu circa 10^{-7} M.

28. Procedeu de obținere a compusului cu formula I, în care Z și R^1 - R^5 au semnificațiile definite în revendicarea 1, ce include obținerea compusului cu formula:



(i)



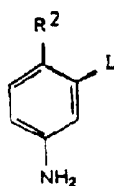
(ii)

în care Z și R^1 - R^3 au semnificațiile definite în revendicarea 1 și L reprezintă grupa ce pleacă; și reacția de substituție cu un compus potrivit, care poate cauza plecarea grupei L, substituția cu un substituent dezirabil - R^4 - R^5 cu formula (i) sau cu substituentul R^5 potrivit cu formula (ii).

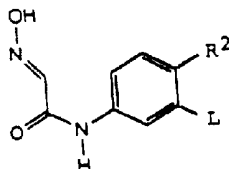
29. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 28, **caracterizat prin aceea că** procedeul menționat se conduce în prezența unei baze la o temperatură de 70...165°C.

30. Procedeu de obținere a compusului cu formula I conform revendicării 1, în care Z și R^1 - R^5 au semnificațiile definite în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** include etapele:

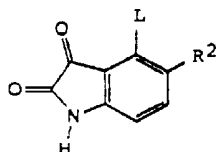
(1) interacțiunea compusului cu formula



în care L reprezintă grupa ce pleacă, cu hidrociorura de hidroxiamină și hidrat de cloral cu formarea compusului izonitrozoacetanilidă cu formula:



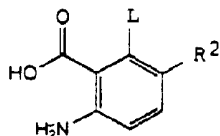
(2) tratarea compusului izonitrozoacetanilidă de la etapa (1) cu acid sulfuric, urmată de răcirea și purificarea cu etanol, obținându-se compusul izatină cu formula:



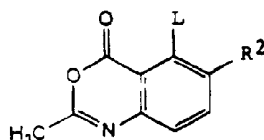
MD 1638 G2

43

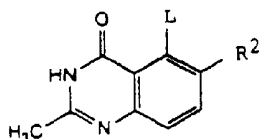
(3) interacțiunea compusului izatină de la etapa (2) cu un peroxid bazic apos cu formarea acidului antranilic cu formula:



(4) interacțiunea acidului antranilic de la etapa (3) cu anhidridă acetică cu formarea compusului acetilantranil cu formula:



(5) interacțiunea compusului acetilantranil de la etapa (4) cu amoniac anhidru, urmat de NaOH și apoi acid clorhidric, obținându-se chinazolină cu formula:



și

(6) expunerea compusului chinazolină de la etapa (5) unei reacții de substituție cu substituția grupei L ce pleacă cu un substituent R⁴-R⁵ dezirabil, astfel obținându-se compusul conform revendicării 1.

31. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 30, **caracterizat prin aceea că** etapa (1) se conduce în prezența apei, hidratului de cloral, HCl, sulfatului de sodiu și hidroclorurii de hidroxilamină la o temperatură de 0...100°C.

32. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 30, **caracterizat prin aceea că** etapa (2) se conduce în prezența H₂SO₄ concentrat la o temperatură de 50...100°C.

33. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 30, **caracterizat prin aceea că** etapa (3) se conduce în prezența peroxidului de hidrogen apos, bazic la o temperatură de 0...80°C.

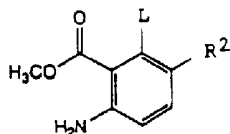
34. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 30, **caracterizat prin aceea că** etapa (4) se conduce în prezența anhidridei acetice la o temperatură de 70...140°C.

35. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 30, **caracterizat prin aceea că** etapa (5) se conduce în prezența amoniacului la o temperatură de -33...20°C.

36. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 30, **caracterizat prin aceea că** etapa (6) se conduce în prezența unei baze și unui catalizator potrivit la o temperatură de 70...165°C.

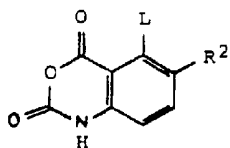
37. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 30, **caracterizat prin aceea că** etapa (5) se conduce prin următoarele etape alternative:

(5a) tratarea compusului acetilantranil de la etapa (4) cu metanol, apoi cu acid clorhidric, obținându-se compusul cu formula:



sau

(5a') tratarea acidului antranilic de la etapa (3) cu fosgen sau trifosgen cu formarea compusului cu formula:

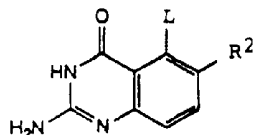


care apoi interacționează cu metanol;

MD 1638 G2

44

(5b) interacțiunea produsului de la etapa (5a) sau (5a') cu hidroclorură de clorformamidină, obținându-se compusul chinazolină cu formula



38. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 37, **caracterizat prin aceea că** etapa (5a) se conduce (i) în prezența metanolului la o temperatură de 0... 100°C și apoi (ii) în prezența HCl concentrat la o temperatură de 70...100°C.

39. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 37, **caracterizat prin aceea că** etapa (5a) se conduce (i) în prezența trifosgenului la o temperatură de 0...20°C și apoi (ii) în prezența metanolului la o temperatură de 0...20°C.

40. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 37, **caracterizat prin aceea că** etapa (5b) se conduce (i) în prezența diglumei și a hidroclorurii de clorformamidină la o temperatură de 160...175°C.

41. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 30, **caracterizat prin aceea că** etapa (6) se conduce prin interacțiunea produsului de la etapa (5) cu anionul de 4-tiopiridină în prezența hidrurii de sodiu, bromurii de cupru (I) și oxidului de cupru (I).

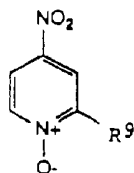
42. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 37, **caracterizat prin aceea că** etapa (6) se conduce prin interacțiunea produsului de la etapa (5b) cu anionul de 4-tiopiridină, în prezența hidrurii de sodiu, bromurii de cupru (I) și oxidului de cupru (I).

43. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 41, **caracterizat prin aceea că** anionul de 4-tiopiridină se obține prin interacțiunea 4-mercaptopiridinei cu NaH în N, N-dimetilacetamidă anhidră.

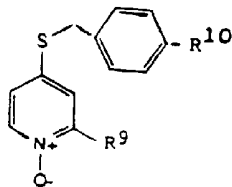
44. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 42, **caracterizat prin aceea că** anionul de 4-tiopiridină se obține prin interacțiunea 4-mercaptopiridinei cu N,N-dimetilacetamidă anhidră cu NaH.

45. Procedeu de obținere a compusului cu formula I, în care Z și R¹- R⁵ au semnificațiile definite în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** include etapele:

(1) interacțiunea compusului cu formula



in care substituentul R⁹ reprezintă hidrogen, -CH₃, -OCH₃, CF₃ sau N(CH₃)₂ cu benzilmercaptan cu formarea compusului cu formula:

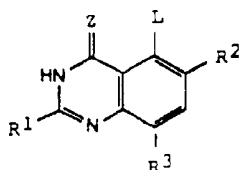


in care substituentul R¹⁰ reprezintă hidrogen sau -OCH₃;

(2) reducerea produsului de la etapa (1);

(3) deprotejarea produsului de la etapa (2); și

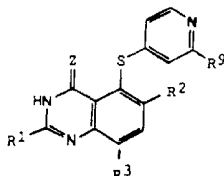
(4) interacțiunea produsului de la etapa (3) cu un compus cu formula



MD 1638 G2

45

în care Z și R¹- R³ au semnificațiile definite în revendicarea 1 și L reprezintă grupa ce pleacă, obținându-se compusul cu formula:



46. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 45, **caracterizat prin aceea că** etapa (1) se conduce în prezența unei baze și a unui solvent la o temperatură de 0...80°C.

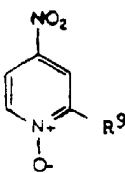
47. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 45, **caracterizat prin aceea că** etapa (2) se conduce în prezența unui solvent și a unui reducător la o temperatură de 0...80°C.

48. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 45, **caracterizat prin aceea că** etapa (3) se conduce în prezența unui solvent și a unui metal sau a sării de metal la o temperatură de -78...20°C.

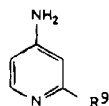
49. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 45, **caracterizat prin aceea că** etapa (4) se conduce în prezența hidrurii de sodiu, N,N-dimetilacetamidei; bromurii de cupru (I) și oxidului de cupru (I) la o temperatură de 70...165°C.

50. Procedeu de obținere a compusului cu formula I conform revendicării 1, în care Z și R¹-R⁵ au semnificațiile definite în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** include etapele:

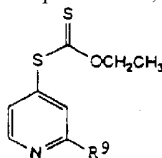
(1) reducerea compusului cu formula



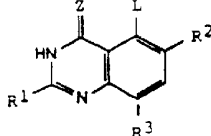
cu formarea compusului cu formula:



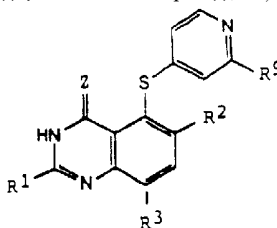
(2) interacțiunea produsului de la etapa (1) cu compusul xantat, obținându-se compusul cu formula



(3) expunerea produsului de la etapa (2) hidrolizei și reacției cu compusul cu formula



în care Z și R¹- R³ au semnificațiile definite în revendicarea 1, și L reprezintă grupa ce pleacă, în prezența N,N-dimetilacetamidei, bromurii de cupru (I) și oxidului de cupru (I), obținându-se compusul cu formula:



MD 1638 G2

46

51. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 50, **caracterizat prin aceea că** etapa (1) se conduce în prezența hidrogenului gazos, a unui solvent și a unei cantități catalitice de paladiu, la o temperatură de circa 20°C.

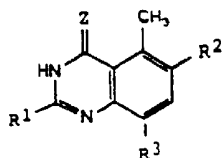
52. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 50, **caracterizat prin aceea că** etapa (2) se conduce în prezența acidului apos, urmat de NaNO₂ și xantat de potasiu, la o temperatură de -40...20°C.

53. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 50, **caracterizat prin aceea că** etapa (3) se conduce în prezența NaOH/CH₃OH la o temperatură de 0...20°C.

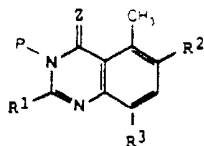
54. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 50, **caracterizat prin aceea că** etapa (3) se conduce în prezența unei baze, a unui solvent și unui catalizator la o temperatură de 70...165°C.

55. Procedeu de obținere a compusului cu formula I conform revendicării 1, în care Z și R¹-R⁵ au semnificațiile definite în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** include etapele:

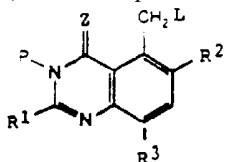
(1) interacțiunea compusului cu formula



cu un compus potrivit pentru a furniza o grupă de protecție P cu formarea compusului cu formula

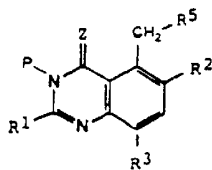


(2) transformarea produsului de la etapa (1) într-un compus cu formula



în care L reprezintă grupa ce pleacă;

(3) expunerea compusului chinazolină de la etapa (2) unei reacții de substituție cu formarea compusului cu formula



(4) deprotejarea produsului de la etapa (3).

56. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 55, **caracterizat prin aceea că** etapa (1) se conduce în prezența unei alchil- sau acilhalogenuri, unei baze și unui solvent la o temperatură de 0...20°C.

57. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 55, **caracterizat prin aceea că** grupa de protecție P menționată se selectează din grupa constituită din CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃; CH₂OCH₃; CH₂OC(O)^tBu și CO^tBu.

58. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 57, **caracterizat prin aceea că** grupa de protecție P menționată reprezintă CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃.

59. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 55, **caracterizat prin aceea că** etapa (2) se conduce în prezența N-bromsuccinimidei, bromului, N-clorsuccinimidei sau N-iodsuccinimidei.

60. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 59, **caracterizat prin aceea că** etapa (2) se conduce în prezența N-bromsuccinimidei.

61. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 60, **caracterizat prin aceea că** etapa (2) se conduce în prezența N-bromsuccinimidei, CCl₄ și luminii la o temperatură de 50...100°C.

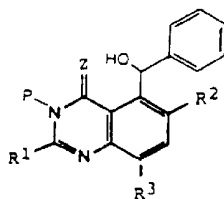
62. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 55, **caracterizat prin aceea că** etapa (3) se conduce în prezența unui nucleofil, unei baze și a unui solvent la o temperatură de 0...100°C.

MD 1638 G2

47

63. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 55, **caracterizat prin aceea că** etapa (3) se conduce prin interacțiunea produsului de la etapa (2) cu 5-clorindol.

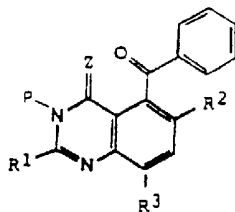
64. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 55, **caracterizat prin aceea că** etapa (3) se conduce prin interacțiunea produsului de la etapa (2) cu NaOEt și 2-nitropropan, urmat de fenilmagneziu, cu formarea compusului cu formula:



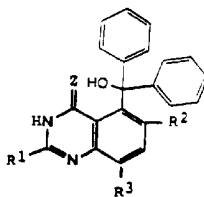
65. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 55, **caracterizat prin aceea că** etapa (4) se conduce în prezența unei fluoruri acide sau bazice la o temperatură de 0...100°C.

66. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 55, **caracterizat prin aceea că** etapa de deprotejare (4) se conduce prin interacțiunea produsului de la etapa (3) cu fluorură de tetrabutilamoniu.

67. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 55, **caracterizat prin aceea că** (i) până la etapa de deprotejare (4), se oxidează produsul de la etapa (3) cu formarea compusului cu formula



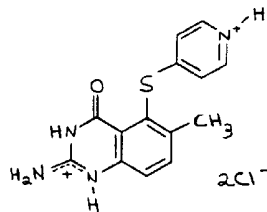
(ii) efectuarea în continuare a etapei de deprotejare 4, produsul de la etapa (4) interacționează cu fenillitiu cu formarea compusului cu formula



68. Compoziție farmaceutică pentru inhibarea creșterii și proliferării celulelor organismelor superioare și microorganismelor care conține o cantitate eficientă de compus conform revendicării 1, un diluant sau un purtător farmaceutic acceptabil și opțional unul sau câțiva agenți terapeutici, cu activitate diferită.

69. Compoziție farmaceutică conform revendicării 68, **caracterizată prin aceea că** compusul conform revendicării 1 este capabil să inhibe enzima timidilatsintază.

70. Compoziție farmaceutică conform revendicării 69, **caracterizată prin aceea că** compusul menționat are formula:



71. Compoziție farmaceutică conform revendicării 69, **caracterizată prin aceea că** reprezintă o formă potrivită pentru administrare orală, parenterală, topică, intravaginală, intranasală, intrabronhială, intraoculară, intraauriculară și rectală.

72. Compoziție farmaceutică conform revendicării 69, **caracterizată prin aceea că** în continuare conține cel puțin un agent antitumoral.

MD 1638 G2

48

73. Compoziție farmaceutică conform revendicării 72, **caracterizată prin aceea că** agentul menționat se selectează din grupa constituită din inhibitori mitotici, agenți de alchilare, inhibitori ai timidilatsintazei, inhibitori ai dihidrofolat reductazei, antimetaboliți; antibiotice de intercalare; enzime; inhibitori ai topoizomerazei sau modificatori ai răspunsului biologic.

74. Compoziție farmaceutică conform revendicării 69, **caracterizată prin aceea că** în continuare conține cel puțin un agent care este antibacterian sau antifungicid, sau antiparazitar, sau antiviral, sau antipsoriazic, sau antiprotozoic, sau anticoccidic.

75. Compoziție farmaceutică conform revendicării 72, ce conține în continuare cel puțin un alt agent, care este antibacterian, sau antifungicid, sau antiparazitar, sau antiviral, sau antipsoriazic, sau antiprotozoic, sau anticoccidic.

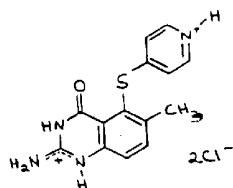
76. Compoziție farmaceutică conform revendicării 69, **caracterizată prin aceea că** compusul menționat are o constantă de inhibare a timidilatsintazei K_i mai joasă sau egală cu circa 10^{-4} M.

77. Compoziție farmaceutică conform revendicării 69, **caracterizată prin aceea că** compusul menționat are o constantă de inhibare a timidilatsintazei K_i mai joasă sau egală cu circa 10^{-7} M.

78. Metodă terapeutică de inhibare a creșterii și proliferării celulelor organismelor superioare și microorganismelor ce include administrarea gazdei, care necesită un atare tratament, a unei cantități eficiente de compus conform revendicării 1.

79. Metodă terapeutică conform revendicării 78, în care este utilizat compusul care este capabil să inhibe enzima timidilatsintază.

80. Metodă terapeutică conform revendicării 79, **caracterizată prin aceea că** compusul menționat are formula:



81. Metodă terapeutică conform revendicării 79, **caracterizată prin aceea că** compusul este utilizat într-o formă potrivită pentru administrare orală, parenterală, topică, intravaginală, intranasală, intrabronhială, intraculară, intraauriculară și rectală.

82. Metodă terapeutică conform revendicării 79, **caracterizată prin aceea că** compusul se administrează în doze până la 1 g/kilocorp.

83. Metodă terapeutică conform revendicării 79, **caracterizată prin aceea că** gazda reprezintă mamifere.

84. Metodă terapeutică conform revendicării 83, **caracterizată prin aceea că** gazda reprezintă omul.

85. Metodă terapeutică conform revendicării 79, **caracterizată prin aceea că** gazda reprezintă pasăre.

86. Metodă terapeutică conform revendicării 79, **caracterizată prin aceea că** compusul în continuare este un producător adițional al unui efect antiproliferativ, care nu derivă de la inhibarea enzimei timidilatsintază.

87. Metodă terapeutică conform revendicării 79, **caracterizată prin aceea că** anterior aplicării metodei menționate gazda conține celule tumorale, iar compusul se caracterizează ca producând un efect antitumoral.

(56) Referințe bibliografice:

1. US 4 857 350 A
2. EP 459 750 A

Sef Direcție
Invenții:

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 96-0277	(85) Data fazei naționale PCT: 1996.07.31	
(22) Data depozit: 1993.03.26	(86) Cerere internațională PCT: PCT/US93/02636, 1993.03.26	
Prioritatea invocată : (31) nr.: 07/861,030 32) data : 1992.03.31 33) țara :US (51) Int. Cl. (7) : C 07 D 239/90, 239/95, 239/96, 401/12; A 61 K 31/505 Alți indici de clasificare: A 61 P 35/00 Titlul : Chinazoline, procedeu de obținere a lor, compoziție farmaceutică și metode terapeutice de inhibare a creșterii și proliferare a celulelor organismelor superioare și microorganismelor (71) Solicitantul : Agouron Pharmaceuticals, Inc., US Termeni caracteristici : Chinazoline, metode de inhibare a creșterii și proliferare a celulelor organismelor		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. - 7)		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	US 4 857 530, EP 0 459 730	1-87
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate
A - document care definește statutul general al tehnicii		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data efectuării de documentare 2000.04.27		
Examinatorul Egorova Tamara		

ANEXĂ

RAPORT DE DOCUMENTARE

Informația referitoare la brevete paralele		(21) Nr. depozit:	
Date de identificare ale documentelor citate în raport	Data publicării	Brevete paralele	Data publicării

1	2	3	4
---	---	---	---