

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-870**
(22) Přihlášeno: **18.08.2001**
(30) Právo přednosti: **26.08.2000 DE 10042058**
(40) Zveřejněno: **16.07.2003**
(Věstník č. 7/2003)
(47) Uděleno: **02.06.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.07.2011**
(Věstník č. 28/2011)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2001/009532**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/018351**

(11) Číslo dokumentu:

302 567

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

CZ 2001-3326 A3; WO 98/13354 A; WO 97/30034 A.

(73) Majitel patentu:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG, Ingelheim/Rhein, DE

(72) Původce:

Himmelsbach Frank, Mittelbiberach, DE
Langkopf Elke, Warthausen, DE
Jung Birgit, Schwabenheim, DE
Blech Stefan, Warthausen, DE
Solca Flavio, Wien, AT

(74) Zástupce:

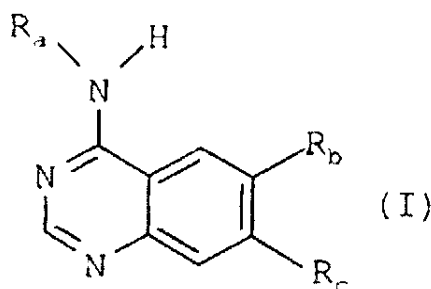
JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Aminochinazoliny, farmaceutický prostředek
obsahující tyto sloučeniny, jejich použití a
způsob jejich výroby**

(57) Anotace:

Bicyklické heterocykly obecného vzorce I, kde R_a až R_c jsou definovány způsobem uvedeným v popisné části, jejich tautomerů, jejich stereoizomerů a jejich solí, zvláště jejich fyziologicky přijatelných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bázemi, které mají cenné farmakologické vlastnosti, zvláště inhibiční účinek na přenos signálu způsobený tyrosinkinázami, jejich použití pro léčbu onemocnění, zvláště nádorových onemocnění, onemocnění plic a dýchacích cest, a jejich výroby.



CZ 302567 B6

Aminochinazoliny, farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny, jejich použití a způsob jejich výroby

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká bicyklických heterocyklů obecného vzorce (I), kde skupiny R_a až R_c jsou definované níže, jejich tautomerů, stereoizomerů a jejich solí, zvláště jejich fyziologicky přijatelných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bázemi, které mají cenné farmakologické vlastnosti, zvláště inhibiční účinek na přenos signálu způsobený tyrosinkinázami, jejich použití pro léčbu onemocnění, zvláště nádorových onemocnění, onemocnění plic a dýchacích cest, a jejich výroby.

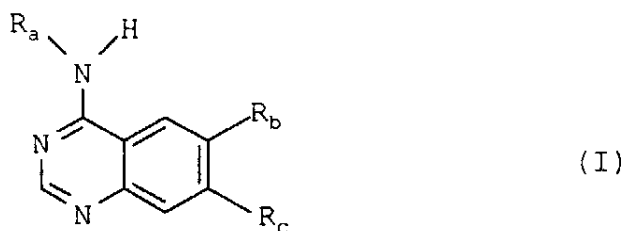
15 Dosavadní stav techniky

4-Aminochinazoliny se popisují v dokumentu WO 98/13354 jako inhibitory VEGF pro léčení například rakoviny a revmatoidní artritidy.

20

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu jsou 4-aminochinazoliny obecného vzorce I



25

jejich tautomery, jejich stereoizomery a jejich soli, zvláště jejich fyziologicky přijatelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bázemi, které mají cenné farmakologické vlastnosti, zvláště inhibiční účinek na přenos signálu způsobený tyrosinkinázami, jejich použití pro léčbu onemocnění, zvláště nádorových onemocnění, onemocnění plic a dýchacích cest, a jejich výroba.

30

Ve výše uvedeném obecném vzorci I

35 R_a znamená skupinu 1-fenylethyl nebo skupinu fenyl, substituovanou zbytky R_1 a R_2 , přičemž

R_1 představuje atom fluoru, chloru nebo bromu a

R_2 představuje atom vodíku nebo fluoru,

40

jeden ze zbytků R_b nebo R_c znamená skupinu $R_3-(CH_2)_m-O$ a druhý ze zbytků R_b nebo R_c znamená skupinu methoxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklopropylmethoxy, cyklobutylmethoxy, cyklopentylmethoxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydro-

45

R_3 představuje skupinu N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)methylamino nebo skupinu 2-oxomorfolin-4-yl, substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl a

m představuje číslo 2, 3 nebo 4,

s podmínkou, že sloučeniny

- 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-
chinazolin,
- 5 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]ethoxy}-7-
methoxychinazolin,
- 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,
- 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-
chinazolin,
- 10 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-
methoxychinazolin,
- 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklo-
butyloxychinazolin,
- 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklo-
pentyloxychinazolin,
- 15 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklo-
propylmethoxychinazolin,
- 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklo-
pentylmethoxychinazolin,
- 20 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxytetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]-
ethoxy}-7-methoxychinazolin,
- 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxytetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]-
ethoxy}-7-cyklopentyloxychinazolin,
- 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxytetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]-
ethoxy}-7-cyklopentylmethoxychinazolin,
- 25 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-
methoxychinazolin,
- 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-
cyklopentyloxychinazolin,
- 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-
cyklopentylmethoxychinazolin,
- 30 (R)-4-[(1-fenylethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-cyklo-
pentyloxychinazolin,
- 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-
methoxychinazolin,
- 35 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-cyklo-
butyloxychinazolin,
- 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-cyklo-
pentyloxychinazolin,
- 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-cyklo-
propylmethoxychinazolin,
- 40 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-cyklo-
pentylmethoxychinazolin,
- 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]-
ethoxy}-6-methoxychinazolin,
- 45 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]-
ethoxy}-6-cyklopentyloxychinazolin,

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]-ethoxy}-6-cyklopentylmethoxychinazolin,

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-6-methoxychinazolin,

5 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-6-cyklopentylloxychinazolin,

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-6-cyklopentylmethoxychinazolin a

10 (R)-4-[(1-fenylethyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-6-cyklopentylloxychinazolin

jsou vyloučeny,

jejich tautomery, jejich stereoizomery a jejich soli.

Ještě výhodnější sloučeniny obecného vzorce I jsou sloučeniny, kde

15

R_a znamená skupinu 1-fenylethyl, 3-bromfenyl nebo 3-chlor-4-fluorfenyl,

R_b znamená skupinu R₃-(CH₂)_m-O, kde

20

R₃ představuje skupinu 2-oxomorfolin-4-yl, substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl a

m představuje číslo 2 nebo 3, a

R_c znamená skupinu methoxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklopropylmethoxy, tetrahydrofuran-3-yloxy nebo tetrahydrofuran-ylmethoxy s podmínkou, že sloučeniny

25

4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

30

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklobutyloxychinazolin,

35

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklopropylmethoxychinazolin,

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin,

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklopentyloxychinazolin,

40

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-cyklopentyloxychinazolin a

(R)-4-[(1-fenylethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-cyklopentyloxychinazolin

jsou vyloučeny,

45

jejich tautomery, jejich stereoizomery a jejich soli.

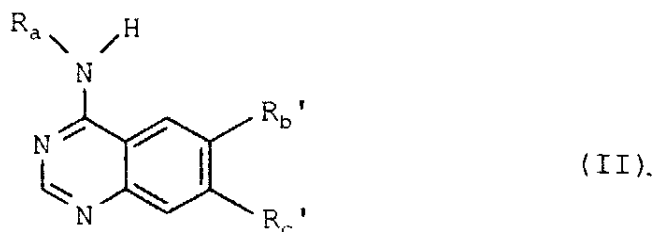
Ještě výhodnější sloučeniny obecného vzorce I jsou také sloučeniny, kde

R_a znamená skupinu 3-chlor-4-fluorfenyl,

- R_b znamená skupinu cyklopentyloxy, cyklopropylmethoxy, cyklopentylmethoxy, tetrahydrofuran-3-yloxy nebo tetrahydrofuranylmethoxy a
- 5 R_c znamená skupinu $R_3-(CH_2)_m-O$, kde
 R_3 představuje skupinu 2-oxomorfolin-4-yl, substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl a
 m představuje číslo 2,
- 10 s podmínkou, že sloučeniny
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-cyklopentyloxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-cyklopropylmethoxychinazolin a
 15 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-cyklopentylmethoxychinazolin,
 jsou vyloučeny,
 jejich tautomery, jejich stereoizomery a jejich soli.
- 20 Jako nejvýhodnější sloučeniny lze například uvést následující sloučeniny:
 (4) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklobutyloxy-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]chinazolin,
 (5) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopropylmethoxy-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]chinazolin,
 25 (6) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopropylmethoxy-7-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]ethoxy}chinazolin,
 (7) 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,
 (8) 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,
 30 (9) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,
 (10) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-((R)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin,
 35 (11) 4-[(R)-(1-fenylethyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin
 (12) 4-[(R)-(1-fenylethyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin a
 (13) 4-[(chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,
 40 jejich tautomery, jejich stereoizomery a jejich soli.

Sloučeniny obecného vzorce I lze například vyrobit následujícími způsoby:

- 45 a) Provede se reakce sloučeniny obecného vzorce II



kde

5 R_a je definován výše,

jeden ze zbytků R_b' nebo R_c' představuje skupinu methoxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklopropylmethoxy, cyklobutylmethoxy nebo cyklopentylmethoxy a

10 druhý ze zbytků R_b' nebo R_c' představuje skupinu $Z_1-(CH_2)_m-O$, kde

m je definováno výše a

Z_1 znamená odštěpitelnou skupinu, jako je atom halogenu nebo skupina sulfonyloxy, jako je atom chloru nebo bromu, skupina methansulfonyloxy nebo *p*-toluolsulfonyloxy,

15

se sloučeninou obecného vzorce III



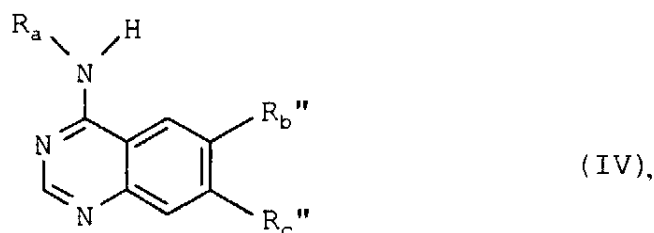
20 kde

R_3 je definován výše.

25 Reakce se případně provede v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, jako je methylenchlorid, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, sulfolan, benzen, toluen, chlorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran nebo dioxan podle účelu za přítomnosti terciární organické báze, jako je triethylamin nebo *N*-ethyl-diisopropylamin, přičemž tyto organické báze zároveň slouží jako rozpouštědla, nebo za přítomnosti anorganické báze, jako je uhličitán sodný nebo uhličitán draselný podle potřeby při teplotách -20 až 200°C , výhodně při teplotách 0 až 150°C .

30

b) Provede se cyklizace sloučeniny případně vzniklé v reakční směsi obecného vzorce IV



35 kde

R_a je definován výše,

40 jeden ze zbytků R_b'' nebo R_c'' představuje skupinu methoxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklopropylmethoxy, cyklobutylmethoxy nebo cyklopentylmethoxy a

druhý ze zbytků R_b'' nebo R_c'' představuje skupinu $R_3'-(CH_2)_m-O$, kde

m je definováno výše a

R_3' znamená skupinu $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$, substituovanou na skupinách methylen jednou nebo dvěma skupinami methyl nebo ethyl, kde

R_4 představuje atom vodíku nebo skupinu C_{1-4} alkyl.

5

Reakce se případně provede v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, jako je methylenchlorid, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, sulfolan, benzen, toluen, chlorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran nebo dioxan podle účelu za přítomnosti bezvodé kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová, kyselina methansulfonová nebo kyselina sírová, nebo za přítomností prostředku odnímajícího vodu, například za přítomnosti isobutylesteru kyseliny chlor-
10 mravenčí, thionylchloridu, trimethylchlorsilanu, chloridu fosforitého, oxidu fosforečného, N,N' -dicyklohexylkarbodiimidu, N,N' -dicyklohexylkarbodiimidu/ N -hydroxysukcinimidu nebo 1-hydroxybenzotriazolu, N,N' -karbonyldiimidazolu nebo trifenyfosfinu/tetrachlormethanu, při teplotách -20 až 200 °C, výhodně však při teplotách -10 až 160 °C.

15

Při výše popsáných reakcích se případně mohou existující reaktivní skupiny, jako je skupina hydroxy, karboxy nebo imino, během reakce chránit obvyklými ochrannými skupinami, které se mohou po reakci opět odštěpit.

20

Jako ochranný zbytek pro skupinu hydroxy přichází například v úvahu skupina trimethylsilyl, acetyl, benzoyl, methyl, ethyl, terc-butyl, trityl, benzyl nebo tetrahydropyranyl,

jako ochranný zbytek pro skupinu karboxy přichází v úvahu skupina trimethylsilyl, methyl, ethyl, terc-butyl, benzyl nebo tetrahydropyranyl a

25

jako ochranný zbytek pro skupinu imino přichází v úvahu skupina formyl, acetyl, trifluoracetyl, cthoxykarbonyl, terc-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, benzyl, methoxybenzyl nebo 2,4-dimethoxybenzyl.

30

Případné následné odštěpení použitého ochranného zbytku probíhá například hydrolyticky ve vodném rozpouštědle, například ve vodě, směsi isopropanol/voda, kyselina octová/voda, tetrahydrofuran/voda nebo dioxan/voda, za přítomnosti kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová, kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová, nebo za přítomnosti alkalické báze, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, nebo aproticky, například za přítomnosti jodtrimethylsilanu, při teplotách 0 až 120 °C, výhodně při teplotách 10 až 100 °C.

35

Odštěpení zbytku benzyl, methoxybenzyl nebo benzyloxykarbonyl však probíhá například hydrogenolyticky, například vodíkem za přítomnosti katalyzátoru, jako je palladium/aktivní uhlí ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, ethylacetát nebo ledová kyselina octová, případně za přídavku kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, při teplotách 0 až 100 °C, výhodně však při pokojových teplotách 20 až 60 °C, a při tlaku vodíku 1 až 7 bar ($0,1$ až $0,7$ MPa), výhodně však 3 až 5 bar ($0,3$ až $0,5$ MPa). Odštěpení zbytku 2,4-dimethoxybenzyl však probíhá výhodně v kyselině trifluoroctové za přítomnosti anisolu.

40

45

Odštěpení zbytků terc-butyl nebo terc-butyloxykarbonyl probíhá výhodně působením kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová nebo kyselina chlorovodíková, nebo působením jodtrimethylsilanu případně za použití rozpouštědla, jako je methylenchlorid, dioxan, methanol nebo diethyletheru.

50

Odštěpení zbytku trifluoracetyl probíhá výhodně působením kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, případně za přítomnosti rozpouštědla, jako je kyselina octová, při teplotách 50 až 120 °C nebo působením hydroxidu sodného případně za přítomnosti rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, při teplotách 0 až 50 °C.

Dále se mohou získané sloučeniny obecného vzorce I, jak bylo uvedeno výše, rozdělit na své enantiomery a/nebo diastereomery. Tak se mohou například směsi cis/trans rozdělit na izomery

cis a trans a sloučeniny s alespoň jedním opticky aktivním atomem uhlíku se mohou rozdělit na své enantiomery.

5 Tak se mohou například získané směsi cis/trans rozdělit chromatograficky na své izomery cis a trans, získané sloučeniny obecného vzorce I, které se vyskytují ve formě racemátů, se mohou známými způsoby (viz Allinger N. L. A Eliel E. L. V „Topics in Stereochemistry“, svazek 6, Wiley Interscience, 1971) rozdělit na své optické antipody a sloučeniny obecného vzorce I s alespoň 2 asymetrickými atomy uhlíku se mohou na základě rozdílných fyzikálně-chemických vlastností známými způsoby, například chromatograficky a/nebo frakční destilací, rozdělit na své
10 diastereomery, které se mohou, pokud se vysráží v racemické formě, následně rozdělit na enantiomery, jak je uvedeno výše.

Dělení enantiomerů probíhá výhodně kolonovým dělením na chirálních fázích nebo rekrystalizací z opticky aktivního rozpouštědla nebo reakcí s opticky aktivní látkou, která tvoří s racemickou
15 sloučeninou soli nebo deriváty, jako například estery nebo amidy, zvláště kyseliny nebo jejich aktivované deriváty nebo alkoholy, a dělením směsi solí nebo derivátů na diastereomery získané tímto způsobem, například na základě různých rozpustností, přičemž z čistých diastereomerních solí nebo derivátů se mohou působením vhodných prostředků uvolnit volné antipody. Zvláště výhodné opticky aktivní kyseliny jsou například D a L formy kyseliny vinné nebo kyselina
20 dibenzoylvinná, kyselina di-o-tolylovinná, kyselina jablečná, kyselina mandlová, kyselina kafr-sulfonová, kyselina glutamová, kyselina asparagová nebo kyselina chinová. Jako opticky aktivní alkohol přichází v úvahu například (+) nebo (–) mentol a jako opticky aktivní acylový zbytek v amidech například (+) nebo (–) methyloxykarbonyl.

25 Dále se mohou získané sloučeniny obecného vzorce I převést na své soli, zvláště pro farmaceutické použití na své fyziologicky přijatelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Jako kyseliny přicházejí v úvahu například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina fosforečná, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina vinná nebo kyselina maleinová.

30 Kromě toho se mohou takto získané sloučeniny obecného vzorce I, pokud obsahují skupinu karboxy, hydroxyfosforyl, sulfo nebo 5-tetrazolyl, podle potřeby následně převést na své soli s anorganickými nebo organickými bázemi, zvláště pro farmaceutické použití na své fyziologicky přijatelné soli. Jako báze přicházejí v úvahu například hydroxid sodný, hydroxid draselný, argi-
35 nin, cyklohexylamin, ethanolamin, diethanolamin a triethanolamin.

Sloučeniny obecných vzorců II až IV, použité jako výchozí látky, jsou částečně známe z literatury nebo se získají způsobem známým z literatury (viz příklady I až XIV).

40 Jak je již výše uvedeno, mají sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli cenné farmakologické vlastnosti, zvláště inhibiční účinek na přenos signálu způsobený receptorem epidermálního růstového faktoru (EGF-R), přičemž může být způsoben inhibicí vazby ligandu, dimerizace receptoru nebo samotné tyrosinkinázy. Kromě toho je možné, že se
45 zablokuje přenos signálu na další sestupné složky.

Biologické vlastnosti nových sloučenin byly zkoumány následujícím způsobem:

Inhibici přenosu signálu způsobenou EGF-R lze například dokázat buňkami, které exprimují lidský EGF-R a jejichž přežití a proliferace závisí na stimulaci pomocí EGF popřípadě TGF-alfa.
50 Zde se použila buněčná linie myšního původu závislá na interleukinu 3 (IL-3), která byla takovým způsobem geneticky pozměněna, že exprimuje, funkční lidský EGF-R. Proliferace těchto buněk zvaných F/L-HERc lze proto stimulovat buď myším IL-3, nebo pomocí EGF (viz od Rüden, T. et al. V EMBO J. 7, 2749–2756 (1988) a Pierce, J. H. et al. v Science 239, 628–631 (1988)).

Jako výchozí materiál pro buňky F/L-HERc sloužila buněčná linie FDC-P₁, jejíž výroba byla popsána Dexter, T. M. et al. v J. Exp. Med. 152, 1037–1047 (1980). Alternativně se ale také mohou použít jiné buňky závislé na růstovém faktoru (viz například Pierce, J. H. et al. v Science 239, 628–631 (1988), Shibuya, H. et al. v Cell 70, 57–67 (1992) a Alexander, W. S. et al. v EMBO J. 10, 3683–3691 (1991). Pro expresi lidského EGF-R cDNA (viz Ullrich, A. et al. v Nature 309, 418–425 (1984)) byly použity rekombinantní retroviry, které jsou popsány v Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749–2756 (1988), s tím rozdílem, že pro expresi EGF-R cDNA byl použit retrovirový vektor LXS_N (viz Miller, A. D. et al., v BioTechniques 7, 980–990 (1989) a jako obalová buňka sloužila linie GP+E86 (viz Markowitz, D. et al., v J. Virol. 62, 1120–1124 (1988)).

Test byl proveden následujícím způsobem:

Buňky F/L-HERc byly v prostředí RPMI/1640 (BioWhittaker) suplementovány 10% fetálním hovězím sérem (FCS, Boehringer Mannheim), 2mM glutaminem (BioWhittaker), standardním antibiotikem a 20ng/ml lidským EGF (Promega) a kultivovány při teplotě 37 °C a 5% CO₂. Pro vyšetření inhibiční aktivity sloučenin podle vynálezu bylo ve výše uvedeném prostředí (200 µl) v triplicátech v destičkách s 96 jamkami kultivováno $1,5 \times 10^4$ buněk na jamku, přičemž proliferace buněk byla stimulována buď EGF (20 ng/ml), nebo myší IL-3. Zdrojem IL-3 sloužily přebytky kultury buněčné linie X63/0 mIL-3 (viz Karasuyama, H. et al., v Eur. J. Immunol. 18, 97–104 (1988)). Sloučeniny podle vynálezu byly rozpuštěny ve 100% dimethylsulfoxidu (DMSO) a v různých zředěních přidány ke kulturám, přičemž maximální koncentrace DMSO činila 1 %. Kultury byly inkubovány 48 hodin při teplotě 37 °C.

Pro stanovení inhibiční aktivity sloučenin podle vynálezu byl měřen relativní počet buněk pomocí Cell Titer 96TM Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) v jednotkách O.D. Relativní počet buněk byl přepočten na procento kontroly (buňky F/LHERc bez inhibitoru) a odvozena koncentrace účinné látky, která inhibuje proliferaci buněk z 50 % (IC₅₀). Tím byly získány následující výsledky:

Sloučenina (příklad č.)	Inhibice proliferace závislá na EGF IC ₅₀ [nM]
1	59
1(1)	29
1(2)	29
2(1)	36

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I tak inhibují přenos signálu tyrosinkinázami, jak bylo ukázáno na příkladu lidského receptoru EGF, a jsou proto použitelné pro léčbu patofyziologických procesů, které jsou vyvolány nadměrnou funkcí tyrosinkináz. Jsou to například benigní nebo maligní nádory, zvláště nádory epitelového a neuroepitelového původu, metastáze a abnormální proliferace vaskulárních endotelových buněk (neoangiogeneze).

Sloučeniny podle vynálezu jsou také použitelné pro prevenci a léčbu onemocnění dýchacích cest a plic, při kterých dochází ke zvýšené nebo změněné produkci hlenu, která je vyvolána stimulací tyrosinkinázami, jako například při zánětlivých onemocněních dýchacích cest, jako je chronická bronchitida, chronická obstruktivní bronchitida, astma, bronchiektázie, alergická nebo nealergická rinitida nebo sinusitida, cystická fibróza, nedostatek α 1-antitrypsinu, nebo při kašli, plicním emfyzému, plicní fibróze a hyperreaktivních dýchacích cestách.

Sloučeniny jsou také vhodné pro léčbu onemocnění trávicího traktu a žlučových cest a žlučníku, které souvisejí s poruchou aktivity tyrozinkináz, které lze nalézt například při chronicky zánětlivých změnách, jako je cholecystitida, M. Crohn, Colitis ulcerosa a potíží v trávicím traktu nebo které se nacházejí při onemocněních trávicího traktu, která souvisejí se zvýšenou sekrecí, jako například M. Ménétrier, secernují adenom a syndrom ztráty proteinu,

dále pro léčbu nosních polypů a polypů gastrointestinálního traktu různého vývoje, jako jsou například vilózní nebo adenomatózní polypy tlustého střeva, ale také polypů při familiární polyposis coli, při střevních polypech v rámci Gardnerova syndromu, při polypech v celém trávicím traktu při Peutz-Jeghersově syndromu, při zánětlivých pseudopolypech, při juvenilních polypech, při colitis cystica profunda a při pneumatosis cystoides intestinales.

Kromě toho se mohou sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli použít pro léčbu onemocnění ledvin, zvláště při cystických změnách, jako při vzniku ledvinových cyst, pro léčbu ledvinových cyst, které mohou být idiopatického vývoje nebo nastat v rámci syndromů, jako například při tuberózní skleróze, při syndromu Hipple-Lindau, při nefronoftíze a dospělé formě ledvinových cyst a jiných onemocněních, které mají příčinu v aberantní funkci tyrosinkináz, jako jsou například epidermální hyperproliferace (lupénka), zánětlivé procesy, onemocnění imunitního systému, hyperproliferace hepatopoetických buněk atd.

Na základě svých biologických vlastností se mohou sloučeniny podle vynálezu použít samotné nebo v kombinaci s jinými farmakologicky účinnými sloučeninami, například při léčbě nádorů při monoterapii nebo v kombinaci s jinými léčivy proti nádorům, například v kombinaci s inhibitory topoizomerázy (např. etoposid), inhibitory mitózy (např. vinblastin), se sloučeninami, které vzájemně reagují s nukleovými kyselinami (např. cis-platina, cyklofosamid, adriamycin), hormonovými antagonisty (např. Tamoxifen), inhibitory metabolických procesů (např. 5-FU atd.), cytokiny (např. interferony), protilátkami atd. Pro léčbu onemocnění dýchacích cest se mohou tyto sloučeniny použít samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivy dýchacích cest, jako jsou například sekretolytické, broncholytické a/nebo protizánětlivé působící látky. Pro léčbu onemocnění v oblasti trávicího traktu se mohou tyto sloučeniny rovněž podávat samostatně nebo v kombinaci s látkami, které ovlivňují motilitu nebo sekreci, nebo s protizánětlivými látkami. Tyto kombinace se mohou podávat buď simultánně, nebo následně.

Použití těchto sloučenin buď samostatně, nebo v kombinaci s jinými účinnými látkami může probíhat intravenózně, subkutánně, intramuskulárně, intrarektálně, intraperitoneálně, intranasálně, inhalací nebo transdermálně nebo orálně, přičemž pro inhalaci jsou vhodné zvláště aerosolové formulace.

Při farmaceutickém použití se sloučeniny podle vynálezu zpravidla používají u teplokrevných obratlovců, zvláště u lidí, v dávkách 0,01 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodně při 0,1 až 15 mg/kg. Pro podávání se tyto sloučeniny zapracují s jedním nebo více obvyklými inertními nosiči a/nebo ředidly, např. s kukuřičným škrobem, mléčným cukrem, surovým cukrem, mikrokrystalickou celulózą, stearanem hořečnatým, polyvinylpyrrolidonem, kyselinou citronovou, kyselinou vinnou, vodou, směsí voda/ethanol, voda/glycerol, voda/sorbit, voda/polyethylenglykol, propylenglykol, stearylalkoholem, karboxymethylcelulózą nebo s látkami s obsahem tuku, jako je ztužený tuk, nebo jejich vhodné směsi, do obvyklých galenických prostředků, jako jsou tablety, dražé, kapsle, prášek, suspenze, roztoky, spreje nebo čípky.

Následující příklady mají předkládaný vynález blíže objasnit, aniž by jej omezily.

Příklady provedení vynálezu

Výroba výchozích sloučenin:

Příklad I

4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentylmethoxy-7-(2-bromethoxy)chinazolin

5 Ke 3,50 g 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentylmethoxy-7-hydroxychinazolinu a 6,89 ml 1,2-dibromethanu ve 40 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 4,84 g uhličitanu draselného. Reakční směs se pod atmosférou dusíku míchá 1,5 hodiny při teplotě 80 °C. Po ochlazení na pokojovou teplotu se reakční směs zfiltruje a filtrát se zkoncentruje ve vakuu. Olejový, hnědý zbytek se ochladí v ledové lázni a rozetře s malým množstvím methanolu, přičemž vykristalizuje
10 žlutá pevná látka. Sraženina se odsaje, následně promyje studeným methanolem a suší ve vakuovém exsikátoru.

Výtěžek: 2,60 g (58 % teoretického výtěžku)

Hodnota R_f : 0,82 (silikagel, methylenchlorid/methanol 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 494, 496, 498 [M+H]^+$

15

Analogicky k příkladu I se získají následující sloučeniny:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-(2-bromethoxy)chinazolin (reakce se provede v acetonitrilu jako rozpouštědlo)

20 Hodnota R_f : 0,72 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 464, 466, 468 [M-H]^-$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentylmethoxy-7-(2-bromethoxy)chinazolin

25 Hodnota R_f : 0,65 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 478, 480, 482 [M-H]^-$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklobutyloxy-6-(3-brompropyloxy)chinazolin (reakce se provede v acetonitrilu jako rozpouštědlo)

30 Hodnota R_f : 0,62 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 478, 480, 482 [M-H]^-$

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopropylmethoxy-6-(3-brompropyloxy)chinazolin (reakce se provede v acetonitrilu jako rozpouštědlo)

35 Hodnota R_f : 0,74 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 478, 480, 482 [M-H]^-$

(5) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-6-(2-bromethoxy)-7-methoxychinazolin

40 Teplota tání: 244 °C

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 452, 454, 456 [M+H]^+$

(6) 4-[(R)-(1-Fenylethyl)amino]-6-(3-brompropyloxy)-7-methoxychinazolin (reakce se provede s terc-butylátem draselným jako báze)

45 Hodnota R_f : 0,60 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

(7) 4-[(R)-(1-Fenylethyl)amino]-6-(2-bromethoxy)-7-methoxychinazolin (reakce se provede s terc-butylátem draselným jako báze)

Teplota tání: 255 °C

50 Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 402, 404 [M+H]^+$

- (8) 4-[3-Chlor-4-fluorfenyl]amino]-6-(3-hydroxypropyloxy)-7-cyklobutyloxychinazolin
Hodnota R_f : 0,50 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 90:10)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 418, 420 [M+H]^+$
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(3-hydroxypropyloxy)-7-cyklopropylmethoxy-
chinazolin
Hodnota R_f : 0,21 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 95:5)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 418, 420 [M+H]^+$
- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-bromethoxy)-7-cyklopentyloxychinazolin
Hodnota R_f : 0,67 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 90:10)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 480, 482, 484 [M+H]^+$
- (11) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-bromethoxy)-7-cyklopropylmethoxychinazolin
Hodnota R_f : 0,68 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 90:10)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 466, 468, 470 [M+H]^+$
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-(3-hydroxypropyl)chinazolin
Hodnota R_f : 0,53 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 90:10)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 418, 420 [M+H]^+$
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(4-hydroxybutyloxy)-7-cyklopentyloxychinazolin
Hodnota R_f : 0,46 (silikagel, ethylacetát)
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-bromethoxy)-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-
chinazolin
Hodnota R_f : 0,37 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)
Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 480, 482, 484 [M-H]^-$
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-bromethoxy)-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-
yl)methoxy]chinazolin
Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 494, 496, 498 [M-H]^-$
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-(2-bromethoxy)-6-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-
yl)methoxy]chinazolin
Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 494, 496, 498 [M-H]^-$

40 Příklad II

4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentyloxy-7-hydroxychinazolin

4,99 g 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentyloxy-7-methylkarbonyloxychinazo-
linu se suspenduje v 80 ml methanolu a smíchá s 1,80 ml koncentrovaného, vodného roztoku
čpavku. Reakční směs se míchá přes noc při pokojové teplotě. Pro zpracování se reakční směs
zředí 500 ml methylenchloridu, promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší
nad síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 4,30 g nahnědlé pevné látky. Surový produkt se
smíchá s terc-butylmethyletherem, odsaje, následně se promyje malým množstvím terc-butyl-
methyletheru a suší ve vakuu při pokojové teplotě.

Výtěžek: 3,59 g (80 % teoretického výtěžku)

Hodnota R_f : 0,48 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 388, 340 [M+H]^+$

5

Analogicky k příkladu II se získají následující sloučeniny:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-hydroxychinazolin

Hodnota R_f : 0,56 (silikagel, methylenchlorid/methanol/ = 9:1)

10

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 358, 360 [M-H]$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentyloxy-7-hydroxychinazolin

Hodnota R_f : 0,53 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

15

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 374, 376 [M+H]^+$

(3) 6-Benzyloxy-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-hydroxychinazolin

Hodnota R_f : 0,54 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

20

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 396, 398 [M+H]^+$

(4) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-6-7-methoxychinazolin (reakce se provede hydroxidem sodným v ethanolu jako rozpouštědlo)

Hodnota R_f : 0,23 (silikagel, ethylacetát)

25

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 346, 348 [M+H]^+$

(5) 4-[3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-hydroxy-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin

Hodnota R_f : 0,57 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

30

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 376, 378 [M+H]^+$

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-hydroxy-6-((S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazolin

Hodnota R_f : 0,42 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

35

Příklad III

4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentylmethoxy-7-methylkarbonyloxychinazolin

40

4,03 g 4-Chlor-6-cyklopentyloxy-7-methylkarbonyloxychinazolinu se suspenduje v 70 ml isopropanolu a smíchá s 1,95 g 3-chlor-4-fluoranilinu. Reakční směs se dvě hodiny refluxuje pod atmosférou dusíku. Po ochlazení na pokojovou teplotu se vzniklá světlá sraženina odsaje, následně promyje malým množstvím isopropanolu a suší na vzduchu.

Výtěžek: 4,99 g (92 % teoretického výtěžku)

45

Hodnota R_f : 0,80 (silikagel, methylenchlorid/methanol, koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 430, 432 [M+H]^+$

Analogicky k příkladu III se získají následující sloučeniny:

50

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-methylkarbonyloxychinazolin
Hodnota R_f : 0,86 (silikagel, methylenchlorid/methanol/ = 9:1)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 402, 404 [M+H]^+$
- 5 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentylmethoxy-7-methylkarbonyloxychinazolin
Hodnota R_f : 0,73 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok
čpavku = 90:10:0,1)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 416, 418 [M+H]^+$
- 10 (3) 6-Benzylmethoxy-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-methylkarbonyloxychinazolin
Hodnota R_f : 0,76 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpav-
ku = 90:10:0,1)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 438, 440 [M+H]^+$
- 15 (4) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-6-methylkarbonyloxy-7-methoxychinazolin
Hodnota R_f : 0,50 (silikagel, ethylacetát)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 388, 390 [M+H]^+$
- 20 (5) 4-[(*R*)-(1-Fenylethyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxychinazolin (ochranná skupina acetoxy
se již odštěpí za reakčních podmínek)
Hodnota R_f : 0,47 (silikagel, ethylacetát)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 296 [M+H]^+$
- 25 (6) 6-Benzylmethoxy-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopentylmethoxychinazolin (jako pomoc-
ná báze se přidá pyridin)
Hodnota R_f : 0,51 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 95:5)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 464, 466 [M+H]^+$
- 30 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-methylkarbonyloxy-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy-
chinazolin
Hodnota R_f : 0,67 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)
Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 416, 418 [M-H]^-$
- 35 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-methylkarbonyloxy-6-((*S*)-(tetrahydrofuran-2-
yl)methoxy)chinazolin-hydrochlorid
Teplota tání: 274 až 276 °C
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 432, 434 [M+H]^+$

40 Příklad IV

4-Chlor-6-cyklopentylmethoxy-7-methylkarbonyloxychinazolin

3,80 g 4-hydroxy-6-cyklopentylmethoxy-7-methylkarbonyloxychinazolinu se suspenduje v
45 90 ml thionylchloridu a pod atmosférou dusíku se zahřeje k varu. Po přidavku čtyř kapek *N,N*-
dimethylformamidu se reakční směs ještě dvě hodiny zahřívá pod zpětným tokem. Po ochlazení
na pokojovou teplotu se přebytečný thionylchlorid oddestiluje ve vakuu vodního toku. Hnědý
zbytek se smíchá s 30 ml toluenu. Rozpouštědlo se oddestiluje a zůstane 4,30 g šedohnědé pevné
látky, který dále bez dalšího čištění reaguje.

Hodnota R_f : 0,89 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

Analogicky k příkladu IV se získají následující sloučeniny:

(1) 4-Chlor-6-cyklopropylmethoxy-7-methylkarbonyloxychinazolin

Hodnota R_f : 0,84 (silikagel, methylenchlorid/methanol/ = 9:1)

(2) 4-Chlor-6-cyklopentylmethoxy-7-methylkarbonyloxychinazolin

Hodnota R_f : 0,69 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

(3) 6-Benzylmethoxy-4-chlor-7-methylkarbonyloxychinazolin

Hodnota R_f : 0,77 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

(4) 6-Benzylmethoxy-4-chlor-7-cyklopentylmethoxychinazolin

Hodnota R_f : 0,91 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

(5) 4-Chlor-7-methylkarbonyloxy-6-((S)-tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)chinazolin

Hodnota R_f : 0,83 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

(6) 4-Chlor-7-methylkarbonyloxy-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]chinazolin

Hodnota R_f : 0,48 (silikagel, cyklohexan/ethylacetát = 1:1)

Příklad V

4-Hydroxy-6-cyklopentylmethoxy-7-methylkarbonyloxychinazolin

4,30 g 4,7-dihydroxy-6-cyklopentylmethoxychinazolinu ve 100 ml pyridinu se pod atmosférou dusíku zahřeje na teplotu 80 °C. Ke tmavě hnědé suspenzi se přidá 1,80 ml anhydridu kyseliny octové. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě 80 °C, přičemž vniká úplný roztok. Po ochlazení na pokojovou teplotu se reakční směs nalije na ca. 800 ml ledové vody. Vzniklá sraženina se odsaje a následně důkladně promyje vodou. Světle šedá pevná látka se suší ve vakuovém exsiccátoru.

Výtěžek: 3,82 g (77 % teoretického výtěžku)

Hodnota R_f : 0,49 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 301 [M-H]^-$

Analogicky k příkladu V se získají následující sloučeniny:

(1) 4-Hydroxy-6-cyklopropylmethoxy-7-methylkarbonyloxychinazolin

Hodnota R_f : 0,53 (silikagel, methylenchlorid/methanol/ = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 273 [M-H]^-$

(2) 4-Hydroxy-6-cyklopentylmethoxy-7-methylkarbonyloxychinazolin

Teplota tání: 209 až 212 °C

Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 287 [M-H]^-$

(3) 6-Benzylmethoxy-4-hydroxy-7-methylkarbonyloxychinazolin

Hodnota R_f : 0,48 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:1:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 309 [M-H]^-$

- 5 (4) 4-Hydroxy-7-methylkarbonyloxy-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin

Hodnota R_f : 0,62 (reverzní fáze destiček DC (E. Merck), acetonitril/voda/kyselina trifluor-octová = 50:50:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 291 [M+H]^+$

- 10 (5) 4-Hydroxy-7-methylkarbonyloxy-6-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]chinazolin

Hodnota R_f : 0,50 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 305 [M+H]^+$

15 Příklad VI

4,7-Dihydroxy-6-cyklopentylmethoxychinazolin

20 5,76 g 2-amino-5-cyklopentylmethoxy-4-hydroxybenzoové kyseliny a 6,52 g formamidinacetátu ve 140 ml ethanolu se cca 3 hodiny zahřívá pod zpětným tokem. Pro zpracování se reakční směs zkoncentruje na asi 100 ml a smíchá s 300 ml ledové vody, přičemž se vysráží hnědá sraženina. Sraženina se odsaje, následně promyje vodou a suší ve vakuovém exsikátoru.

Výtěžek: 4,57 g (77 % teoretického výtěžku)

Hodnota R_f : 0,25 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 95:5)

25 Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 259 [M-H]^-$

Analogicky k příkladu VI se získají následující sloučeniny:

- (1) 4,7-Dihydroxy-6-cyklopropylmethoxychinazolin

30 Hodnota R_f : 0,45 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 231 [M-H]^-$

- (2) 4,7-Dihydroxy-6-cyklopentylmethoxychinazolin

35 Hodnota R_f : 0,42 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (EI): $m/z = 246 [M]^+$

- (3) 6-Benzoyloxy-4,7-dihydroxychinazolin

40 Hodnota R_f : 0,44 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:1:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 267 [M-H]^-$

- (4) 4-Benzoyloxy-7-cyklopentylmethoxy-4-hydroxychinazolin

45 Teplota tání: 221 až 223 °C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 337 [M+H]^+$

- (5) 4,7-Dihydroxy-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin

50 Hodnota R_f : 0,69 (reverzní fáze destičky DC (E. Merck), acetonitril/voda/kyselina trifluor-octová = 50:50:1)

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 247 [M-H]^-$

(6) 4,7-Dihydroxy-6-((*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]chinazolin

Hodnota R_f : 0,56 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

5 Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 261 [M-H]^-$

Příklad VII

10 2-Amino-5-cyklopentylmethoxy-4-hydroxybenzoová kyselina

6,50 g 5-cyklopentylmethoxy-4-hydroxy-2-nitrobenzoové kyseliny se rozpustí ve 130 ml methanolu, smíchá s 2,00 g Raneyova niklu a pod tlakem vodíku 50 psi (1 psi = 6,89 kPa) hydrogenovalo 3 hodiny při pokojové teplotě, dokud se nepohlí vypočtené množství vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a následně promyje horkou vodou. Filtrát se zkoncentruje ve vakuu. Zůstane nahnědlá pevná látka, která bez dalšího čištění dále reaguje.

Výtěžek: 5,79 g (100 % teoretického výtěžku)

Hodnota R_f : 0,67 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

20 Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 250 [M-H]^-$

Analogicky k příkladu VII se získají následující sloučeniny:

(1) 2-Amino-5-cyklopropylmethoxy-4-hydroxybenzoová kyselina

Hodnota R_f : 0,51 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

25 Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 222 [M-H]^-$

(2) 2-Amino-5-cyklopentylloxy-4-hydroxybenzoová kyselina

Hodnota R_f : 0,38 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

30 Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 238 [M+H]^+$

(3) 2-Amino-5-benzylloxy-4-hydroxybenzoová kyselina

Hodnota R_f : 0,52 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

35 Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 258 [M-H]^-$

(4) Cyklopentylester kyseliny 2-amino-5-benzylloxy-4-cyklopentylloxybenzoové (reakce se provede ve směsi methanol a tetrahydrofuran v poměru 1:1)

Hodnota R_f : 0,84 (silikagel, ethylacetát/cyklohexan = 1:1)

40 Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 396 [M+H]^+$

(5) 2-Amino-4-hydroxy-5-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoová kyselina

Hodnota R_f : 0,70 (reverzní fáze destičky DC (E. Merck), acetonitril/voda/kyselina trifluor-octová = 50:50:1)

45 Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 238 [M-H]^-$

(6) 2-Amino-4-hydroxy-5-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]benzoová kyselina

Hodnota R_f : 0,59 (reverzní fáze destičky DC (E. Merck), acetonitril/voda/kyselina trifluor-octová = 50:50:1)

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 252 [M-H]^-$

Příklad VIII

5-Cyklopentylmethoxy-4-hydroxy-2-nitrobenzoová kyselina

15,37 g 4,5-methylenedioxy-2-nitrobenzoové kyseliny a 51,84 ml cyklopentylmethanolu se rozpustí ve 100 ml dimethylsulfoxidu a pod atmosférou dusíku se ochladí v ledové lázni. Potom se po částech přidává 3,90 g sodíku. Reakční směs se míchá 30 minut za současného chlazení ledovou lázní, potom krátce zahřeje na 35 až 40 °C a následně se ještě tři hodiny míchá za současného chlazení ledovou lázní. Následně se ledová lázeň odstraní a reakční směs se míchá přes noc při pokojové teplotě. Tmavě hnědočervený reakční roztok se nalije na cca 800 ml acetonu, přičemž se vysráží tmavě hnědá sraženina. Sraženina se odsaje, následně promyje acetonem, rozpustí ve 300 až 400 ml vody a 60 ml 2N kyseliny chlorovodíkové se nastaví pH na hodnotu 2. Vodný roztok se několikrát extrahuje methylenchloridem. Spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší nad síranem sodným a zkoncentrují. Tmavě hnědý, olejový zbytek v baňce se rozpustí v 800 ml methylenchloridu a čistí směsí methylenchlorid/methanol (9:1) přes silikagel. Získá se hnědý olej, který smícháním s vodou za chlazení ledovou lázní krystalizuje. Vzniklá nahnědlá usazenina se odsaje, následně promyje malým množstvím vody a suší ve vakuovém exsikátoru.

Výtěžek: 9,55 g (47 % teoretického výtěžku)

Hodnota R_f : 0,67 (silikagel, toluen/dioxan/ethanol/ledová kyselina octová = 90:10:10:6)

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 280 [M+H]^-$

Analogicky k příkladu VIII se získají následující sloučeniny:

(1) 5-Cyklopropylmethoxy-4-hydroxy-2-nitrobenzoová kyselina

Hodnota R_f : 0,61 (silikagel, toluen/dioxan/ethanol/ledová kyselina octová = 90:10:10:6)

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 252 [M-H]^-$

(2) 5-Cyklopentylloxy-4-hydroxy-2-nitrobenzoová kyselina

Hodnota R_f : 0,62 (silikagel, toluen/dioxan/ethanol/ledová kyselina octová = 90:10:10:6)

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 266 [M-H]^-$

(3) 5-benzylloxy-4-hydroxy-2-nitrobenzoová kyselina

Teplota tání: 176 až 178 °C

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 288 [M-H]^-$

(4) 4-hydroxy-2-nitro-5-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)benzoová kyselina

Hodnota R_f : 0,58 (reverzní fáze destičky DC (E. Merck), acetonitril/voda/kyselina trifluor-octová = 50:50:1)

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 268 [M-H]^-$

(5) 4-Hydroxy-2-nitro-5-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]benzoová kyselina

Hodnota R_f : 0,53 (reverzní fáze destičky DC (E. Merck), acetonitril/voda/kyselina trifluor-octová = 50:50:1)

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 282 [M-H]^-$

Příklad IX

(2-Hydroxy-2-methylpropylamino)ethylacetát

5 K 50,00 g glycinyethylester-hydrochloridu ve 100 ml nasyceného roztoku uhličitanu draselného se za chlazení přidá 100,00 g uhličitanu sodného. Vzniklá hmota se několikrát extrahuje celkem cca 600 ml diethyletheru. Spojené etherové extrakty se suší nad síranem sodným a zkoncentruje na sušinu. Zůstane 28,60 g glycinyethylesteru, který se smíchá s 26,00 ml isobutylenoxidu a 40 ml
10 absolutního ethanolu a zahřívá v Rothově bombě šest hodin na teplotu 90 °C. Po ochlazení na pokojovou teplotu se reakční směs zkoncentruje, přičemž zůstane řídký olej.

Výtěžek: 45,80 g (73 % teoretického výtěžku)

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 176 [M+H]^+$

15

Příklad X

4-Methylaminodihydrofuran-2-on

20 2,00 g 4-(N-Benzyl-N-methyl-amino)dihydrofuran-2-onu ve 25 ml methanolu se za přítomnosti 250 mg palládia (10% na aktivním uhlí) při tlaku vodíku 50 psi (1 psi = 6,80 kPa) cca dvě hodiny hydrogenuje při pokojové teplotě, dokud se nepohlí vypočtené množství vodíku. Pro zpracování se katalyzátor odfiltruje a filtrát se zkoncentruje ve vakuu. Zůstane bezbarvý olej, který se bez dalšího čištění ihned dále zpracuje.

25 Výtěžek: 1,20g

Hodnota R_f : 0,13 (silikagel, ethylacetát)

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 116 [M+H]^+$

30

Příklad XI

4-(N-Benzyl-N-methylamino)dihydrofuran-2-on

35 K 15,00 g 5H-furan-2-onu ve 150 ml methylenchloridu se přidá 23,20 ml N-methylbenzylaminu. Reakční směs se cca 48 hodin míchá při pokojové teplotě. Pro zpracování se reakční směs zkoncentruje a po částech se chromatografuje přes silikagelovou kolonu směsí ethylacetát/petrolether (3:1) jako mobilní fáze. Žadáný produkt se získá ve formě nažloutlého oleje.

Výtěžek: 19,77 g (54 % teoretického výtěžku)

Hodnota R_f : 9,67 (silikagel, ethylacetát)

40 Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 228 [M+Na]^+$

Příklad XII

4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklobutyloxy-6-hydroxychinazolin

45 K 5,60 g 6-Benzoyloxy-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklobutyloxychinazolinu se za míchání přikapalo 10 ml kyseliny trifluoroctové. Reakční směs se přitom zahřála na cca 40 °C. Po 20hodinách míchání při pokojové teplotě se ještě jednou přidaly 3 ml kyseliny trifluoroctové.
50 Jestliže reakce po dalších třech hodinách míchání při pokojové teplotě také nepokročila, zahřeje se reakční směs na teplotu 50 °C. Po čtyřech hodinách je reakce dokončena a přebytečná kyselina trifluoroctová se následně oddestiluje na rotačním odpařovač. Zbytek se smíchá s vodou a alka-

licky nastaví koncentrovaným, vodným roztokem čpavku. Vzniklá světle hnědá sraženina se odsaje, následně promyje dostatečným množstvím vody a suší v exsikátoru. Získaný produkt obsahuje ještě kyselinu trifluoroctovou.

Výtěžek: 5,82 g

5 Hodnota R_f : 0,61 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 360, 362 [M+H]^+$

Analogicky k příkladu XII se získají následující sloučeniny:

10 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopropylmethoxy-6-hydroxychinazolin

Hodnota R_f : 0,65 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 360, 362 [M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopentylloxy-6-hydroxychinazolin

15 Hodnota R_f : 0,65 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 374, 376 [M+H]^+$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-hydroxy-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin

20 Hodnota R_f : 0,32 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-hydroxy-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 388, 390 [M-H]^-$

25

Příklad XIII

6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklobutylloxychinazolin

30 K 7,00 g 6-benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-hydroxychinazolinu v 60 ml *N,N*-dimethylformamidu se přidá 7,50 g uhličitany draselného a 4,50 g cyklobutylesteru kyseliny methansulfonové. Reakční směs se dvě hodiny míchá při teplotě 80 °C. Potom se ještě jednou přidá 2,00 g cyklobutylesteru kyseliny methansulfonové a 3,00 g uhličitany draselného a směs se míchá přes víkend při teplotě 60 °C. Protože reakce ještě není stále dokončena, přidá se opět
35 3,50 g cyklobutylesteru kyseliny methansulfonové a 5,00 g uhličitany draselného. Po dalších 20. hodinách při teplotě 80 °C je reakce téměř ukončena. Pro zpracování se reakční směs smíchá s 300 ml ethylacetátu a promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se smíchá s methanolem, přičemž vznikne nahnědlá sraženina, která se odsaje, následně promyje methanolem a suší v exsikátoru.

40 Výtěžek: 5,10 g (64 % teoretického výtěžku)

Hodnota R_f : 0,69 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 448, 450 [M-H]^-$

Analogicky k příkladu XIII se získají následující sloučeniny:

45

(1) 6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopropylmethoxychinazolin (použije se brommethylcyklopropan)

Hodnota R_f : 0,72 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 448, 450 [M-H]^-$

50

- (2) 6-Benzyloxy-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopentyloxychinazolin (použije se bromcyklopentan)

Hodnota R_f : 0,78 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 464, 466 [M+H]^+$

5

Příklad XIV

tert-Butylester kyseliny (S)-(2-hydroxypropylamino)octové

10

15,00 g (S)-(+)-1-amino-2-propanolu se rozpustí ve 100 ml N,N-dimethylformamidu a smíchá s 6,97 ml diisopropylethylaminu. Potom se za chlazení ledovou lázní během 30. minut přikape *tert*-butylester kyseliny bromoctové. Chlazení se odstraní a reakční směs se míchá přes noc při pokojové teplotě. Pro zpracování se reakční směs zkoncentruje ve vakuu. Zbytek v baňce se rozpustí v 50 ml vody a nasatí 15 g chloridu sodného. Vodný roztok se několikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým a zkoncentrují ve vakuu, přičemž zůstane nažloutlý olej.

15

Výtěžek: 7,36 g (97 % teoretického výtěžku)

Hodnota R_f : 0,46 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

20

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 190 [M+H]^+$

Analogicky k příkladu XIV se získají následující sloučeniny:

- (1) *tert*-Butylester kyseliny (R)-(2-hydroxypropylamino)octové

25

Hodnota R_f : 0,46 (silikagel, ethylacetát/methanol/ = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 190 [M+H]^+$

- (2) *tert*-Butylester kyseliny (1,1-dimethyl-2-hydroxyethylamino)octové

30

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 204 [M+H]^+$

Hodnota R_f : 0,47 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:1:0,1)

Příklad XV

35

4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(3-methansulfonyloxypropyloxy)-7-cyklobutyloxychinazolin

40

Sloučenina se získá reakcí 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(3-hydroxypropyloxy)-7-cyklobutyloxychinazolinu s chloridem kyseliny methansulfonové v methylenchloridu za přítomnosti diisopropylethylaminu při pokojové teplotě.

Hodnota R_f : 0,37 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 95:5)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 494, 496 [M-H]^-$

45

Analogicky k příkladu XV se získají následující sloučeniny:

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(3-methansulfonyloxypropyloxy)-7-cyklopropylmethoxychinazolin

50

Hodnota R_f : 0,65 (silikagel, methylenchlorid/methanol/ = 90:10)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 494, 496 [M-H]^-$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-(3-methansulfonyloxypropyl-oxy)chinazolin

Hodnota R_f : 0,73 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 90:10)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 496, 498 [M+H]^+$

5

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(4-methansulfonyloxybutyloxy)-7-cyklopentyloxy-chinazolin

Hodnota R_f : 0,76 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 90:10)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 524, 526 [M+H]^+$

10

Příklad XVI

4-[(3-Chlor-4-fluorenyl)amino]-6-hydroxy-7-cyklopropylmethoxychinazolin

15

Sloučenina se získá hydrogenací 6-benzyloxy-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopropylmethoxychinazolinu za přítomnosti 10% Pd/C ve směsi methylenchloridu, ethanolu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (500:210:3,5) v Parrově aparatuře.

Výtěžek: 73 % teoretického výtěžku

20

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 360, 362 [M+H]^+$

Příklad XVII

25

Cyklopentylester kyseliny 5-benzyloxy-4-cyklopentyloxy-2-nitrobenzoové

Sloučenina se získá reakcí 5-benzyloxy-4-hydroxy-2-nitrobenzoové kyseliny s 2,2 ekvivalenty bromcyklopentanu za přítomnosti uhličitanu draselného jako pomocné báze v dimethylsulfoxidu při pokojové teplotě.

30

Výtěžek: 87 % teoretického výtěžku

Hodnota R_f : 0,92 (silikagel, ethylacetát/cyklohexan = 1:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 426 [M+H]^+$

35

Příklad XVIII

4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-benzyloxy-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin

40

Do roztoku z 8,00 g 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-benzyloxy-7-hydroxychinazolinu (viz WO 00/55141 A1) a 2,42 ml (S)-(+)-3-hydroxytetrahydrofuranu a 7,95 g trifenyfosfinu ve 160 ml tetrahydrofuranu se přikape 5,03 ml diethylesteru kyseliny azodikarboxylové. Reakční směs se míchá přes noc při pokojové teplotě a následně se zkoncentruje na rotačním odpařováku. Zbytek v baňce se čistí chromatograficky na silikagelové koloně směsí methylenchlorid/ethylacetát (gradient 2:1 až 1:2) jako mobilní fáze.

45

Výtěžek: 7,34 g (78 % teoretického výtěžku)

Teplota tání: 165 až 168 °C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 466, 468 [M+H]^+$

Analogicky k příkladu XVIII se získají následující sloučeniny:

50

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-benzyloxy-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]chinazolin

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 480, 482 [M+H]^+$

Hodnota R_f: 0,38 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 15:1)

- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-(2-bromethoxy)-6-[(S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,35 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 20:1)

10 Výroba konečných sloučenin:

Příklad 1

- 15 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentylmethoxy-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]chinazolin

250 mg 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentylmethoxy-7-(2-bromethoxy)chinazolinu a 341 mg ethylesteru kyseliny (2-hydroxy-2-methylpropylamino)octové se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu a smíchá s 50 mg jodidu sodného, 275 mg uhličitanu draselného a 0,70 ml diisopropylethylaminu. Reakční směs se zahřívá cca 90 hodin pod zpětným tokem. Po ochlazení na pokojovou teplotu se reakční směs zfiltruje a filtrát se zkoncentruje ve vakuu. Zbytek v baňce se chromatografuje silikagelovou kolonou směsí petrolether/ethylacetát (50:50, později 0:100) jako mobilní fáze. Získá se cyklizovaný produkt ve formě běžově zbarvené pevné látky.

25 Výtěžek: 62 mg (23 % teoretického výtěžku)

Hodnota R_f: 0,29 (silikagel, ethylacetát)

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 541, 543 [M-H]^+$

Analogicky k příkladu 1 se získají následující sloučeniny:

- 30 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]chinazolin

Hodnota R_f: 0,58 (silikagel, methylenchlorid/methanol/ = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 513, 515 [M-H]^+$

- 35 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklobutyl-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo)morfolin-4-yl]propyloxy]chinazolin

Teplota tání: 212 až 214 °C

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 527, 529 [M-H]^+$

- 40 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopropylmethoxy-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo)morfolin-4-yl]propyloxy]chinazolin

Teplota tání: 200 až 202 °C

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 527, 529 [M-H]^+$

- 45 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo)morfolin-4-yl]propyloxy]-7-methoxychinazolin

Teplota tání: 222 až 224 °C

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 487, 489 [M-H]^+$

50

Příklad 2

5 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]ethoxy}chinazolin

300 mg 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-(2-bromethoxy)chinazolinu a 400 mg 4-methylaminodihydrofuran-2-onu ve 20 ml acetonitrilu se smíchá s 240 mg uhličitanu draselného a 70 mg jodidu sodného a zahřívá 24 hodin pod zpětným tokem. Po ochlazení na pokojovou teplotu se reakční směs zfiltruje a filtrát se ve vakuu zkoncentruje. Zbytek v baňce se chromatografuje silikagelovou kolonou směsí methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku (97:3:0,05) jako mobilní fáze. Titulní sloučenina se získá ve formě světle šedě zbarvené pevné látky.

Výtěžek: 70 mg (22 % teoretického výtěžku)

15 Hodnota R_f : 0,47 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 501, 503 [M+H]^+$

Analogicky k příkladu 2 se získají následující sloučeniny:

20

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentylloxy-7-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]ethoxy}chinazolin

Hodnota R_f : 0,42 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 90:10:0,1)

25

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 515, 517 [M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{3-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]propyloxy}-7-cyklobutylloxychinazolin

Teplota tání: 147,5 až 151 °C

30

Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 515, 517 [M+H]^+$

Příklad 3

35 4-[(3-Bromfenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin

Do 380 mg 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-(2-{N-[terc-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxypropyl)amino}ethoxy)-7-methoxychinazolinu v 8 ml acetonitrilu se přidá 80 µl kyseliny methansulfonové. Reakční směs se cca tři hodiny zahřívá pod zpětným tokem, potom se ještě jednou přidá jeden ekvivalent kyseliny methansulfonové a dále zahřívá pod zpětným tokem, dokud reakce není dokončena. Pro zpracování se reakční směs zředí ethylacetátem a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a zkoncentruje ve vakuu. Zbytek v baňce se smíchá s diethyletherem a odsaje. Získá se titulní sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

45

Výtěžek: 280 mg (85 % teoretického výtěžku)

Teplota tání: 190 °C

Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 485, 487 [M-H]^-$

50

Analogicky k příkladu 3 se získají následující sloučeniny:

- (1) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-6-[2-((*R*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin
Teplota tání: 193 °C
Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 487, 489 [M+H]^+$
- 5 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluoren)amino]-6-[2-((*R*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin (reakce se provede s kyselinou trifluoroctovou v acetonitrilu)
Teplota tání: 208 °C
Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 459, 461 [M-H]^-$
- 10 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-((*R*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin (reakce se provede s kyselinou trifluoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,33 (silikagel, ethylacetát)
Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 473, 475 [M-H]^-$
- 15 (4) 4-[(*R*)-(1-Fenylethyl)amino]-6-[3-((*S*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin (reakce se provede s kyselinou trifluoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,41 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)
Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 449 [M-H]^-$
- 20 (5) 4-[(*R*)-(1-Fenylethyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin (reakce se provede s kyselinou trifluoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,49 (silikagel, ethylacetát/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 9:1:0,1)
Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 435 [M-H]^-$
- 25 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-((*R*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-cyklobutyloxychinazolin (reakce se provede s kyselinou trifluoroctovou v acetonitrilu)
Teplota tání: 185,5 až 189,5 °C
Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 515, 517 [M+H]^+$
- 30 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(5,5-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-cyklobutyloxychinazolin (reakce se provede s kyselinou trifluoroctovou v acetonitrilu)
Teplota tání: 214 až 216 °C
Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 527, 529 [M-H]^-$
- 35 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-((*R*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-cyklopropylmethoxychinazolin (reakce se provede s kyselinou trifluoroctovou v acetonitrilu)
Teplota tání: 160,5 až 163 °C
Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 515, 517 [M+H]^+$
- 40 (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-((*S*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-cyklopropylmethoxychinazolin (reakce se provede s kyselinou trifluoroctovou v acetonitrilu)
Teplota tání: 160 až 162 °C
Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 515, 517 [M+H]^+$
- 45

- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklopentylloxichinazolin (reakce se provede s kyselinou tlfuoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,31 (silikagel, ethylacetát)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 515, 517 [M+H]^+$
- 5 (11) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-((*R*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklopentylloxichinazolin (reakce se provede s kyselinou tlfuoroctovou v acetonitrilu)
Teplota tání: 176 až 178 °C
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 515, 517 [M+H]^+$
- 10 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklopropylmethoxichinazolin (reakce se provede s kyselinou tlfuoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,37 (silikagel, ethylacetát)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 501, 503 [M+H]^+$
- 15 (13) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-((*R*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklopropylmethoxichinazolin (reakce se provede s kyselinou tlfuoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,37 (silikagel, ethylacetát)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 501, 503 [M+H]^+$
- 20 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]chinazolin reakce se provede s kyselinou tlfuoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,48 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 501, 503 [M+H]^+$
- 25 (15) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-[2-((*R*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]chinazolin (reakce se provede s kyselinou tlfuoroctovou v acetonitrilu)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 501, 503 [M+H]^+$
- 30 (16) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-[3-((*R*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]chinazolin (reakce se provede s kyselinou tlfuoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,67 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)
Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 513, 515 [M-H]^-$
- 35 (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-[3-((*S*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]chinazolin (reakce se provede s kyselinou tlfuoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,67 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)
Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 513, 515 [M-H]^-$
- 40 (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklopentylloxichinazolin (reakce se provede s kyselinou tlfuoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,56 (silikagel, ethylacetát)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 529, 531 [M+H]^+$
- 45

- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentyloxy-7-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]chinazolin (reakce se provede s kyselinou tifluoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,60 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 515, 517 [M+H]^+$
- 5 (20) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentyloxy-7-[2-((*R*)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]chinazolin (reakce se provede s kyselinou tifluoroctovou v acetonitrilu)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 515, 517 [M+H]^+$
- 10 (21) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[4-((*S*)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)butyloxy]-7-cyklopentyloxychinazolin (reakce se provede s kyselinou tifluoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,51 (silikagel, ethylacetát)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 543, 545 [M+H]^+$
- 15 (22) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[4-((*R*)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)butyloxy]-7-cyklopentyloxychinazolin (reakce se provede s kyselinou tifluoroctovou v acetonitrilu)
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 543, 545 [M+H]^+$
- 20 (23) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-((*S*)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin (reakce se provede s kyselinou tifluoroctovou v acetonitrilu)
Teplota tání: 183 až 186 °C
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 475, 477 [M+H]^+$
- 25 (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(5,5-dimethyl-2-oxomorpholin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin (reakce se provede s kyselinou tifluoroctovou v acetonitrilu)
Hodnota R_f : 0,43 (silikagel, ethylacetát)
Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 487, 489 [M-H]^-$
- 30 (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin (reakce se provede s kyselinou tifluoroctovou v acetonitrilu)
Teplota tání: 212 až 213 °C
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 461, 463 [M+H]^+$
- 35 (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{2-[N-(karboxymethyl)-N-((*S*)-2-hydroxypropyl)-amino]ethoxy}-7-methoxychinazolin (vedlejší produkt při výrobě 3(25))
Teplota tání: 187 až 190 °C
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 479, 481 [M+H]^+$
- 40 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin (reakce se provede s kyselinou tifluoroctovou v acetonitrilu)
Teplota tání: 229 až 232 °C
Hmotnostní spektrum (ESI^-): $m/z = 473, 475 [M-H]^-$
- 45 (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin (reakce se provede s kyselinou tifluoroctovou v acetonitrilu)
Teplota tání: 195 až 196 °C
Hmotnostní spektrum (ESI^+): $m/z = 531, 533 [M+H]^+$

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morfolin-4-yl)ethoxy]-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]chinazolin (reakce se provede s kyselinou trifluor-octovou v acetonitrilu)

Teplota tání: 184 °C

5 Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 545, 547 [M+H]^+$

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin

Teplota tání: 202 až 205 °C

10 Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 531, 533 [M+H]^+$

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin

Teplota tání: 202 až 205 °C

15 Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 531, 533 [M+H]^+$

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]chinazolin

Teplota tání: 182 °C

20 Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 545, 547 [M+H]^+$

Příklad 4

25 4-[(3-Bromfenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxy-propyl)amino}ethoxy)-7-methoxychinazolin

K 650 mg 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-(2-bromethoxy)-7-methoxychinazolinu a 1,10 g *tert*-butylesteru kyseliny (*S*)-(2-hydroxypropylamino)octové v 15 ml acetonitrilu se přidá 0,25 ml
30 diisopropylethylaminu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě 50 °C. Protože není znatelná žádná reakce, reakční směs se zkoncentruje, smíchá s 20 ml *N,N*-dimethylformamidu a míchá osm hodin při teplotě 60 °C. Následně se teplota zvýší na 80 °C. Za dalších osm hodin je reakce dokončená. Reakční směs se zkoncentruje a chromatografuje na silikagelové koloně ethylacetátem jako mobilní fáze. Získá se žádaný produkt ve formě bílé pevné látky.

35 Výtěžek: 410 mg (51 % teoretického výtěžku)

Hodnota R_f : 0,27 (silikagel, ethylacetát)

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 559, 561 [M-H]^-$

Analogicky k příkladu 4 se získají následující sloučeniny:

40

(1) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*R*)-2-hydroxy-propyl)amino}ethoxy)-7-methoxychinazolin

Teplota tání: 130 °C

Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 559, 561 [M-H]^-$

45

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*R*)-2-hydroxypropyl)amino}ethoxy)-7-methoxychinazolin (reakce se provede v *N,N*-dimethylformamidu)

Hodnota R_f : 0,40 (silikagel, ethylacetát/petrolether = 4:1)

50

- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(3-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*R*)-2-hydroxypropyl)amino}propyloxy)-7-methoxychinazolin (reakce se provede v N,N-dimethylformamidu)
Hodnota R_f : 0,37 (silikagel, ethylacetát/petrolether = 4:1)
5 Hmotnostní spektrum (ESI⁺): m/z = 547, 549 [M-H]
- (4) 4-[(*R*)-(1-Fenylethyl)amino]-6-(3-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxypropyl)amino}propyloxy)-7-methoxychinazolin (reakce se provede v N,N-dimethylformamidu)
10 Hodnota R_f : 0,65 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)
Hmotnostní spektrum (EI): m/z = 524 [M]⁺
- (5) 4-[(*R*)-(1-Fenylethyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxypropyl)amino}ethoxy)-7-methoxychinazolin (reakce se provede v N,N-dimethylformamidu)
15 Hodnota R_f : 0,57 (silikagel, ethylacetát/methanol/koncentrovaný, vodný roztok čpavku = 9:1:0,1)
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(3-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*R*)-2-hydroxypropyl)amino}propyloxy)-7-cyklobutyloxychinazolin
20 Hodnota R_f : 0,31 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 95:5)
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(3-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)amino}propyloxy)-7-cyklobutyloxychinazolin
25 Hodnota R_f : 0,29 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 95:5)
Hmotnostní spektrum (ESI⁺): m/z = 603, 605 [M+H]⁺
- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(3-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*R*)-2-hydroxypropyl)amino}propyloxy)-7-cyklopropylmethoxychinazolin
30 Hodnota R_f : 0,37 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 95:5)
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(3-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxypropyl)amino}propyloxy)-7-cyklopropylmethoxychinazolin
35 Hodnota R_f : 0,50 (silikagel, ethylacetát)
- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxypropyl)amino}ethoxy)-7-cyklopentyloxychinazolin
Hodnota R_f : 0,54 (silikagel, ethylacetát/cyklohexan = 9:1)
- (11) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*R*)-2-hydroxypropyl)amino}ethoxy)-7-cyklopentyloxychinazolin
40 Hodnota R_f : 0,66 (silikagel, ethylacetát)
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxypropyl)amino}ethoxy)-7-cyklopropylmethoxychinazolin
45 Hodnota R_f : 0,60 (silikagel, ethylacetát)
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert*-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((*R*)-2-hydroxypropyl)amino}ethoxy)-7-cyklopropylmethoxychinazolin
50 Hodnota R_f : 0,60 (silikagel, ethylacetát)

- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-(2-{N-[(terc-butyloxy-karbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxypropyl)amino}ethoxy)chinazolin
Hodnota R_f : 0,30 (silikagel, ethylacetát)
- 5 (15) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-(2-{N-[(terc-butyloxy-karbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxypropyl)amino}ethoxy)chinazolin
Hodnota R_f : 0,30 (silikagel, ethylacetát)
- 10 (16) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-(3-{N-[(terc-butyloxy-karbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxypropyl)amino}propyloxy)chinazolin
Hodnota R_f : 0,35 (silikagel, ethylacetát)
- 15 (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-(3-{N-[(terc-butyloxy-karbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxypropyl)amino}propyloxy)chinazolin
Hodnota R_f : 0,35 (silikagel, ethylacetát)
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-{N-[(ethoxykarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino}ethoxy)-7-cyklopentyloxychinazolin
20 Hodnota R_f : 0,64 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)
Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 575, 577 [M+H]^+$
- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentyloxy-7-(2-{N-[(terc-butyloxykarbonyl)-methyl]-N-((S)-2-hydroxypropyl)amino}ethoxy)chinazolin
25 Hodnota R_f : 0,51 (silikagel, ethylacetát)
- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentyloxy-7-(2-{N-[(terc-butyloxykarbonyl)-methyl]-N-((R)-2-hydroxypropyl)amino}ethoxy)chinazolin
Hodnota R_f : 0,51 (silikagel, ethylacetát)
- 30 (21) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(4-{N-[(terc-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxypropyl)amino}butyloxy)-7-cyklopentyloxychinazolin
Hodnota R_f : 0,61 (silikagel, ethylacetát)
- 35 (22) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(4-{N-[(terc-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxypropyl)amino}butyloxy)-7-cyklopentyloxychinazolin
Hodnota R_f : 0,61 (silikagel, ethylacetát)
- (23) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(3-{N-[(terc-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxypropyl)amino}propyloxy)-7-methoxychinazolin
40 Hodnota R_f : 0,46 (silikagel, ethylacetát)
Hmotnostní spektrum (ESI⁻): $m/z = 547, 549 [M-H]^-$
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(3-{N-[(terc-butyloxykarbonyl)methyl]-N-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)amino}propyloxy)-7-methoxychinazolin
45 Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 563, 565 [M+H]^+$
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-{N-[(terc-butyloxykarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxypropyl)amino}ethoxy)-7-methoxychinazolin
50 Hodnota R_f : 0,66 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 535, 537 [M+H]^+$

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-{N-[(ethoxykarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino}ethoxy)-7-methoxychinazolin (existuje jako směs s již cyklizovanou látkou)

Hodnota R_f : 0,44 (silikagel, ethylacetát)

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 521, 523 [M+H]^+$

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-{N-[(ethoxykarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino}ethoxy)-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin (existuje jako směs s již cyklizovanou látkou)

Hodnota R_f : 0,30 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-(2-{N-[(ethoxykarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino}ethoxy)-7-((*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)chinazolin

Hmotnostní spektrum (ESI⁺): $m/z = 589, 591 [M+H]^+$

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-(2-{N-[(ethoxykarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino}ethoxy)-6-((*S*)-(tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin

Hodnota R_f : 0,16 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 20:1)

(30) 4-[3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-(2-{N-[(ethoxykarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino}ethoxy)-6-((*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)chinazolin

Hodnota R_f : 0,68 (silikagel, ethylacetát/methanol = 15:1)

Analogicky k výše uvedeným příkladům a podle způsobů známých z literatury se mohou vyrobit následující sloučeniny:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-(2-(6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy)-6-methoxychinazolin,

(2) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-(3-(6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy)-7-methoxychinazolin,

(3) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

(4) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-((*S*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin,

(5) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(5,5-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin,

(6) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

(7) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(3-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin,

(8) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

(9) 4-[(*R*)-((1-fenylethyl)amino)-6-[3-((*R*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin,

(10) 4-[(*R*)-(1-fenylethyl)amino]-6-[2-((*R*)-6-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

- (11) 4-[3-chlor-4-fluorfenylamino]-7-[4-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)butyloxy]-6-methoxychinazolin,
- (12) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-[3-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)propyloxy]-6-methoxychinazolin,
- 5 (13) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-[4-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)butyloxy]-7-methoxychinazolin,
- (14) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-[2-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin,
- 10 (15) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-[2-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-(tetrahydropyran-3-yloxy)chinazolin,
- (16) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-[2-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)chinazolin,
- (17) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-[2-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)chinazolin,
- 15 (18) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-[2-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-(tetrahydropyran-4-ylmethoxy)chinazolin,
- (19) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin,
- 20 (20) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorpholin-4-yl)propyloxy]-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin,
- (21) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-[4-(6,6-dimethyl-2-oxomorpholin-4-yl)butyloxy]-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin,
- (22) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)chinazolin,
- 25 (23) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorpholin-4-yl)propyloxy]-7-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)chinazolin,
- (24) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-6-[4-(6,6-dimethyl-2-oxomorpholin-4-yl)butyloxy]-7-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)chinazolin,
- 30 (25) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-[2-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin,
- (26) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-[2-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)chinazolin,
- (27) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-[2-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)chinazolin,
- 35 (28) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-[2-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)chinazolin,
- (29) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-[2-(6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-6-(tetrahydropyran-4-ylmethoxy)chinazolin,
- 40 (30) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin,
- (31) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorpholin-4-yl)propyloxy]-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin,
- (32) 4-[(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-[4-(6,6-dimethyl-2-oxomorpholin-4-yl)butyloxy]-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)chinazolin,

(33) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)chinazolin,

(34) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)chinazolin,

5 (35) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[4-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)butyloxy]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)chinazolin.

Příklad 5

10

Dražé s obsahem 75 mg účinné látky

1 Dražé obsahuje:

15	Účinnou látku	75,0 mg
	Fosforečnan vápenatý	93,0 mg
	Kukuřičný škrob	35,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Hydroxypropylmethylcelulózu	15,0 mg
20	Stearan hořečnatý	<u>1,5 mg</u>
		230,0 mg

Výroba:

25 Účinná látka se smíchá s fosforečnanem vápenatým, kukuřičným škrobem, polyvinylpyrrolidonem hydroxypropylmethylcelulózou a polovinou uvedeného množství stearanu hořečnatého. Na tabletovacím zařízení se vyrobí výlisky s průměrem cca 13 mm, které se na vhodném přístroji se sítím o velikosti oka 1,5 mm rozdrtí, prosijí a následně smíchají se zbytkem stearanu hořečnatého. Tento granulát se na tabletovacím stroji vylisuje na tablety se žádaného tvaru.

30

Hmotnost jádra: 230 mg
Raznice: 9 mm, klenutá

35

Takto vyrobená jádra dražé se potáhnou vrstvou, která se v podstatě skládá hydroxypropylmethylcelulózy. Hotová dražé s povrchovou úpravou se leští včelím voskem.

Hmotnost dražé: 245 mg

40

Příklad 6

Tablety s obsahem 100 mg účinné látky

Složení:

45

1 Tableta obsahuje:

50

	Účinnou látku	100,0 mg
	Mléčný cukr	80,0 mg
	Kukuřičný škrob	34,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4,0mg
	Stearan hořečnatý	<u>2,0 mg</u>
		220,0 mg

Způsob výroby:

Účinná látka, mléčný cukr a škrob se smíchají a rovnoměrně navlhčí vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu. Po prosetí vlhké hmoty (velikost oka 2,0 mm) a sušení v liskové sušárně při teplotě 50 °C se opět prosije (velikost ok 1,5 mm) a přimísí mazivo. Směs pro lisování se zpracuje na tablety.

Hmotnost tablety: 220 mg
 Průměr: 10 mm, biplan s oboustrannou fasetou a s drážkou na jedné straně

Příklad 7

Tablety s obsahem 150 mg účinné látky

Složení:

1 Tableta obsahuje:

Účinnou látku	150,0 mg
Mléčný cukr, prášek	89,0 mg
Kukuřičný škrob	40,0 mg
Koloidní kyselinu křemičitou	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Stearan hořečnatý	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Výroba:

Směs účinné látky s mléčným cukrem, kukuřičným škrobem a kyselinou křemičitou se navlhčí 20% vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu a protlačí sítím o velikosti ok 1,5 mm).

Granulát usušený při teplotě 45 °C se ještě jednou protlačí stejným sítím a smíchá s uvedeným množstvím stearanu hořečnatého. Ze směsi se vylisují tablety.

Hmotnost tablet: 300 mg
 Raznice: 10 mm, plochá

Příklad 8

Kapsle z tvrdé želatiny s obsahem 150 mg účinné látky

1 Kapsle obsahuje:

Účinnou látku	150,0 mg
Kukuřičný škrob, sušený	cca 180,0 mg
Mléčný cukr, prášek	cca 87,0mg
Stearan hořečnatý	<u>3,0 mg</u>
	cca 420,0 mg

Výroba:

Účinná látka se spojí s pomocnou látkou, projde sítím o velikosti ok 0,75 mm a homogenně smíchá ve vhodném přístroji.

Konečná směs se plní do kapslí z tvrdé želatiny velikosti 1.

Náplň kapsle: cca 320 mg
Obal kapsle: Kapsle z tvrdé želatiny velikosti 1

Příklad 9

Čípky s obsahem 150 mg účinné látky

1 Čípek obsahuje:

Účinnou látku	150,0 mg
Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyethylensorbitan monostearát	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Výroba:

Po roztavení čípkové hmoty se účinná hmota homogenně rozptýlí a tavenina se nalije do předem vychlazených forem.

Příklad 10

Čípky s obsahem 50 mg účinné látky

100 ml Suspenze obsahuje:

Účinnou látku	1,00 g
Karboxymethylcelulózu, sodnou sůl	0,10 g
Methylester kyseliny p-hydroxybenzoové	0,05 g
Propylester kyseliny p-hydroxybenzoové	0,01 g
Surový cukr	10,00 g
Glycerol	5,00 g
Roztok sorbitu 70 %	20,00 g
Vonná látka	0,30 g
Voda, destilovaná	ad 100 ml

Výroba:

Destilovaná voda se zahřeje na teplotu 70 °C, ve které se za míchání rozpustí methylester a propylester kyseliny p-hydroxybenzoové a glycerol a sodná sůl karboxymethylcelulózy. Směs se ochladí na pokojovou teplotu a za míchání se přidává a homogenně disperguje účinná látka. Po přidávku a rozpuštění cukru, roztoku sorbitu a vonné látky se suspenze za míchání pomocí evakuace odvzdušní. 5 ml suspenze obsahuje 50 mg účinné látky.

Příklad 11

Ampule s obsahem 10 mg účinné látky

Složení:

	Účinná látka	10,0 mg
	0,01 N kyselina chlorovodíková s.q.	
5	Voda, bidest.	ad 2,0 ml

Výroba:

- 10 Účinná látka se rozpustí v potřebném množství 0,01 N HCl, izotonicky nastaví kuchyňskou solí, sterilně zfiltruje a naplní do 2 ml ampulí.

Příklad 12

- 15 Ampule s obsahem 50 mg účinné látky

Složení:

	Účinná látka	50,0 mg
	0,01 N kyselina chlorovodíková s.q.	
20	Voda, bidest.	ad 10,0 ml

Výroba:

- 25 Účinná látka se rozpustí v potřebném množství 0,01 N HCl, izotonicky nastaví kuchyňskou solí, sterilně zfiltruje a naplní do 10 ml ampulí.

Příklad 13

- 30 Kapsle pro inhalaci prášku s obsahem 5 mg účinné látky

1 Kapsle obsahuje:

35	Účinnou látku	5,0 mg
	Laktózu pro inhalační účely	<u>15,0 mg</u>
		20,0 mg

Výroba:

- 40 Účinná látka se smíchá s laktózou pro inhalační účely. Směs se na kapslovacím stroji naplní do kapslí (hmotnost prázdné kapsle cca 50 mg).

	Hmotnost kapsle:	70,0 mg
45	Velikost kapsle:	3

Příklad 14

- 50 Inhalační roztok pro ruční rozprašovač s obsahem 2,5 mg účinné látky

1 Zdvih obsahuje:

	Účinnou látku	2,500 mg
55	Benzalkoniumchlorid	0,001 mg

1N-kyselina chlorovodíková q.s.
Ethanol/voda (50/50) ad 15,000 mg

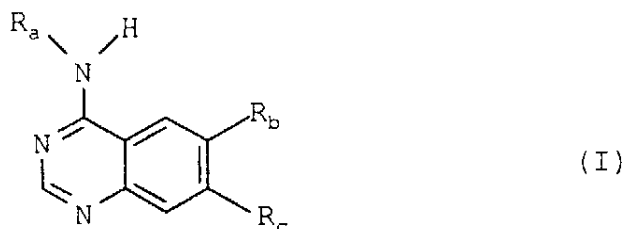
Výroba:

Účinná látka a benzalkoniumchlorid se rozpustí ve směsi ethanol/voda. Hodnota pH roztoku se nastaví 1N kyselinou chlorovodíkovou. Nastavený roztok se zfiltruje a naplní do zásobníku (kartuši), který je vhodný pro ruční rozprašovač.

Plnicí materiál zásobníku: 4,5 g

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Aminochinazoliny obecného vzorce I



kde

R_a znamená skupinu 1-fenylethyl nebo skupinu fenyl, substituovanou skupinami R_1 a R_2 , přičemž

R_1 představuje atom fluoru, chloru nebo bromu a

R_2 představuje atom vodíku nebo fluoru,

jeden ze zbytků R_b nebo R_c znamená skupinu $R_3-(CH_2)_m-O$ a druhý ze zbytků R_b nebo R_c skupinu methoxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklopropylmethoxy, cyklobutylmethoxy, cyklopentylmethoxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, tetrahydrofuran-ylmethoxy nebo tetrahydropyran-ylmethoxy, přičemž

R_3 představuje skupinu N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)methylamino nebo skupinu 2-oxomorfolin-4-yl, substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl a

m představuje číslo 2, 3 nebo 4,

jejich tautomery, stereoizomery a jejich soli, s podmínkou, že sloučeniny

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentyloxy-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]chinazolin,

4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

4-[(3-bromfenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]ethoxy}-7-methoxychinazolin,

4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

- 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklo-
 butyloxychinazolin,
 5 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklo-
 pentyloxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklo-
 propylmethoxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklo-
 10 pentyloxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]-
 ethoxy}-7-methoxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxytetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]-
 ethoxy}-7-cyklopentyloxychinazolin,
 15 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxytetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]-
 ethoxy}-7-cyklopentylmethoxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-
 methoxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-
 20 cyklopentyloxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-
 cyklopentylmethoxychinazolin,
 (R)-4-[(1-fenylethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-cyklo-
 pentyloxychinazolin,
 25 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-
 methoxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-cyklo-
 butyloxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-cyklo-
 30 propylmethoxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-6-cyklo-
 pentyloxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]-
 ethoxy}-6-methoxychinazolin,
 35 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]-
 ethoxy}-6-cyklopentyloxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]-
 ethoxy}-6-cyklopentylmethoxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-6-
 40 methoxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-6-
 cyklopentyloxychinazolin,
 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-6-
 cyklopentylmethoxychinazolin a
 45 (R)-4-[(1-fenylethyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-6-cyklo-
 pentyloxychinazolin
 jsou vyloučeny.

2. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R_a znamená skupinu 1-fenylethyl, 3-bromfenyl nebo 3-chlor-4-fluorfenyl,

5 R_b znamená skupinu $R_3-(CH_2)_m-O$, kde

R_3 představuje skupinu 2-oxomorfolin-4-yl, substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl a

m představuje číslo 2 nebo 3 a

10 R_c znamená skupinu methoxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklopropylmethoxy, tetrahydrofuran-3-yloxy nebo tetrahydrofuranylmethoxy

jejich tautomery, jejich stereoizomery a jejich soli, s podmínkou, že sloučeniny

15 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

20 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklobutyloxychinazolin,

25 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklopropylmethoxychinazolin,

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin,

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]-7-cyklopentyloxychinazolin,

30 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-cyklopentyloxychinazolin a

(*R*)-4-[(1-fenylethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)propyloxy]-7-cyklopentyloxychinazolin

jsou vyloučeny.

35

3. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R_a znamená skupinu 3-chlor-4-fluorfenyl,

40 R_b znamená skupinu cyklopentyloxy, cyklopropylmethoxy, cyklopentylmethoxy, tetrahydrofuran-3-yloxy nebo tetrahydrofuranylmethoxy a

R_c znamená skupinu $R_3-(CH_2)_m-O$, kde

45 R_3 představuje skupinu 2-oxomorfolin-4-yl, substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl a

m představuje číslo 2,

jejich tautomery, jejich stereoizomery a jejich soli, s podmínkou, že sloučeniny

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopentyloxy-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorfolin-4-yl)ethoxy]chinazolin,

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-6-cyklopropylmethoxychinazolin a

4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-6-cyklopentylmethoxychinazolin

5 jsou vyloučeny.

4. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1:

- (1) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklobutyloxy-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxomorpholin-4-yl)propyloxy]chinazolin,
- 10 (2) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopropylmethoxy-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxomorpholin-4-yl)propyloxy]chinazolin,
- (3) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-cyklopropylmethoxy-7-{2-[N-(2-oxotetrahydrofuran-4-yl)-N-methylamino]ethoxy}chinazolin,
- (4) 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-15 chinazolin,
- (5) 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,
- (6) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,
- 20 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[3-((R)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin,
- (8) 4-[(R)-(1-fenylethyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)propyloxy]-7-methoxychinazolin,
- (9) 4-[(R)-(1-fenylethyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-25 methoxychinazolin a
- (10) 4-[(chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxychinazolin,

jejich tautomery, jejich stereoizomery a jejich soli.

30

5. Fyziologicky přijatelné soli sloučenin podle alespoň jednoho z nároků 1 až 4 s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bázemi.

35

6. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje sloučeninu podle alespoň jednoho z nároků 1 až 4 nebo fyziologicky přijatelnou sůl podle nároku 5 případně spolu s jedním nebo více inertními nosiči a/nebo ředivý.

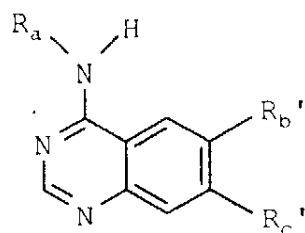
40

7. Použití sloučeniny podle alespoň jednoho z nároků 1 až 5 pro výrobu farmaceutického prostředku, který je vhodný pro léčbu benigních nebo maligních tumorů, pro prevenci a léčbu onemocnění dýchacích cest a plic, pro léčbu polypů, onemocnění trávicího traktu, žlučových cest a žlučníku, stejně jako ledvin a pokožky.

45

8. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se

provede reakce sloučeniny obecného vzorce II



(II).

kde

R_a je definován v nárocích 1 až 3,

jeden ze zbytků R_b' nebo R_c' představuje skupinu methoxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklopropylmethoxy, cyklobutylmethoxy nebo cyklopentylmethoxy a

druhý ze zbytků R_b' nebo R_c' představuje skupinu $Z_1-(CH_2)_m-O$,

kde

m je definováno v nárocích 1 až 3, a

Z_1 znamená odštěpitelnou skupinu,

se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R_3 je definován v nárocích 1 až 3.

Konec dokumentu
