



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200248

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/91

(22) Přihlášeno 13 10 71
(21) (PV 7189-71)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 13 10 70 (P 20 50 092.9)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 15 06 83

(72) (73)

Autor vynálezu
a současně
majitel patentu

KÜNZEL HANS-EGON, WOLF GERHARD DIETER, DORMAGEN, BIERLING ROBERT,
WUPPERTAL, PETERSEN SIEGFRIED, LEVERKÜSEN, NISCHK GÜNTHER, DORMAGEN
a STEINHOFF DIETER, BOCHUM (NSR)

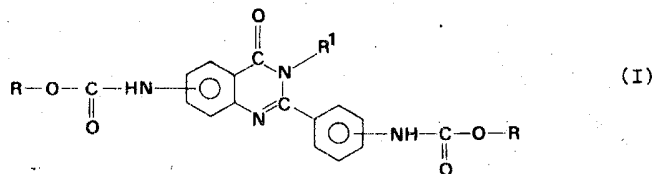
(54) Způsob výroby nových chinazolondiurethanů

1

Předložený vynález se týká nových chinazolondiurethanů, způsobu jejich výroby a jejich použití jako cytostatik.

Je již známo, že četné chinazolinové deriváty mají hypnotické, uklidňující vlastnosti nebo způsobují svalovou relaxaci [viz Angew. Chemie 74 (1962), 855 až 861]. Naproti tomu nebyly známy žádné deriváty z třídy těchto látek, které by byly účinné proti malignímu bujení.

Nyní se zjistilo, že nové chinazolondiurethany obecného vzorce I



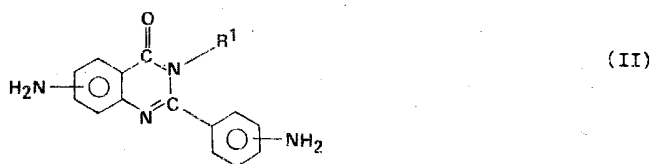
kde

R představuje cyklohexylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována hydroxyskupinou,

R¹ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo methoxyskupinou, vykazují silné cytostatické vlastnosti.

200248

Podle vynálezu se chinazolondiurethany obecného vzorce I získají tak, že se chinazolondiaminy obecného vzorce II



kde

R¹ má shora uvedený význam,

nechájí reagovat s deriváty kyselin obecného vzorce III

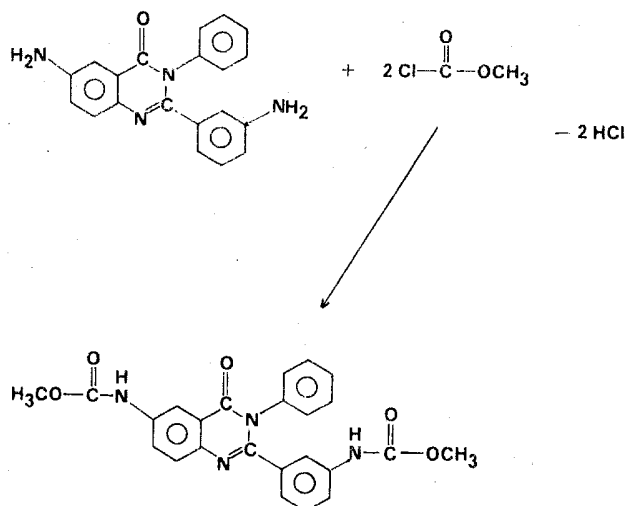


kde

R má shora uvedený význam,

popřípadě v přítomnosti látek vázajících kyseliny.

Když se jako výchozích látek použije 2-(3'-aminofenyl)-3-fenyl-6-amino-4-(3H)-chinazolonu a methylesteru kyseliny mravenčí, může se průběh reakce znázornit následujícím reakčním schématem:



Chinazolondiaminy obecného vzorce II, které slouží jako výchozí látky při postupu podle vynálezu, se mohou získat o sobě známým způsobem katalytickou hydrogenací odpovídajících dinitrosloúčenin.

Tyto dinitrosloúčeniny se mohou vyrobit dříve popsáným způsobem (zveřejněné přihlášky vynálezu NSR DOS 1 809 174 a DOS 1 809 175) reakcí nitroanthranilových kyselin a N-substituovaných nitrobenzimidchloridů v polárním rozpouštědle, jako například acetonu, v přítomnosti alifatického terciárního aminu, jako například triethylaminu, při teplotě v rozmezí od 0 do 50 °C nebo tak, že se nitroanthranilové kyseliny nechají reagovat s nitrobenzoylchloridy za vzniku odpovídajících benzoxazinonů a tyto meziproducty se nechají reagovat s primárními alifatickými nebo aromatickými aminy. V obou případech vznikají nejprve zčásti meziproducty, které se mohou thermicky v organickém rozpouštědle, například glycerinu, při teplotě nad 100 °C nebo pomocí dehydratačních činidel, například P₂O₅ v N-methylpyrrolidonu, cyklizovat na dinitrosloúčeniny.

Alkylové nebo cykloalkylové zbytky R popřípadě obsahují jeden nebo více, přednostně jeden nebo dva substituenty.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce III jsou známé látky.

Jako zředovadla přicházejí při způsobu podle vynálezu v úvahu všechna rozpouštědla, která nereagují se sloučeninami obecných vzorců II a III. Přednostně se však používá takových rozpouštědel, ve kterých jsou jak výchozí látky, tak konečné produkty dobře rozpustné. Jako rozpouštědel se může použít například alifatických ketonů, jako acetonu, aromatických uhlovodíků, jako benzenu, toluenu nebo chlorbenzenu, přednost se však dává N,N-dialkylamidům nižších alifatických karboxylových kyselin, jako dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu, nebo N-alkylaktamům, jako N-methylpyrrolidonu.

Jako látek vázajících kyseliny se může použít všech běžných prostředků vázajících kyseliny.

Ve všech případech, ve kterých rozpouštědlo samo o sobě neváže kyseliny, se doporučuje vázat vzniklou kyselinu solnou anorganickými nebo organickými zásadami, přednostně terciárními organickými bázemi, jako například uhličitany kovů alkalických zemin nebo alkalických kovů, a jejich hydroxidy, jako například hydroxidem sodným, uhličitnem draselným, uhličitnem vápenatým, hydrouhličitnem sodným, triethylaminem, nebo pyridinem.

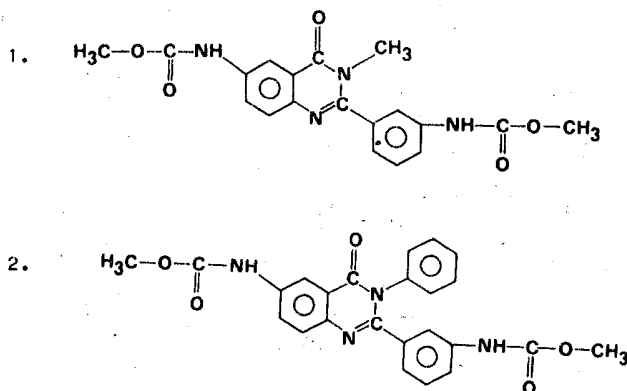
Reakční teploty mohou při reakci sloučenin obecného vzorce II a III ležet v širokém rozmezí. Obvykle se pracuje v rozmezí od asi -10°C do asi 100°C , přednostně v rozmezí od 0 do 50°C .

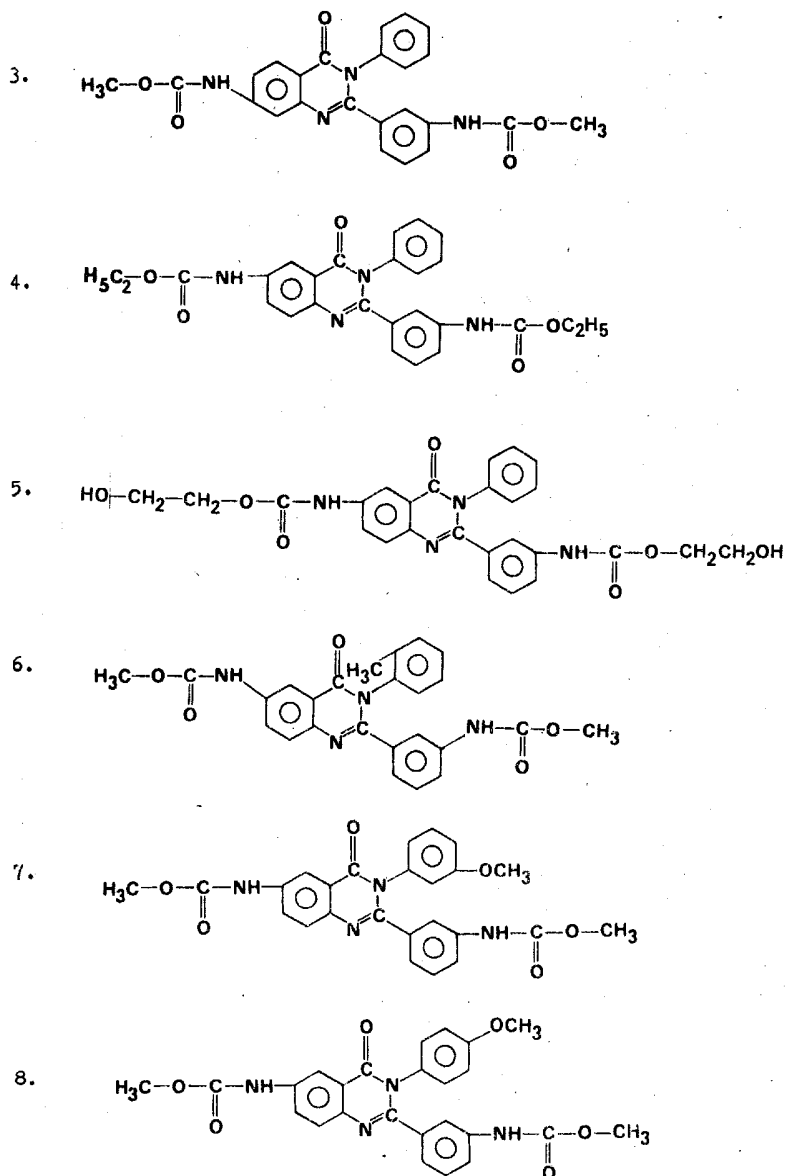
Při provádění způsobu podle vynálezu se na jeden mol sloučeniny obecného vzorce II používá přednostně alespoň přibližně 2 molů sloučeniny obecného vzorce III. Molární poměr sloučenin obecného vzorce II a III leží přednostně v rozmezí od asi 1:2,1 do asi 1:3.

Reakce sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III se může provádět nejen v roztoku, ale popřípadě též v suspenzi nebo v emulzi, například ve vodě. V těchto případech se však doporučuje použít většího přebytku sloučenin obecného vzorce III.

Jako příklad sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, kterých lze použít jako chemoterapeutik, je možno uvést, aniž by se tím vynález omezoval, tyto látky:

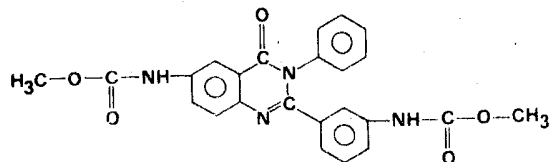
T a b u l k a 1





V následujících příkladech se hmotnostní díly (hm. díly) mají k objemovým dílům (obj. díly) jako kilogramy k litrům nebo gramy k mililitrům.

Příklad 1



Z 2-(3'-aminofenyl)-3-fenyl-6-amino-4-(3H)-chinazolonu a methylesteru kyseliny chlor-mravenčí, 32,8 hmotnostního dílu 2-(3'-aminofenyl)-3-fenyl-6-amino-4-(3H)-chinazolonu se rozpustí ve 150 objemových dílech N-methylpyrrolidonu. Při 2 až 5 °C se za chlazení ledem

přikape 25 hmotnostních dílů ethylesteru chlormravenčí kyseliny a reakční směs se při teplotě místnosti míchá další 4 hodiny. Pak se směs nalije do vody, odsaje a produkt se překrystaluje za přídavku aktivního uhlí z ethanolu.

Výtěžek 2-[3'-(methoxykarbonylamino)fenyl]-3-fenyl-6-methoxykarbonylamino-4-(3H)-chinazolinu, 34 hmotnostních dílů (76,5 % teorie)

Teplota tání 248 až 251 °C

Teplota tání závisí velmi silně na krystalinitě produktu. Když se produkt vysráží v amorfní formě, může být jeho bod tání až o 50 °C nižší, například 198 až 200 °C, i když produkt podle analýzy infračervenou spektroskopií neobsahuje žádné nečistoty.

Analýza:

vypočteno: 64,86 % C, 4,54 % H, 18,0 % O, 12,61 % N;
nalezeno: 64,8 % C, 4,6 % H, 18,4 % O, 12,6 % N.

Příklady 2 až 10

Způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladě 1 se z odpovídajících diaminů a odpovídajících esterů chlormravenčí kyseliny získají chinazolinbisurethany souhrnně uvedené v tabulce 2.

Tabulka 2

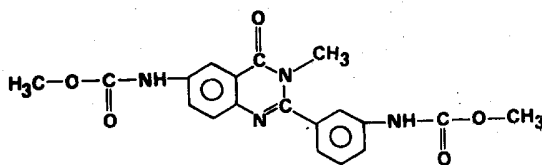
Pří- klad	Vzorec	Teplota tání	Výtě- žek(% theo- rie)
2.		204-206	86
3.		262-265	79
4.		252-254	71
5.		195-198	68

Pří-
klad

Vzorec

Teplota
táníVýtě-
žek (%
theo-
rie)

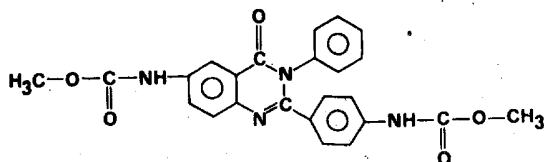
6.



234-235

88

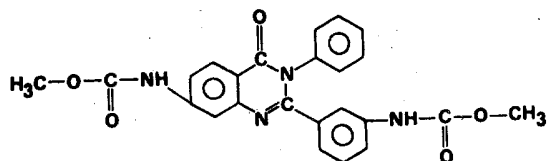
7.



266-268

72

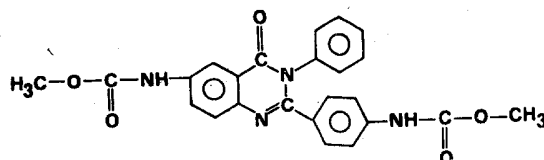
8.



143-145

69

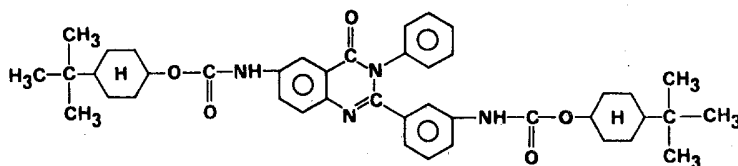
9.



267-270

67

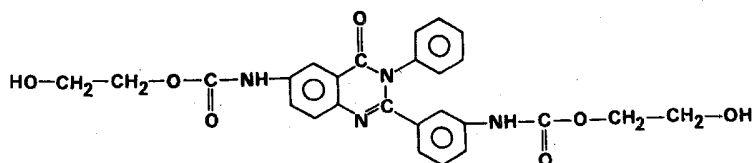
10.



155-158

56

Příklad 11



32,8 hmotnostního dílu 2-(3'-aminofenyl)-3-fenyl-6-amino-4-(3H)-chinazolonu se spolu se 100 hmotnostními díly glykolkarbonátu 3 hodiny zahřívá na 100 °C. Po ochlazení se přidá methanol, směs se ochladí ledem a produkt se odseje.

Výtěžek 2- 3'-(beta-hydroxyethoxykarbonylamino)fenyl -3-fenyl-6-(beta-hydroxyethoxykarbonylamino)-4-(3H)-chinazolonu: 26 hmotnostních dílů (53 % teorie)

Teplota tání 232 až 235 °C

Jak již bylo uvedeno, mají nové sloučeniny dobrou cytostatickou účinnost, což umožňuje jejich použití v lékařství, zejména při potlačování lymfatické leukémie. Nové sloučeniny proto představují obohacení současné techniky.

Dobrá účinnost sloučenin podle vynálezu byla vyzkoušena na modelu transplantované lymfatické leukémie L 1210 u myši (tabulka 5), přičemž pokusy byly prováděny následujícím způsobem:

Myším o hmotnosti 18 až 22 g (kmen B6, D2, F1) bylo intraperitoneálně podáno 2×10^5 buněk leukémie L 1210 v 0,2 ml ascitické kapaliny.

S léčením se počalo 24 hodin po transplantaci buněk leukémie a byla podána 4x intraperitoneální dávka vždy každý následující den.

Doba pokusu byla 2 až 3 týdny.

Pro vyhodnocení výsledku pokusu byl stanoven "index přežití" takto:

Považuje-li se doba přežití 50 kontrolní skupiny za 100 %, může se podle vzorce:

$$\text{index přežití} = \frac{\text{doba přežití 50 ošetřené skupiny} \times 100}{\text{doba přežití 50 kontrolní skupiny}}$$

zjistit hodnota, která slouží jako míra změny doby přežití u ošetřených zvířat.

Posouzení:

Hodnoty < 100 % ukazují na zkrácenou dobu přežití ošetřené skupiny zvířat, tj. na toxické účinky preparátu.

Hodnoty < 100 % ukazují na prodloužení doby přežití 50 a podle výšky indexu je možno porovnat potlačování růstu nádoru.

T a b u l k a 5

Sloučenina z příkladu č.	Leukémie L 1210-optimální dávka mg/kg tělesné hmotnosti 4 x intraper.	Index pře- žití %
1	100	1 047
2	350	913
4	700	187
7	200	113,3

Nové sloučeniny se přednostně podávají orálně, popřípadě též intraperitoneálně.

Nových sloučenin se může používat buď jako takových nebo v kombinaci s netoxickými inertními farmaceuticky vhodnými nosiči. Jako dávkovací formy pro podávání účinných látek v kombinaci s různými inertními nosiči přicházejí v úvahu tablety, dražé, kapsle, granuláty vodné suspenze a emulze, nevodné emulze a suspenze, sirupy apod. Mezi tyto nosiče náleží pevná zředovadla nebo plnidla, vodné prostředí i různá netoxická organická zředovadla apod. Do tablet a jiných dávkovacích forem se pochopitelně mohou přidávat sladidla a podobné přísady. Therapeuticky účinná sloučenina má být ve shora uvedených formách přítomna v koncentraci přibližně od 0,1 do 99, přednostně od 0,5 do 90 hmotnostních %, vztaženo na celkovou směs.

Formulace se vyrábějí o sobě známým způsobem, například míšením účinných látek se zředovadly a/nebo nosiči, popřípadě za použití emulgátorů a/nebo dispergátorů.

Mezi nosiče, popřípadě pomocné prostředky, náleží například tyto látky:

Voda, netoxická organická rozpouštědla nebo zředěvadla, jako parafiny (například ropné frakce), rostlinné oleje (například podzemnicový a sezamový olej), alkoholy (například ethylalkohol, glycerin), glykoly (například propylenglykol, polyethylenglykol); pevné nosiče, jako například přírodní nerostné moučky (například kaoliny, jíly, mastek, křída), syntetické nerostné moučky (například vysoce disperzní kyselina křemičitá, křemičitany), cukr (například surový, mléčný a hroznový cukr), emulgátory, jako neionogenní a aniontové emulgátory (například polyoxyethylované estery mastných kyselin, polyoxyethylované ethery mastných alkoholů, alkylsulfonáty a arylsulfonáty), dispergační prostředky (například lignin, methylcelulóza, škroby a polyvinylpyrrolidon), kluzné prostředky (například stearan hořečnatý, mastek, kyselina stearová a natriumlaurylsulfát). Tablety mohou pochopitelně obsahovat, jak již bylo uvedeno, kromě uvedených nosičů též přísady, jako citren sodný, uhličitán vápenatý a střední fosforečnan vápenatý, spolu s různými dalšími přísadami, jako škroby, přednostně bramborovým škrobem, želatinou apod. Při lisování tablet se mohou přidávat též kluzné látky, jako stearan hořečnatý, natriumlaurylsulfát a mastek. V případě suspenzí a emulzí se mohou účinné látky mísit nejen se shora uvedenými pomocnými látkami, ale též s různými látkami zlepšujícími chuť a barvivy.

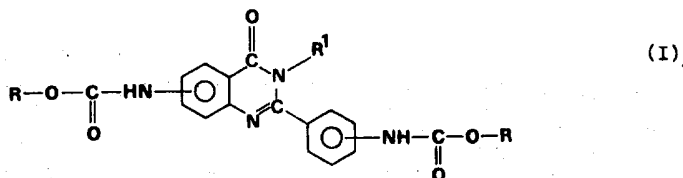
Účinné látky mohou být obsaženy v kapslích, tabletách, pastilkách, dražé, ampulích atd., rovněž v jednotkových množstvích, přičemž každá dávkovací jednotka je vytvořena tak, že obsahuje jednu jednotkovou dávku aktivní složky.

Nové sloučeniny mohou být přítomny v přípravcích rovněž ve formě směsí s jinými známými účinnými látkami.

Obecně se jako výhodné ukázalo pro dosažení dobrých výsledků podávání účinných látek v množství asi 50 až 300 mg/kg tělesné hmotnosti za den. Přesto může být popřípadě nutné uvedené množství snížit, a to v závislosti na druhu a na tělesné hmotnosti ošetřovaného objektu, jeho individuálním snášením léčiva, druhu přípravku a aplikace léčiva, jakož i na čase, popřípadě na časovém intervalu, ve kterém se podávání provádí. Tak může být v některých případech dostatečné i menší množství než shora uvedené nejnižší množství, zatímco v jiných případech se musí překročit horní hranice tohoto rozmezí. V případě podávání větších množství se někdy doporučuje rozdělit celkovou denní dávku do více jednotlivých dávek.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

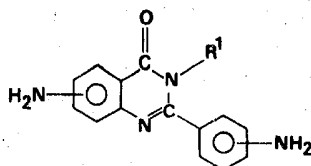
Způsob výroby nových chinazolondiurethanů obecného vzorce I



kde

R představuje cyklohexylskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována hydroxyskupinou,

R¹ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylyskupinu, popřípadě substituovanou alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo methoxyskupinou, vyznačený tím, že se chinazolondiaminy obecného vzorce II

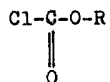


(II)

kde

R^1 má shora uvedený význam,

nechájí reagovat s deriváty kyselin obecného vzorce III



(III)

kde

R má shora uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije 2-(3'-aminofenyl)-3-fenyl-6-amino-4-(3H)-chinazolonu a jako sloučeniny obecného vzorce III methylesteru kyseliny chlormravenčí.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije 2-(3'-aminofenyl)-3-fenyl-6-amino-4-(3H)-chinazolonu a jako sloučeniny obecného vzorce III ethylesteru kyseliny chlormravenčí.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije 2-(3'-aminofenyl)-3-(4'-methoxyfenyl)-6-amino-4-(3H)-chinazolonu a jako sloučeniny obecného vzorce III methylesteru kyseliny chlormravenčí.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije 2-(3'-aminofenyl)-3-(2'-tolyl)-6-amino-4-(3H)-chinazolonu a jako sloučeniny obecného vzorce III methylesteru kyseliny chlormravenčí.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije 2-(3'-aminofenyl)-3-(3'-methoxyfenyl)-6-amino-4-(3H)-chinazolonu a jako sloučeniny obecného vzorce III methylesteru kyseliny chlormravenčí.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije 2-(3'-aminofenyl)-3-methyl-6-amino-4-(3H)-chinazolonu a jako sloučeniny obecného vzorce III methylesteru kyseliny chlormravenčí.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije 2-(4'-aminofenyl)-3-fenyl-6-amino-4-(3H)-chinazolonu a jako sloučeniny obecného vzorce III methylesteru kyseliny chlormravenčí.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije 2-(3'-aminofenyl)-3-fenyl-7-amino-4-(3H)-chinazolonu a jako sloučeniny obecného vzorce III methylesteru kyseliny chlormravenčí.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije 2-(4'-aminofenyl)-3-fenyl-7-amino-4-(3H)-chinazolonu a jako sloučeniny obecného vzorce III methylesteru kyseliny chlormravenčí.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije 2-(3'-aminofenyl)-3-fenyl-6-amino-4-(3H)-chinazolonu a jako sloučeniny obecného vzorce III terc.butylhexylesteru kyseliny chlormravenčí.