

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1998 - 2535

(22) Přihlášeno: 10.02.1997

(30) Právo přednosti:

13.02.1996 EP 1996/96400293

08.08.1996 EP 1996/96401756

17.12.1996 EP 1996/96402764

(40) Zveřejněno: 11.11.1998

(Věstník č. 11/1998)

(47) Uděleno: 27.12.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.02.2003

(Věstník č. 2/2003)

(86) PCT číslo: PCT/GB97/00365

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 97/030035

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 239/94

A 61 K 31/535

C 07 D 239/88

A 61 K 31/54

C 07 D 239/93

C 07 D 413/12

C 07 D 403/12

C 07 D 401/12

C 07 D 417/12

A 61 K 31/505

(73) Majitel patentu:

ZENECA LIMITED, London, GB;

ZENECA-PHARMA SA, Cergy Cédex, FR;

(72) Původce vynálezu:

Thomas Andrew Peter, Macclesfield, GB;

Johnstone Craig, Macclesfield, GB;

Hennequin Laurent François André, Reims Cédex, FR;

(74) Zástupce:

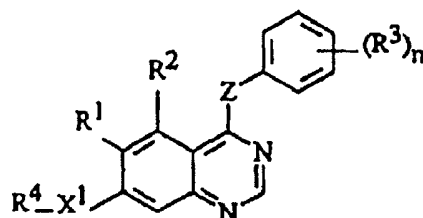
Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

**Chinazolinové deriváty jako inhibitory VEGF,
způsob jejich přípravy a farmaceutický
prostředek, který je obsahuje**

(57) Anotace:

Řešení se týká chinazolinového derivátu obecného vzorce I, kde Z znamená -O-, -NH- nebo S, m znamená celé číslo 1 až 5, R¹ znamená vodík, hydroxyskupinu, nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; R² je vodík, R³ je hydroxyskupina, halogen, alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoyloxy skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina nebo kyanoskupina; X¹ znamená -O-, -CH₂-, -NR⁷- nebo -NR⁸CO; (kde R⁷ a R⁸ každý znamená vodík); R⁴ znamená skupinu, kterou je alkenylová, alkinylová nebo případně substituovaná alkylová skupina, kde alkylová skupina může případně obsahovat skupinu vázající heteroatomy, kde alkenylová, alkinylová nebo alkylová skupina může nést terminální, případně substituovanou 5 nebo 6člennou heterocyklickou skupinu a jejich soli, způsobu jejich přípravy, farmaceutických prostředků, které obsahují chinazolinový derivát obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli jako aktivní složku. Chinazolinové sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli inhibují účinky VEGF, což je cenná vlastnost při léčbě řady chorobných stavů, včetně rakoviny a revmatické artritidy.



(1)

Chinazolinové deriváty jako inhibitory VEGF, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

5 Oblast techniky

Vynález se týká chinazolinových derivátů, způsobů jejich přípravy, farmaceutických prostředků, které je obsahují jako aktivní složku, způsoby léčení nemocných stavů spojených s angiogenezí a/nebo zvýšenou vaskulární permeabilitou, jejich použití jako léčiv a jejich použití k přípravě 10 léčiv pro použití pro vyvolání účinků snižujících antiangiogenní a/nebo vaskulární permeabilitu u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

15 Dosavadní stav techniky

Normální angiogeneze má důležitou úlohu v řadě procesů, včetně vývoje zárodku, hojení ran a několika součástí samičí reprodukční funkce. Nežádoucí nebo patologická angiogeneze je spojována s nemocnými stavy, jako je diabetické retinopatie, psoriáza, rakovina, revmatická artritida, atherom, Kaposiho sarkom, hemangion (Fan a kol., 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16:57 až 66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27–31). Má se za to, že změna vaskulární permeability 20 má význam v normálních i patologických fyziologických postupech (Cullinan–Bove a kol., 1993, Endocrinology 133: 829–837; Senger a kol. 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303–324). Byly identifikovány některé polypeptidy s účinností podporující in vitro endotheliální buněčný růst, včetně kyselých a bazických fibroblastových růstových faktorů (aFGF & bFGF) a vaskulárního endotheliálního růstového faktoru (VEGF). Cestou omezené exprese jejich receptorů, 25 aktivita růstového faktoru VEGF, na rozdíl od aktivity FGF je relativně specifická vůči endotheliálním buňkám. Nejnovější zjištění indikují, že VEGF je důležitým stimulatorem jak normální, tak patologické angiogeneze (Jakeman a kol., 1993, Endocrinology, 133: 848–859; Kolch a kol., 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139–155) a vaskulární permeability (Connolly a kol., 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017–20024). Antagonismus působení VEGF vyloučením 30 VEGF s protilátkou může vést k inhibici růstu nádorů (Kim a kol., Nature 362: 841–844).

Receptorové tyrosin kinázy (RTK) jsou důležité při přenosu biochemických signálů přes plazmovou membránu buněk. Tyto transmembránové molekuly se skládají z domén vázající 35 extracelulární ligand, spojený přes segment v plazmové membráně k doméně intracelulární tyrosin kinázy. Vazba ligandu k receptoru vede ke stimulaci účinnosti receptor–tyrosin kináza, což vede k fosforylaci tyrosinových zbytků jak na receptoru, tak na ostatních intracelulárních molekulách. Tyto změny ve fosforylaci tyrosinu vyvolávají signalizační kaskády vedoucí k řadě 40 celulárních odezev. Do dnešního data bylo identifikováno alespoň devatenáct odlišných rodin RTK definovaných homologickou řadou aminokyselin. Jedna z těchto rodin je v této době tvořena rodinami podobnými receptoru tyrosin kinázy. Flt nebo Flt1, kináze zavádějící receptor obsahující doménu, KDR (také označované jako Flk–1) a dalším je receptor tyrosinkinázy, Flt4. O dvou těchto příbuzných RTK (Flt a KDR) bylo zjištěno, že vážou VEGF s vysokou afinitou (De Vries a kol., 1992, Science 255: 989–991; Terman a kol., 1992, Biochem. Biophys. Res. 45 Comm. 1992, 187: 1579–1586). Vazba VEGF k těmto receptorům, vyjádřených v heterologních buňkách se spojuje se změnami ve statutech fosforylace tyrosinu buněčných proteinů a toku vápníku.

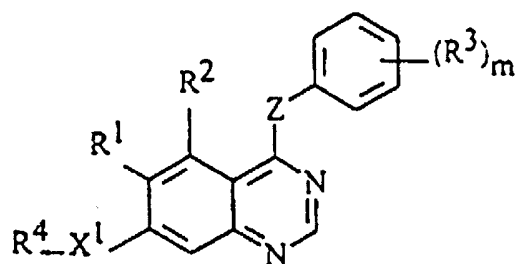
Sloučeniny, které se vyznačují dobrou účinností proti epidermálnímu růstového faktoru (EGF) 50 receptoru tyrosin kinázy jsou popsány v Evropské patentové publikaci č. 0566226, ale neuvádí se zde žádný návrh, že sloučeniny vykazují účinek VEGF. Evropská patentová publikace č. 0326330 popisuje určité chinolinové, chinazolinové a chinolinové fungicidy rostlin. O některých z těchto fungicidů rostlin se také uvádí, že mají insekticidní a mitocidní účinnost. Není zde však nic uvedeno, že kterákoliv z objemových sloučenin může být použita pro účely živočichů,

jako je člověk. Zejména, Evropská patentová publikace neobsahuje žádný údaj týkající se angiogeneze a/nebo zvýšené vaskulární permeability vyvolané růstovými faktory, jako je VEGF.

Předkládaný vynález je založen na objevení sloučenin, které neočekávaně inhibují účinky VEGF, cenná vlastnost při léčení nemocí spojených s angiogenezí a/nebo zvýšenou vaskulární permeabilitou, jako je rakovina, diabet, psoriáza, revmatoidní artritida, Kaposiho sarkom, hemangiom, akutní a chronická nefropatie, atherom, arteriální restenóza, autoimunní nemoci, akutní zánět a oční nemoci s retinální cévní proliferací. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují vyšší účinnost proti VEGF receptoru tyrosin kinázy, přičemž vykazují určitou účinnost proti EGF receptoru tyrosin kinázy. Dále sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují podstatně vyšší účinnost proti VEGF receptoru tyrosin kinázy než proti EGF receptoru tyrosin kinázy nebo FGF R1 receptoru tyrosin kinázy. Tak sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které byly testovány, vykazují účinnost proti VEGF receptoru tyrosin kinázy, takže se mohou použít v množství dostatečném k inhibici VEGF receptoru tyrosin kinázy, přičemž neprojevují žádný podstatný účinek vůči EGF receptoru tyrosin kinázy nebo FGF R1 receptoru tyrosin kinázy.

Podstata vynálezu

Podle jednoho aspektu se předkládaný vynález týká chinazolinového derivátu obecného vzorce I



(I)

kde Z znamená –O–, –NH– nebo –S–;

m znamená celé číslo 1 až 5 s tím, že když Z znamená –NH–, m je číslo od 3 do 5;

R¹ je vodík, hydroxyskupina nebo alkoxy skupina s 1 až 3 atomy uhlíku;

R² je vodík;

R³ je hydroxyskupina, halogen, alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoyloxy skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina nebo kyanoskupina;

X¹ znamená –O–, –CH₂–, –NR⁷– nebo –NR⁸CO–, kde R⁷ a R⁸ každý znamená vodík;

R⁴ je vybrán z jedné z následujících skupin;

1) vodík, alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku (výhodně hydroxyalkylová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku), aminoalkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku;

2) alkylX²COR¹² s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu (kde X² je –O– a R¹² je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku);

3) $\text{alkylX}^3\text{R}^{17}$ s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu (kde X^3 znamená $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{18}\text{CO}-$, $-\text{CONR}^{19}-$, $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2-$ nebo $-\text{NR}^{22}-$ (kde R^{18} , R^{19} , R^{21} a R^{22} každý nezávisle znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylo-
5 3 atomy uhlíku a 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu) a R^{17} je vodík, alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina nebo 5 nebo 6 členná nasycená heterocyklická skupina vybraná z tetrahydropyranu a morfolinoskupiny);

4) alkylR^{23} s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu (kde R^{23} je 5 nebo 6 členná nasycená heterocyklická skupina s jedním nebo dvěma heteroatomy nezávisle na sobě vybranými z O, S a N, přičemž heterocyklická skupina může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylo-
10 vou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku);

5) alkenylR^{23} se 2 až 5 atomy uhlíku v alkenylu (kde R^{23} má význam definovaný výše);

6) $\text{alkylX}^4\text{alkylX}^5\text{R}^{24}$ s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylech (kde X^4 a X^5 , které jsou stejné nebo různé, znamenají $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{25}\text{CO}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{27}-$, $-\text{NR}^{28}\text{SO}_2-$ nebo $-\text{NR}^{29}-$ (kde R^{25} , R^{27} , R^{28} a R^{29} každý nezávisle znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku) a R^{24} znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku);
20

kromě 4-(3,4,5-trimethoxyfenoxy)-6,7-dimethoxychinazolinu,
4-(3-methoxyfenylthio)-6,7-dimethoxychinazolinu,
4-(3-chlorfenylthio)-6,7-dimethoxychinazolinu,
25 4-(3-chlorfenoxy)-6,7-dimethoxychinazolinu,
4-(3-chlorfenylthio)-6,7-dimethylchinazolinu a
4-(3,4,5-trimethoxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolinu;

a jeho soli.

30 Z je výhodně $-\text{S}-$, zejména $-\text{O}-$, ale obzvláště $-\text{NH}-$.

Kde Z je $-\text{S}-$ nebo $-\text{O}-$, m je výhodně celé číslo od 2 do 5, výhodněji 2 nebo 3,

35 Kde Z je $-\text{NH}-$, m je výhodně 3.

R^1 je výhodně vodík, hydroxyskupina nebo alkoxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku.

40 R^1 je výhodněji vodík, hydroxyskupina, methoxyskupina nebo ethoxyskupina, ještě výhodněji vodík, hydroxyskupina, methoxyskupina, zejména methoxyskupina.

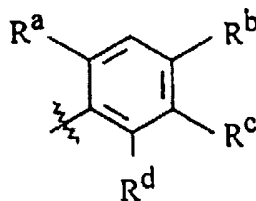
Kde X^1 je $-\text{NR}^8\text{CO}-$, R^1 je výhodněji vodík.

45 R^2 je výhodněji vodík.

V jednom provedení předkládaného vynálezu R^3 představuje hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo kyanoskupinu, výhodněji hydroxyskupinu, halogen nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, zejména hydroxyskupinu nebo halogen.

50 Výhodně v dalším provedení předkládaného vynálezu jeden substituent R^3 je výhodně hydroxyskupina, výhodněji meta-hydroxy skupina a další jsou vybrány ze souboru, který znamená halogen, methylovou skupinu a methoxyskupinu.

55 V dalším provedení vynálezu je fenylová skupina nesoucí $(\text{R}^3)_m$ výhodněji obecného vzorce II



(II)

kde

5 R^a znamená vodík, methylovou skupinu, fluor nebo chlor, výhodněji vodík, fluor nebo chlor, zejména fluor,

R^b znamená vodík, methylovou skupinu, methoxyskupinu, brom, fluor nebo chlor,

10 R^c znamená vodík nebo hydroxyskupinu, zejména hydroxyskupinu,

R^d znamená vodík, fluor, chlor, zejména vodík nebo fluor.

Výhodně v dalším provedení vynálezu dva substituenty R^3 znamenají halogen, zejména orto, orto'-difluor, a ostatní jsou vybrány ze souboru, který znamená halogen, hydroxyskupinu
15 a methylovou skupinu, zejména halogen a methylovou skupinu.

Ve zvláštní aspektu předkládaného vynálezu fenylová skupina nesoucí $(R^3)_m$ je 2-fluor-5-hydroxy-4-methylfenylová skupina, 4-brom-2,6-difluorfenylová skupina, 4-chlor-2-fluor-5-hydroxyfenylová skupina, 4-chlor-2,6-difluorfenylová skupina nebo 2,4-difluor-5-hydroxyfenylová skupina, nebo kde Z znamená O nebo S, 4-chlor-2-fluorfenylová skupina.
20

Výhodněji fenylová skupina nesoucí $(R^3)_m$ je 4-chlor-2-fluor-5-hydroxyfenylová skupina nebo 2-fluor-5-hydroxy-4-methylfenylová skupina, nebo kde Z znamená O nebo S, 4-chlor-2-fluorfenylová skupina. 4-Chlor-2-fluor-5-hydroxyfenylová skupina je zejména výhodná pro fenylovou skupinu nesoucí $(R^3)_m$.
25

Obvykle X^1 představuje $-O-$, $-CH_2-$, $-NR^8CO-$, nebo $-NR^7-$ (kde R^7 a R^8 každý znamená vodík)

30 Výhodně X^1 představuje $-O-$, $-NR^8CO-$, nebo $-NR^7-$ (kde R^7 a R^8 znamená vodík)

Výhodněji X^1 představuje $-O-$, $-NR^8CO-$, (kde R^8 znamená vodík) nebo NH .

Ještě výhodněji X^1 představuje $-O-$, $-NR^8CO-$ (kde R^8 znamená vodík) nebo NH .
35

Zejména X^1 znamená $-O-$, nebo $-NHCO-$, zejména $-O-$.

Výhodně X^2 znamená $-O-$.

40 Výhodně X^3 znamená $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{18}CO-$, $-NR^{21}SO_2-$ nebo $-NR^{22}-$ (kde R^{18} , R^{21} a R^{22} každý nezávisle znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo alkoxyethylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkoxyly).

Výhodněji X^3 znamená $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ nebo $-NR^{22}-$ (kde R^{22} znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo alkoxyethylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkoxyly).

Ještě výhodněji X^3 znamená $-O-$ nebo $-NR^{22}-$ (kde R^{22} znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku).

Výhodně X^4 a X^5 , které mohou být stejné nebo různé znamenají $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ nebo $-NR^{29}-$ (kde R^{29} znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku).

Výhodněji X^4 a X^5 , které mohou být stejné nebo různé znamenají $-O-$, $-S-$ nebo $-NR^{29}-$ (kde R^{29} znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku).

Ještě výhodněji X^4 a X^5 , které mohou být stejné nebo různé znamenají $-O-$ nebo $-NH-$.

Obvykle je R^4 vybrán z následujících skupin:

1) alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku,

2) $alkylX^2COR^{12}$ s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu (kde X^2 má význam definovaný shora a R^{12} znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

3) $alkylX^3R^{17}$ s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu (kde X^3 má význam definovaný shora a R^{17} znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo 5 nebo 6 člennou nasycenou heterocyklickou skupinu vybranou z tetrahydropyranylové skupiny a morfolinové skupiny;

4) $alkylR^{30}$ s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu (kde R^{30} je 5 nebo 6 členná nasycená heterocyklická skupina s jedním nebo dvěma heteroatomy nezávisle vybrané z O, S a N, přičemž heterocyklická skupina je vázána k alkylové skupině s 1 až 5 atomy uhlíku přes atom uhlíku a kde heterocyklická skupina může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku) nebo $alkylR^{31}$ se 2 až 5 atomy uhlíku v alkylu (kde R^{31} je 5 nebo 6 členná nasycená heterocyklická skupina s jedním nebo dvěma heteroatomy ze kterých jeden je dusík a ostatní jsou nezávisle vybrané z O, S a N, přičemž heterocyklická skupina je vázaná k alkylové skupině se 2 až 5 atomy uhlíku přes atom dusíku a kde heterocyklická skupina může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku),

5) $alkenylR^{30}$ se 3 až 4 atomy uhlíku v alkenylu (kde R^{30} má význam definovaný shora),

6) $alkenylR^{31}$ se 3 až 4 atomy uhlíku v alkenylu (kde R^{31} má význam definovaný shora),

7) $alkylX^4alkylX^5R^{24}$ s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylech (kde X^4 a X^5 mají význam definovaný shora a R^{24} znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku).

Výhodně je R^4 vybrán z následujících skupin:

1) alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku,

2) $alkylX^2COR^{12}$ se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu (kde X^2 má význam definovaný shora a R^{12} znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

3) $\text{alkylX}^3\text{R}^{17}$ se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylu (kde X^3 má význam definovaný shora a R^{17} znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cyklopentylovou skupinu a cyklohexylovou skupinu,

5 4) alkylR^{30} s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu (kde R^{30} je vybrán ze souboru, který zahrnuje pyrrolidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, 1,3-dioxolan-2-ylovou skupinu, 1,3-dioxan-2-ylovou skupinu, 1,3-dithiolan-2-ylovou skupinu a 1,3-dithian-2-ylovou skupinu, kde příslušná skupina je vázaná k alkylové skupině s 1 až 4 atomy uhlíku přes atom uhlíku a kde skupina může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku) nebo alkylR^{31} se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylu (kde R^{31} je skupina vybraná ze souboru, který zahrnuje morfolinovou skupinu, thiomorfolinovou skupinu, pyrrolidin-1-ylovou skupinu, piperazin-1-ylovou skupinu a piperidinovou skupinu kde příslušná skupina může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku),

5) alkenylR^{30} se 3 až 4 atomy uhlíku v alkenylu (kde R^{30} má význam definovaný shora),

6) alkenylR^{31} se 3 až 4 atomy uhlíku v alkenylu (kde R^{31} má význam definovaný shora),

7) $\text{alkylX}^4\text{alkylX}^5\text{R}^{24}$ s 2 až 3 atomy uhlíku v alkylech (kde X^4 a X^5 mají význam definovaný shora a R^{24} znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku).

Výhodněji je R^4 vybrán z následujících skupin:

1) alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina se 2 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina se 2 až 3 atomy uhlíku,

2) $\text{alkylX}^3\text{R}^{17}$ se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu (kde X^3 má význam definovaný shora a R^{17} znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, cyklopentylovou skupinu a cyklohexylovou skupinu;

3) alkylR^{30} s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu (kde R^{30} je vybrán ze souboru, který zahrnuje pyrrolidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, 1,3-dioxolan-2-ylovou skupinu, 1,3-dioxan-2-ylovou skupinu, 1,3-dithiolan-2-ylovou skupinu a 1,3-dithian-2-ylovou skupinu, kde příslušná skupina je vázaná k alkylové skupině s 1 až 2 atomy uhlíku přes atom uhlíku a kde skupina může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku) nebo alkylR^{31} se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu (kde R^{31} je skupina vybraná ze souboru, který zahrnuje morfolinovou skupinu, thiomorfolinovou skupinu, pyrrolidin-1-ylovou skupinu piperazin-1-ylovou skupinu a piperidinovou skupinu kde příslušná skupina může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku),

4) $\text{alkylX}^4\text{alkylX}^5\text{R}^{24}$ se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylech (kde X^4 a X^5 mají význam definovaný shora a R^{24} znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku).

Ještě výhodněji R^4 znamená metylovou skupinu, ethylovou skupinu, 2-hydroxyethylovou skupinu, 3-hydroxypropylovou skupinu, 2-methoxyethylovou skupinu, 3-methoxypropylovou skupinu, 2-(methylsulfinyl)ethylovou skupinu, 2-(methylsulfonyl)ethylovou skupinu, 2-sulfamoylethylovou skupinu, 2-(N,N-dimethylamino)ethylovou skupinu, 3-(N,N-dimethylamino)propylovou skupinu, 2-morfolinoethylovou skupinu, 3-morfolinopropylovou skupinu, 2-

piperidinoethylovou skupinu, 3-piperidinopropylovou skupinu, 2-(piperazin-1-yl)ethylovou skupinu, 3-(piperazin-1-yl)propylovou skupinu, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethylovou skupinu, 3-(pyrrolidin-1-yl)propylovou skupinu, (1,3-dioxolan-2-yl)methylovou skupinu, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethylovou skupinu, 2-(2-methoxyethylamino)ethylovou skupinu, 3-(2-methoxyethylamino)propylovou skupinu, 2-thiomorfolinoethylovou skupinu, 3-thiomorfolinopropylovou skupinu, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylovou skupinu, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylovou skupinu nebo 2-(2-methoxyethoxy)ethylovou skupinu.

Zejména R⁴ znamená 2-hydroxyethylovou skupinu, 3-hydroxypropylovou skupinu, 2-methoxyethylovou skupinu, 3-methoxypropylovou skupinu, 2-(methylsulfinyl)ethylovou skupinu, 2-(methylsulfonyl)ethylovou skupinu, 2-(N,N-dimethylamino)ethylovou skupinu, 3-(N,N-dimethylamino)propylovou skupinu, 2-morfolinoethylovou skupinu, 3-morfolinopropylovou skupinu, 2-piperidinoethylovou skupinu, 3-piperidinopropylovou skupinu, 2-(piperazin-1-yl)ethylovou skupinu, 3-(piperazin-1-yl)propylovou skupinu, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethylovou skupinu, 3-(pyrrolidin-1-yl)propylovou skupinu, (1,3-dioxolan-2-yl)methylovou skupinu, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethylovou skupinu, 2-(2-methoxyethylamino)ethylovou skupinu, 3-(2-methoxyethylamino)propylovou skupinu, 2-thiomorfolinoethylovou skupinu, 3-thiomorfolinopropylovou skupinu, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylovou skupinu, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylovou skupinu nebo 2-(2-methoxyethoxy)ethylovou skupinu.

Výhodnými sloučeninami jsou:

4-(4-brom-2,6-difluoranilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(4-brom-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-thiomorfolinoethoxy)chinazolin,
 6,7-dimethoxy-4-(3-hydroxy-4-methylfenoxi)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(2-hydroxyethoxy)-6-methoxychinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)-
 chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-(methylsulfinyl)ethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 7-(2-acetoxyethoxy)-4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxychinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-morfolinoethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-piperidinoethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(2-methoxyethylamino)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-cyklopentyloxyethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)chinazolin,
 4-(2,4-difluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2,4-difluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-methoxyacetamidochinazolin,
 4-(4-brom-2,6-difluoranilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin a jejich soli,
 zejména jejich hydrochloridy.

Výhodnější sloučeniny jsou:

- 4-(4-brom-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-thiomorfolinoethoxy)chinazolin,
 5 6,7-dimethoxy-4-(3-hydroxy-4-methylfenoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-7-(2-hydroxyethoxy)-6-methoxychinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)-
 chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 10 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-(methylsulfinyl)ethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 15 7-(2-acetoxyethoxy)-4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxychinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-morfolinoethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-piperidinoethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(2-methoxyethylamino)chinazolin,
 20 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-cyklopentyloxyethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)chinazolin,
 4-(2,4-difluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2,4-difluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin,
 25 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-methoxyacetamidochinazolin,
 4-(4-brom-2,6-difluoranilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin a jejich soli,
 zejména jejich hydrochloridy.

Ještě výhodnější sloučeniny jsou:

- 30 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 35 7-(2-acetoxyethoxy)-4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxychinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-morfolinoethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-piperidinoethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(2-methoxyethylamino)chinazolin,
 40 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-cyklopentyloxyethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)chinazolin,
 4-(2,4-difluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2,4-difluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin,
 45 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-methoxyacetamidochinazolin,
 4-(4-brom-2,6-difluoranilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin a jejich soli,
 zejména jejich hydrochloridy.

Ještě výhodnější sloučeniny jsou:

- 50 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 55 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,

4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-methoxyacetamidochinazolin,
 4-(4-brom-2,6-difluoranilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin a jejich soli,
 zejména jejich hydrochloridy.

5

Zvlášť výhodné sloučeniny jsou:

4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 10 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-methoxyacetamidochinazolin,
 4-(4-brom-2,6-difluoranilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin a jejich soli,
 zejména jejich hydrochloridy.

15 Je třeba vzít v úvahu, že tam, kde se v popisu skupina kvalifikuje termínem „uvedeným shora“
 nebo „definovaným shora“, pak uvedená skupina zahrnuje první výskyt a nejširší definici a rovněž každou a všechny výhodné definice této skupiny.

V tomto popise termín „alkyl“ zahrnuje alkylovou skupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem, přičemž odkazy na individuální alkylové skupiny, jako je „propyl“ jsou specifické pouze
 20 pro verzi s přímým řetězcem. Analogické konvence se uplatňují i u ostatních generických termínů. Pokud není uvedeno jinak, termín „alkyl“ se výhodně týká řetězce s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodněji s 1 až 4 atomy uhlíku. V tomto popise termín „alkoxy“ znamená alkylovou skupinu jak je definována shora, vázanou k atomu kyslíku. V tomto popise termín „aryl“ zahrnuje aromatickou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, která může nést, je-li to žádoucí, jeden nebo více
 25 substituentů vybraných ze souboru, který zahrnuje halogen, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu (kde alkylová a alkoxylová skupina jsou definovány shora). Termín „aryloxy“ znamená arylovou skupinu jak je definována shora vázanou k atomu kyslíku. V tomto popise termín „sulfonyloxy“ zahrnuje alkylsulfonyloxylovou a arylsulfonyloxylovou skupinu, kde „alkyl“ a „aryl“ jsou definovány shora.
 30 Termín „alkanoyl“ jak se zde používá a pokud není uvedeno jinak, zahrnuje skupiny alkylC=O , kde „alkyl“ má význam definovaný shora, například ethanol znamená $\text{CH}_3\text{C=O}$. V tomto popise pokud není uvedeno jinak, termín „alkenyl“ zahrnuje alkenylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, ale odkazy na jednotlivé alkenylové skupiny, jako je 2-butenyl jsou specifické pouze pro verzi s přímým řetězcem. Pokud není uvedeno jinak, termín „alkenyl“ se výhodně týká
 35 řetězců s 2 až 5 atomy uhlíku, výhodně 3 až 4 atomy uhlíku. V tomto popise, pokud není uvedeno jinak, termín „alkinyl“ zahrnuje alkinylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, ale odkazy na individuální alkinylové skupiny, jako je 2-butylová skupina jsou specifické pouze pro verzi s rovným řetězcem. Pokud není uvedeno jinak, termín „alkinyl“ výhodně znamená řetězec se 2 až 5 atomy uhlíku, výhodně se 3 až 4 atomy uhlíku.

40

V obecném vzorci I, jak je definováno shora, vodík se nachází v pozicích 2 a 8 chinazolinové skupiny.

45 Je třeba vzít v úvahu, že chinazolinový derivát obecného vzorce I nebo jeho sůl mohou být v tautomerních formách a že vzorce uváděné v popisu mohou představovat pouze jednu z možných tautomerních forem. Je třeba vzít v úvahu, že vynález zahrnuje jakoukoliv tautomerní formu, která inhibuje účinnost VEGF receptoru tyrosin kinázy a není omezena pouze na tautomerní formu použitou ve vzorcích.

50 Je třeba dále vzít v úvahu, že některé chinazolinové deriváty obecného vzorce I a jejich soli mohou existovat v solvatovaných a rovněž v nesolvatovaných formách, jako jsou například hydratované formy. Je třeba vzít v úvahu, že vynález zahrnuje všechny takové solvatované formy, které inhibují VEGF receptoru tyrosin kinázy.

Je třeba dále vzít v úvahu, že když například X^1 je skupina obecného vzorce $-NR^8CO-$, je to dusíkový atom nesoucí skupinu R^8 který je připojený k chinazolinovému kruhu a karbonylová skupina (CO) je připojena k R^4 , zatímco když X^1 je například skupina obecného vzorce $-CONR^9-$, je to karbonylová skupina, která je připojena k chinazolinovému kruhu a dusík vázaný ke skupině R^9 je připojen k R^4 . Podobné konvence se používají u dalších dvou atomů skupin X^1 , jako je $-NR^{11}SO_2-$ a $-SO_2NR^{10}-$. Jestliže X^1 je skupina $-NR^7-$, je to atom dusíku nesoucí skupinu R^7 , který je vázán k chinazolinovému kruhu a k R^4 . Analogická konvence platí i u ostatních skupin. Je třeba dále vzít v úvahu, že když X^1 znamená $-NR^7-$ a R^7 znamená alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxyly a 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu, je to alkylová část se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, která je vázána k atomu dusíku X^1 a analogická konvence se uplatňuje u jiných skupin.

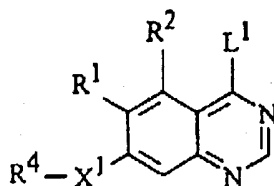
Je třeba dále vzít v úvahu, že ve sloučeninách obecného vzorce I, když R^4 je například skupina alkyl R^{23} s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu, je to terminální alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, která je vázaná k X^1 a podobně, když R^4 je například skupina obecného vzorce alkenyl R^{23} se 2 až 5 atomy uhlíku v alkenylu, je to alkenylová část se 2 až 5 atomy uhlíku, která je vázaná k X^1 a analogické konvence se uplatňuje u jiných skupin. Jestliže R^4 je skupina $1-R^{23}prop-1-en-3-yl$, je to první atom uhlíku ke kterému je skupina R^{23} vázána a je to třetí atom uhlíku, který je vázán k X^1 a analogické konvence se uplatňují u jiných skupin.

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I jak jsou definovány shora a rovněž jejich soli. Soli pro použití ve farmaceutických prostředcích budou farmaceuticky přijatelné soli, ale mohou se použít i jiné soli k přípravě sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných soli. Farmaceuticky přijatelné soli podle vynálezu mohou například zahrnovat kyselé adiční soli sloučenin obecného vzorce I jak jsou definovány shora, které jsou dostatečně bazické k tvorbě takových soli. Vhodné adiční soli zahrnují například soli s anorganickými a organickými kyselinami poskytujícími farmaceuticky přijatelné anionty, takové jako s halogenvodíky (zejména kyselina chlorovodíková nebo kyselina bromovodíková, ze kterých je zvláště vhodná kyselina chlorovodíková) nebo s kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou nebo s kyselinou trifluoroctovou, kyselinou citronovou nebo kyselinou maleinovou. Dále, jestliže jsou sloučeniny obecného vzorce I dostatečně kyselé, farmaceuticky přijatelné soli se mohou tvořit s anorganickými nebo organickými bázemi, které poskytují farmaceuticky přijatelný kationt. Takové soli s anorganickými nebo organickými bázemi zahrnují například soli alkalických kovů, jako jsou sodné nebo draselné soli, soli kovů alkalických kovů, jako jsou vápenaté nebo hořečnaté soli, amonné soli nebo například soli s methylaminem, dimethylaminem, trimethylaminem, piperidinem, morfolinem nebo tris-(2-hydroxyethyl)aminem.

Sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl a ostatní sloučeniny vynálezu (jak jsou definovány dále) se mohou připravit jakýmkoliv známým způsobem, který je použitelný pro přípravu chemicky příbuzných sloučenin. Vhodné postupy jsou například uvedeny v Evropských patentových přihláškách č. 0 520 722, 0 566 226, 0 602 851 a 0 635 498. Tyto postupy, jsou dalším rysem vynálezu a jsou popsány dále. Potřebné výchozí materiály se mohou získat standardními postupy organické chemie. Příprava těchto výchozích materiálů je popsána v připojených neomezuujících příkladech. Alternativně se mohou potřebné výchozí materiály získat analogickými postupy, které jsou známy odborníkům v organické chemii.

Následující postupy (a) až (g) a (i) až (v) tvoří další rysy předkládaného vynálezu.

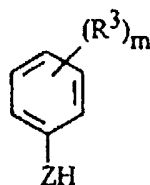
(a) Sloučenina obecného vzorce I a její soli se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce III



(III)

5

kde R^1 , R^2 , X^1 a R^4 mají význam uvedený shora a L^1 znamená odštěpitelnou skupinu), se sloučeninou obecného vzorce IV



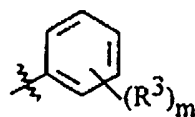
(IV)

10 kde Z , R^3 a m mají význam uvedený shora, za vzniku sloučenin obecného vzorce I a jejich soli. Konvenční odštěpitelná skupina L^1 je například halogen, alkoxykupina (výhodně alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku) aryloxykupina, sulfonyloxykupina, například chlor, brom, methoxykupina, fenoxyskupina, methansulfonyloxykupina nebo toluen-4-sulfonyloxykupina.

15 Reakce se výhodně provádí v přítomnosti kyseliny nebo báze. Výhodná kyselina je například bezvodá anorganická kyselina, jako je chlorovodík. Výhodná báze je například organický amin, například pyridin, 2,6-lutidin, kollidin, 4-dimethylaminopyridin, triethylamin, morfolin, N-methylmorfolin nebo diazabicyklo[5.4]undec-7-en, nebo například uhličitán nebo hydroxid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, například uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán vápenatý, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný. Alternativně je báze například
20 hydrid alkalického kovu, například hydrid sodný nebo amid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, například amid sodný nebo bis(trimethylsilyl)amid sodný. Reakce se výhodně provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla, například alkanolu nebo esteru, jako je methanol, ethanol, izopropanol nebo ethylacetát, halogenovaných rozpouštědel, jako je methylenchlorid, trichlormethan nebo chlorid uhličitý, etheru, jako je tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan,
25 aromatických uhlovodíkových rozpouštědel, jako je toluen nebo dipolárních aprotických rozpouštědel, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon-2-on nebo dimethylsulfoxid. Reakce se obvykle provádí při teplotě v rozsahu například 10 až 50 °C, výhodně v rozsahu 20 až 80 °C.

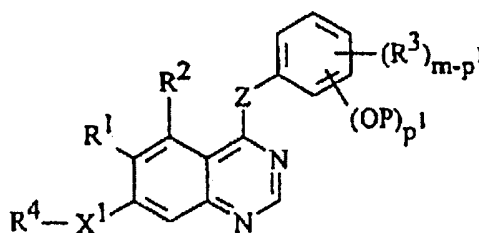
30 Sloučenina podle vynálezu se může připravit tímto postupem ve formě volné báze nebo může být alternativně připravena ve formě soli s kyselinou obecného vzorce $H-L^1$, kde L^1 má význam uvedený shora. Je-li třeba získat volnou bázi ze soli, pak se tato sůl nechá reagovat s vhodnou bází, jak jsou uvedeny shora za použití konvenčního postupu.

(b) Při přípravě těch sloučenin obecného vzorce I, kde skupina obecného vzorce IIa



(IIa)

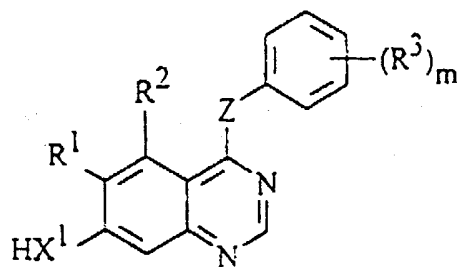
(kde R^3 a m mají význam uvedený shora) znamená fenylovou skupinu nesoucí jednu nebo více hydroxylových skupin, sloučenina obecného vzorce I a její sůl se mohou připravit odstraněním chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce V



(V)

kde X^1 , m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a Z mají význam uvedený shora, P znamená chránicí skupinu fenolické hydroxylové skupiny a p^1 znamená celé číslo od 1 do 5, rovné počtu chráněných hydroxylových skupin a tak, že $m-p^1$ je rovno počtu substituentů R^3 , které nemají chráněny hydroxyskupiny. Výběr chránicí skupiny P fenolické hydroxylové skupiny vyplývá z úrovně standardních znalostí organického chemika, například se použijí ty, které jsou uvedeny v publikaci „Protective Groups in Organic Synthesis“ T. W. Greene a R. G. M. Wuts, 2. vydání, Wiley, 1991, zahrnující ethery (například methyl, methoxymethyl, allyl a benzyl), silylethery (například terc.butylidifenylsilyl a terc.butylidimethylsilyl), estery (například acetát a benzoát) a karbonáty (například methyl a benzyl). Odstranění takových fenolických hydroxylových chránicích skupin se může provést jakýmkoliv známým postupem, například přeměnou, zahrnující takové podmínky, které jsou uvedeny ve standardní literatuře, jak je například uvedena shora nebo příbuznými postupy. Reakční podmínky jsou výhodně takové, že hydroxyderivát se získá bez nežádoucích reakcí na jiných místech ve výchozích sloučeninách nebo produktech. Například, jestliže je chránicí skupinou P acetát, přeměna se může obvykle provést zpracováním chinazolinového derivátu s bází jak je uvedeno shora a zahrnující amoniak a jeho mono a dialkylaminové deriváty, výhodně v přítomnosti protického rozpouštědla nebo korozpouštědla, jako je voda nebo alkohol, například methanol nebo ethanol. Taková reakce se může provést v přítomnosti dalšího inertního rozpouštědla nebo ředidla jak je definováno shora a při teplotě v rozsahu 0 až 50 °C, obvykle při teplotě 20 °C.

(c) Příprava těch sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, kde substituent X^1 znamená $-O-$, $-S-$ nebo $-NR^7-$ se může provést reakcí, obvykle v přítomnosti báze, jak je definováno shora, sloučeniny obecného vzorce VI



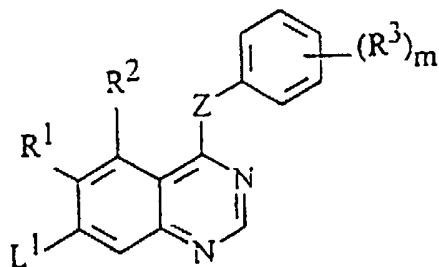
(VI)

5 kde X^1 , R^1 , R^2 , R^3 a Z mají význam uvedený shora, se sloučeninou obecného vzorce VII



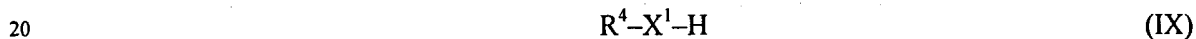
10 kde R^4 a L^1 mají význam uvedený shora; L^1 je odštěpitelná skupina například halogen, sulfonyloxyskupina, jako je brom nebo methansulfonyloxyskupina. Reakce se výhodně provádí v přítomnosti báze (jak je definováno shora v postupu (a) a výhodně v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla (jak je definováno shora v postupu (a)), výhodně při teplotě v rozsahu například 10 až 150 °C, konvenčně při teplotě okolo 50 °C.

15 (d) Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII



(VIII)

se sloučeninou obecného vzorce IX



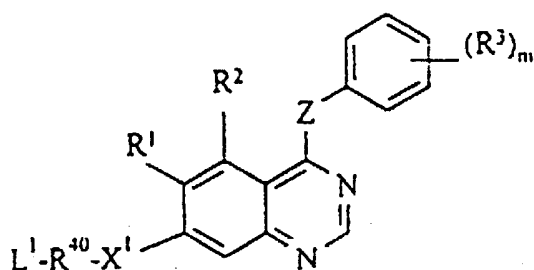
kde L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Z a X^1 mají význam uvedený shora.

25 Reakce se výhodně provádí v přítomnosti báze (jak je definováno shora v postupu (a) a výhodně v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla (jak je definováno shora v postupu (a)), výhodně při teplotě v rozsahu například 10 až 150 °C, konvenčně při teplotě okolo 100 °C.

(e) Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, kde R^4 znamená alkyl R^{32} s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu, [kde R^{32} je vybrán z následujících skupin:

- 1) X^6 alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylu (kde X^6 znamená $-O-$, $-S-$, $-SO_3-$, $-NR^{33}CO-$ nebo $-NR^{34}SO_2-$ (kde R^{33} a R^{34} znamenají nezávisle vodík, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxyly a 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu;
- 2) $NR^{35}R^{36}$ (kde R^{35} a R^{36} , které mohou být stejné nebo různé a každý znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxyly a 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu;
- 3) X^7 alkyl X^5R^{24} s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu (kde X^7 znamená $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{37}CO-$, $NR^{38}SO_2-$ nebo $-NR^{39}-$ (kde R^{37} , R^{38} a R^{39} znamenají každý nezávisle vodík, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxyly a 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu) a X^5 a R^{24} mají význam definovaný shora) a
- 4) R^{31} (kde R^{31} má význam definovaný shora)

se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce X



(X)

(kde L^1 , X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , Z a m mají význam definovaný shora a R^{40} znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku), se sloučeninou obecného vzorce XI



(XI)

(kde R^{32} má význam definovaný shora) za vzniku sloučeniny obecného vzorce I. Reakce se může konvenčně provést v přítomnosti báze (jak je definováno shora v postupu (a)) a výhodně v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla (jak je definováno shora u postupu (A)) a při teplotě v rozsahu od 0 do 150 °C, obvykle při teplotě 50 °C.

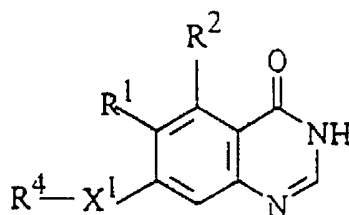
(f) Příprava těchto sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, kde substituent R^1 je představován skupinou NR^5R^6 , kde jeden nebo oba symboly R^5 a R^6 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku se může provést reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde substituent R^1 znamená aminovou skupinu a alkylační činidla, výhodně v přítomnosti báze, jak je definována shora. Výhodná alkylační činidla jsou alkylové části s 1 až 3 atomy uhlíku, nesoucí odštěpitelnou část, jak je definováno shora, například alkylhalogenidy s 1 až 3 atomy uhlíku, například alkylchlorid, alkylbromid nebo alkyljodid s 1 až 3 atomy uhlíku. Reakce se výhodně provede v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla (jak je definováno shora v postupu (a)) a při teplotě v rozsahu například 10 až 100 °C, obvykle při okolní teplotě. Tento postup se také může použít pro přípravu sloučenin, ve kterých R^4-X^1 znamená alkylaminovou skupinu nebo dialkylaminovou skupinu.

(g) Příprava sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, kde jeden nebo více substituentů R^1 , R^2 nebo R^3 znamenají aminoskupinu nebo kde R^4-X^1 znamená aminoskupinu se může provést

redukci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde substituenty v odpovídajících polohách chinazolinového a/nebo fenylového kruhu jsou nitroskupiny. Redukce se může obvykle provést jak je popsáno v postupu (i) shora. Příprava sloučeniny obecného vzorce I a jejích solí, kde substituenty v odpovídajících polohách chinazolinového a/nebo fenylového kruhu jsou nitroskupiny se může provést postupem popsaným shora a dále v postupech (a–e) a (i–v), za použití chinazolinové sloučeniny vybrané ze sloučenin obecného vzorce I až XXVII, kde substituenty v odpovídajících polohách chinazolinového kruhu jsou nitroskupiny.

Příprava meziproduktů

(i) Sloučeniny obecného vzorce III a jejich soli představují další rys předkládaného vynálezu. Tyto sloučeniny, kde L^1 znamená halogen se mohou například připravit halogenací sloučeniny obecného vzorce XII

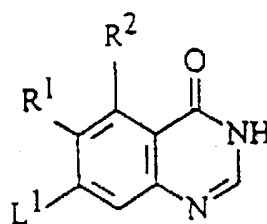


(XII)

(kde R^1 , R^2 , R^4 a X^1 mají význam uvedený shora).

Obvyklá halogenační činidla zahrnují halogenidy anorganických kyselin, například thionylchlorid, chlorid fosforitý, oxychlorid fosforečný a chlorid fosforečný. Halogenační reakce se obvykle provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla, jako je například halogenované rozpouštědlo, například methylenchlorid, trichlormethan, chlorid uhličitý nebo aromatické uhlovodíkové rozpouštědlo, jako je benzen a toluen. Reakce se obvykle provádí při teplotě v rozsahu 10 až 150 °C, výhodně při teplotě 40 až 100 °C.

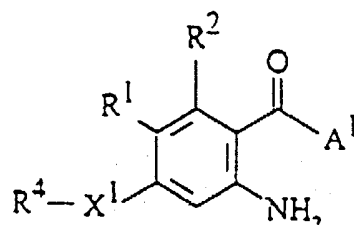
Sloučeniny obecného vzorce XII a jejich soli, které představují další rys předkládaného vynálezu se mohou například připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XIII



(XIII)

(kde R^1 , R^2 a L^1 mají význam uvedený shora) se sloučeninou obecného vzorce IX jak je definováno shora. Reakce se obvykle provádí v přítomnosti báze (jak je definováno shora v postupu (a)) a výhodně v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla (jak je definováno shora v postupu (a)), výhodně při teplotě v rozsahu například 10 až 150 °C, obvykle při teplotě okolo 100 °C.

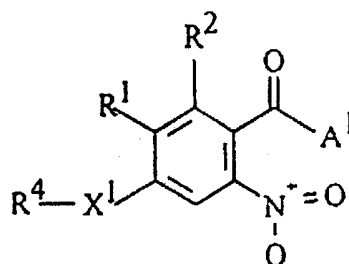
Sloučeniny obecného vzorce XII a jejich soli se mohou připravit cyklizací sloučeniny obecného vzorce XIV



(XIV)

- kde R^1 , R^2 , R^4 a X^1 mají význam uvedený shora a A^1 znamená hydroxyskupinu, alkoxykupinu (výhodně alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku) nebo aminoskupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XII nebo její soli. Cyklizace se může provést reakcí sloučeniny obecného vzorce XIV, kde A^1 znamená hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu s formamidem nebo jeho ekvivalentem schopným způsobit cyklizaci, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce XII nebo její sůl, jako je [3-(dimethylamino)-2-azaprop-2-enyliden]dimethylamoniumchlorid.
- Cyklizace se obvykle provádí v přítomnosti formamidu jako rozpouštědla nebo v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako je ether, například 1,4-dioxan. Cyklizace se obvykle provádí při zvýšené teplotě, výhodně v rozsahu 80 až 200 °C. Sloučeniny obecného vzorce XII se také mohou připravit cyklizací sloučeniny obecného vzorce XIV, kde A^1 znamená aminoskupinu, s kyselinou mravenčí nebo jejím ekvivalentem schopným způsobit cyklizaci za vzniku sloučeniny obecného vzorce XII nebo její soli. Ekvivalenty kyseliny mravenčí schopné způsobit cyklizaci zahrnují například trialkoxymethan s 1 až 4 atomy uhlíku, například triethoxymethan a trimethoxymethan. Cyklizace se obvykle provádí v přítomnosti katalytického množství bezvodé kyseliny, jako je kyselina sulfonová, například kyselina p-toluensulfonová a v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla, jako je například halogenované rozpouštědlo, jako je methylenchlorid, trichlormethan nebo chlorid uhličitý, etheru, jako je diethylether nebo tetrahydrofuran nebo aromatického uhlovodíkového rozpouštědla, jako je toluen. Cyklizace se obvykle provádí při teplotě v rozsahu 10 až 100 °C, výhodně v rozsahu 20 až 50 °C.

- Sloučeniny obecného vzorce XIV a její soli, které tvoří další rys předkládaného vynálezu se mohou například připravit redukcí nitroskupiny ve sloučenině obecného vzorce XV

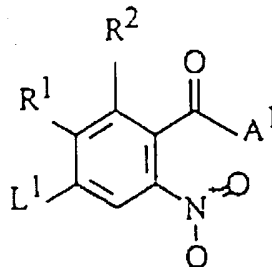


(XV)

- (kde R^1 , R^2 , R^4 , X^1 a A^1 mají význam uvedený shora) za vzniku sloučeniny obecného vzorce XIV, jak je definována shora. Redukce nitroskupiny se obvykle může provést jakýmkoliv způsobem známým pro takovou přeměnu. Redukce se může provést například hydrogenací roztoku nitrosloučeniny v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla jak je definováno shora v přítomnosti kovu schopného katalyzovat hydrogenační reakce, jako je palladium nebo platina. Jako další redukční činidla se mohou například použít aktivovaný kov, jako je aktivované železo (připraveno například promytím železného prášku se zředěným roztokem kyseliny, jako je

kyselina chlorovodíková). Například redukce se může provést zahříváním nitrosloučeniny a aktivovaného kovu přítomnosti rozpouštědla nebo ředidla, jako je směs vody a alkoholu, například methanolu nebo ethanolu na teplotu například 50 až 150 °C, obvykle při teplotě 70 °C.

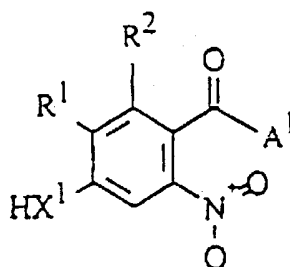
- 5 Sloučeniny obecného vzorce XV a jejich soli, které tvoří další rys předkládaného vynálezu se mohou například připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XVI



(XVI)

- 10 (kde R¹, R², L¹ a A¹ mají význam uvedený shora) se sloučeninou obecného vzorce IX jak je definována shora za vzniku sloučeniny obecného vzorce XV. Reakce sloučenin obecného vzorce XVI a IX se obvykle provádí při podmínkách, jak je uvedeno v postupu (d) shora.

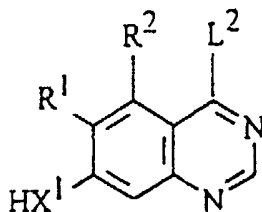
Sloučeniny obecného vzorce XV a jejich soli se mohou například také připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XVII



(XVII)

- 15 (kde R¹, R², X¹ a A¹ mají význam uvedený shora s tím, že X¹ neznamená -CH₂-) se sloučeninou obecného vzorce VII jak je definována shora a získá se sloučenina obecného vzorce XV jak je definována shora. Reakce sloučenin obecného vzorce XVII a VII se obvykle provede při podmínkách, jak je uvedeno pro postup (c) shora.

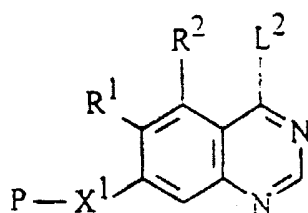
- 20 Sloučeniny obecného vzorce III a jejich soli se také mohou připravit například reakcí sloučeniny obecného vzorce XVIII



(XVIII)

(kde R^1 , R^2 a X^1 mají význam uvedený shora s tím, že X^1 neznámá $-\text{CH}_2-$ a L^2 znamená odštěpitelnou chránicí část) se sloučeninou obecného vzorce VII jak je definováno shora, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, kde L^1 je představováno L^2 .

- 5 Ve sloučenině XVII, která se obvykle použije znamená L^2 fenoxyskupinu, která může, je-li to žádoucí, nést až 5 substituentů, výhodně až 2 substituenty, vybrané z halogenu, nitroskupiny a kyanoskupiny. Reakce se může obvykle provést za stejných podmínek jak je popsáno v postupu (c) shora.
- 10 Sloučenina obecného vzorce XVIII a jejich soli jak je definováno shora se mohou například připravit odstraněním chránicí skupiny u sloučeniny obecného vzorce XIX

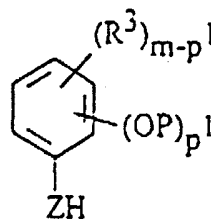


(XIX)

- (kde R^1 , R^2 , P , X^1 a L^2 mají význam definovaný shora, s tím, že X^1 neznámá $-\text{CH}_2-$). Odstranění chránicí skupiny se může provést způsoby známými v literatuře, například když P znamená benzylovou skupinu, odstranění se může provést hydrogenolýzou nebo působením kyseliny trifluoroctové.
- 15

- Jedna sloučenina obecného vzorce III může být, je-li to žádoucí, převedena na druhou sloučeninu obecného vzorce III, kde část L^1 je jiná. Tak například sloučenina obecného vzorce III, kde L^1 je jiná skupina než halogen, například případně substituovaná fenoxyskupina může být převedena na sloučeninu obecného vzorce III, kde L^1 znamená halogen hydrolyzou sloučeniny obecného vzorce III (kde L^1 je jiná skupina než halogen) za vzniku sloučeniny obecného vzorce XII jak je definována shora a potom zavedením halogenidu do sloučeniny obecného vzorce XII, získané jak je definováno shora a získá se sloučenina obecného vzorce III, kde L^1 znamená halogen.
- 20

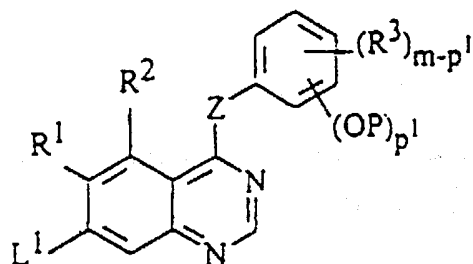
- (ii) Sloučeniny obecného vzorce V a jejich soli tvoří další rys předkládaného vynálezu a mohou se například připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce III jak je definována shora se sloučeninou obecného vzorce XX
- 25



(XX)

- (kde R^3 , m , p^1 , P a Z mají význam jak je definováno shora). Reakce se může například provést jak je popsáno pro postup (a) shora.
- 30

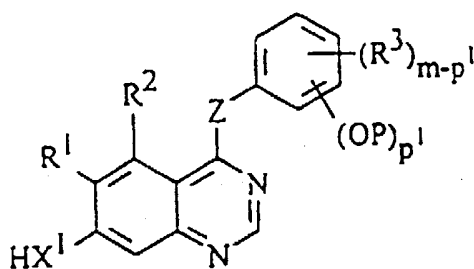
Sloučeniny obecného vzorce V a jejich soli se mohou také připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XXI



(XXI)

- 5 (kde R^1 , R^2 , L^1 , Z , R^3 , m , p^1 a P mají význam definovaný shora) se sloučeninou obecného vzorce IX jak je definována shora. Reakce se může například provést jak je popsáno pro postup (d) shora.

Sloučeniny obecného vzorce V a jejich soli se mohou také připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XXII

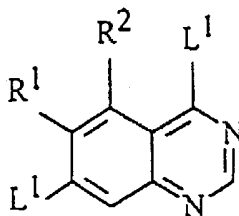


(XXII)

10

(kde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , Z , P , p^1 a m mají význam definovaný shora s tím, že X^1 neznamená $-CH_2-$ se sloučeninou obecného vzorce VII jak je definována shora. Reakce se může například provést jak je popsáno pro postup (c) shora.

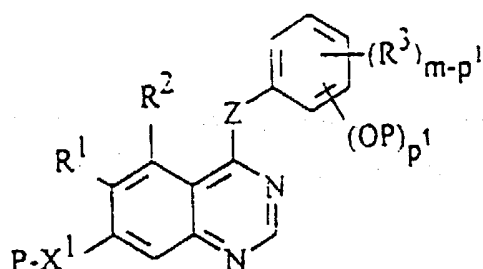
- 15 Sloučeniny obecného vzorce XXI a jejich soli se mohou například připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XXIII



(XXIII)

- 20 (kde R^1 , R^2 a L^1 mají význam definovaný shora a L^1 ve 4- a 7- poloze může být stejné nebo různé) se sloučeninou obecného vzorce XX jak je definována shora. Reakce se může provést například postupem jak je popsáno v (a) shora.

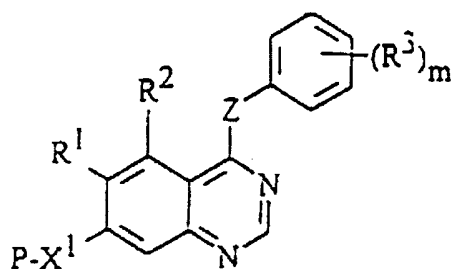
Sloučeniny obecného vzorce XXII a jejich soli se mohou připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XIX a XX jak jsou definovány shora při podmínkách popsanych v (a) shora a získá se sloučenina obecného vzorce XXIV



(XXIV)

- 5 (kde R^1 , R^2 , R^3 , P , Z , X^1 , p^1 a m mají význam definovaný shora s tím, že X^1 neznámá $-CH_2-$) a potom odstraněním chránicí skupiny u sloučeniny obecného vzorce XXIV, například jak je popsáno v (i) shora.

- 10 (iii) Sloučeniny obecného vzorce VI jak jsou definovány shora a jejich soli se mohou připravit odstraněním chránicí skupiny u sloučeniny obecného vzorce XXV



(XXV)

(kde R^1 , R^2 , R^3 , P , Z , X^1 a m mají význam definovaný shora) postupem například jak je popsáno v (i) shora.

- 15 Sloučeniny obecného vzorce XXV a jejich soli se mohou připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XIX a IV jak jsou definovány shora při podmínkách popsanych v (a) shora a získá se sloučenina obecného vzorce XXV nebo její sůl.

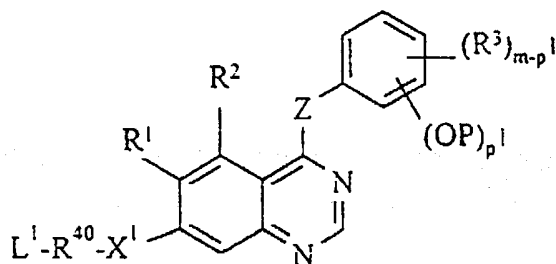
- 20 (iv) Sloučeniny obecného vzorce VII a jejich soli jak jsou definovány shora se mohou připravit reakcí sloučenin obecného vzorce XXIII a IV jak jsou definovány shora, přičemž reakce se může provést například postupem popsáním v (a) shora.

- 25 (v) Sloučeniny obecného vzorce X jak jsou definovány shora a jejich soli se mohou například připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VI jak je definována shora se sloučeninou obecného vzorce XXVI



- 30 (kde L^1 a R^{40} mají význam uvedený shora) a získá se sloučenina obecného vzorce X. Reakce se může provést například postupem popsáním v (c) shora.

Sloučeniny obecného vzorce X a jejich soli se mohou také připravit například odstraněním chránicí skupiny u sloučeniny obecného vzorce XXVII



(XXVII)

(kde L^1 , R^{40} , X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , Z , P , m a p^1 mají význam definovaný shora) postupem například jak je popsáno v (b) shora.

Sloučeniny obecného vzorce XXVII a jejich soli se mohou připravit například reakcí sloučenin obecného vzorce XXII a XXVI jak jsou definovány shora, při podmínkách popsaných v (c) shora.

Jestliže je třeba připravit farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny obecného vzorce I, může se tato sůl získat například reakcí uvedené sloučeniny s kyselinou, za použití běžných postupů, přičemž kyselina má farmaceuticky použitelný aniont.

Řada meziproduktů definovaných v předkládané přihlášce je nová, například meziprodukty obecných vzorců III, V, XIV a tyto meziprodukty jsou dalším rysem předkládaného vynálezu.

Meziprodukty obecných vzorců VIII, X, XXI, XXII, XXIV, XXV a XXVII jsou rovněž dalším rysem předkládaného vynálezu.

Identifikace sloučenin, které silně inhibují účinnost tyrosin kinázy spojenou s VEGF receptory, jako je Flt a/nebo KDR a které inhibují angiogenezi a/nebo zvýšenou vaskulární permeabilitu je žádoucí a je předmětem předkládaného vynálezu. Tyto vlastnosti mohou být stanoveny například za použití jedné nebo více procedur, uvedených dále:

a) In vitro test inhibice receptoru tyrosin kinázy

Tato zkouška stanovuje schopnost testované sloučeniny inhibovat účinnost tyrosin kinázy. Cytoplazmatické domény DNA kódující VEGF nebo EGF receptory mohou být získat totální genovou syntézou (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19–25, 1987) nebo klonováním. Tyto domény pak mohou být vyjádřeny vhodným systémem k získání polypeptidu s účinností tyrosin kinázy. Například cytoplazmatické domény receptoru VEGF a EGF, které byly získány expresí rekombinantního proteinu v buňkách hmyzu, projevují vnitřní účinnost receptoru tyrosin kinázy. V případě VEGF receptoru Flt (genová banka, přírůstkové číslo X51602), 1,7 kb DNA fragment kódující většinu cytoplazmatické domény, začínající s methioninem 783 a zahrnující terminační kodon, jak popsali Shibuya a kol. (Oncogene, 1990, 5: 519–524), byl izolován z cDNA a klonován do baculovirového transplacementního vektoru, například pAcYM1 (viz The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King a R. D. Possee, Chapman a Hall, 1992) nebo pAc360 nebo pBlueBacHis (dostupné od Invitrogen Corporation). Tato rekombinantní konstrukce byla transfektována do buněk hmyzu (například Spodoptera frugiperda 21 (Sf21) virovou DNA (například Pharmingen BaculoGold) k přípravě rekombinantního baculoviru (podrobnosti a metody pro uspořádání molekul rekombinantní DNA a příprava a použití

rekombinantního baciloviru mohou být nalezeny ve standardních testech, například Sambrook a kol, 1989, Molecular cloning – A Laboratory Manual, 2. vydání, Cold Spring Harbour Laboratory Press and O'Reilly a kol., 1992, Bacilovirus Expression Vectors – A Laboratory Manual, W. H. Freeman a Co, New York). Další tyrosin kinázy pro použití ve zkouškách, cytoplazmatické fragmenty vycházející z methioninu 806 (KDR, Genová banka, přírůstkové číslo L04947) a methioninu 668 (receptor EGF, Genová banka, přírůstkové číslo X00588), mohou být klonovány a vyjádřeny podobným způsobem.

Pro vyjádření účinnosti cFtl tyrosin kinázy, byly buňky Sf21 infikovány nezamořeným rekombinantním virem při násobnosti infekce 3 a byly sklizeny po 48 hodinách. Sklizené buňky byly promyty ledovým fosfátovým pufrovým fyziologickým roztokem (PBS) (10 mM fosforečnan vápenatý pH 7,4, 138 mM chlorid sodný, 2,7 mM chlorid draselný) a potom byly znovu suspendovány v ledem chlazeném HNTG/PMSF (20 mM Hepes pH 7,5, 150 mM chlorid sodný, 10 % objem/objem glycerol, 1 % objem/objem Triton X100, 1,5 mM chlorid hořečnatý, 1 mM ethylenglykolbis (βaminoethylether) N,N,N',N'-tetraoctová kyselina (EGTA), 1 mM PMSF (fenylmethylsulfonylfluorid); PMSF se přidá těsně před použitím z čerstvě připraveného 100 mM roztoku v methanolu) za použití 1 ml HNTG/PMFS na 10 milionů buněk. Suspenze se odstředí 10 minut při 13 000 otáčkách/min. při teplotě 4 °C, supernatant (enzymová surovina) se odstraní a uchová se v podílech při teplotě -70 °C. Každá nová dávka enzymové suroviny se titruje ve zkoušce zředěním ředidlem enzymu (100 mM Hepes pH 7,4, 0,2 mM orthovanadičnan sodný, 0,1 % objem/objem Triton X100, 0,2 mM dithioeritol). Pro typickou dávku se enzymová surovina zředí 1:2000 ředidlem enzymu a 50 μl zředěného enzymu se použije pro každou zkušební jamku.

Zásobní roztok substrátu se připraví ze statistického kopolymeru obsahující tyrosin, například Poly (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899) skladovaný jako 1 mg/ml zásobní roztok v PBS při -20 °C a zředěný 1:500 s PBS pro plošné povlékání.

Jeden den před zkouškou se 100 μl zředěného substrátového roztoku disperguje do všech jamek zkušebních ploten (Nunc maxisorp 96-well immunoplates), které se utěsní a nechají se přes noc při 4 °C.

V den kdy se provádí zkouška se substrátový roztok odstraní a jamky ve kterých se provádí zkouška se promyjí jednou PBST (PBS obsahující 0,05 % objem/objem Tween 20) a jednou 50 mM Hepes pH 7,4.

Sloučeniny se zředí 10% dimethylsulfoxidem (DMSO) a 25 μl zředěné sloučeniny se převede do jamek v promytých zkušebních plotnách. „Totální“ kontrolní jamky obsahují 10% DMSO místo sloučeniny. Do všech zkušebních jamek, kromě „prázdné“ kontroly, která obsahuje chlorid manganatý bez ATP se přidá 25 μl 40 mM chloridu manganatého obsahujícího 8 μM adenosin-5'-trifosfátu (ATP). K zahájení reakcí se přidá do každé jamky 50 μl čerstvě zředěného enzymu a plotny se inkubují při teplotě místnosti po dobu 20 minut. Kapalina se odstraní a jamky se promyjí dvakrát PBST. Potom se přidá do každé jamky 100 μl myši IgG antifosfotyrosinové protilátky (Upstate Biotechnology Inc. produkt 05-321) zředěné v poměru 1:6000 s PBST obsahující 0,5 % hmotn./objem hovězího sérového albuminu (BSA) a plotny se inkubují 1 hodiny při teplotě místnosti před odstraněním kapaliny a promytím jamek dvakrát s PBST. Přidá se 100 μl křenové peroxidázy (Amersham produkt NXA 931), zředěné v poměru 1:500 s PBST obsahující 0,5 % hmotn./objem BSA a plotny se inkubují po dobu 1 hodinu při teplotě místnosti před odstraněním kapaliny a promytím jamek dvakrát s PBST. Potom se přidá do každé jamky 100 mikrolitrů roztoku 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonové kyseliny) (ABTS) čerstvě připraveného použitím 50 mg ABTS tablet (Boehringer 1204 521) v 50 ml čerstvě připraveného 50 mM fosfát-citrátového pufru pH 5,0 + 0,03 % perborátu sodného (připraveného z 1 dílu fosfátového citrátového pufru s perborátem sodným (PCSB) ve formě kapslí (Sigma P4922) na 100 ml destilované vody. Plotny se potom inkubují po dobu 20 až 60 minut při

teplotě místnosti dokud hodnota optické hustoty „totálních“ kontrolních jamek, měřená při 405 nm použitím spektrofotometru nedosáhne hodnoty 1,0. „Prázdné“ (bez ATP) a „totální“ (bez sloučeniny) kontrolní jamky se použijí ke stanovení rozsahu testovaných sloučeniny, které vykazují 50% inhibici účinnosti enzymu.

5

(b) In vitro HUVEC proliferační zkouška

Tato zkouška stanovuje schopnost testované sloučeniny inhibovat růstovým faktorem stimulovanou proliferaci endotheliálních buněk lidských umbilikálních vén (HUVEC).

10

Buňky HUVEC se izolují v MCDB 131 (Gibco BRL) + 7,5 % objem/objem fetálního telecího séra (FCS) a očkují se mimo (při průchodu 2 až 8) v MCDB 131 + 2 % objem/objem FCS + 3 µg/ml heparinu + 1 µg hydrokortisonu, při koncentraci 1000 buněk/jamku v 96 jamkách. Po minimálně 4 hodinách se dávkuje vhodným růstovým faktorem (tj. VEGF 3 ng/ml, EGF 3 ng/ml nebo b-FGF 0,3 ng/ml) a sloučeninou. Kultury se potom inkubují po dobu 4 dnů při 15 teplotě 37 °C s 7,5% oxidem uhličitým. Za 4 dny se kultury pulsuje 1 µCi/jamku tritiovým thymidinem (Amersham produkt TRA 61) a inkubují se po dobu 4 hodin. Buňky se seberou za použití zařízení pro sebrání plotny s 96 jamkami (Tomtek) a potom se zkoušejí na začlenění tritia s plotnovým čítačem Beta. Začlenění radioaktivity do buněk, vyjádřené jako cpm se použije 20 k měření inhibice růstovým faktorem stimulované proliferace buněk sloučeninou.

(c) Zkouška in vivo otoku dělohy krysy

Tento test stanovuje kapacitu sloučenin ke snížení akutního zvýšení hmotnosti dělohy u krys, ke 25 kterému dochází 4 až 6 hodin po stimulaci estrogenem. Toto počáteční zvýšení hmotnosti dělohy je dlouho známé v důsledku otoku způsobeného zvýšenou permeabilitou vaskulatury dělohy a nedávno (Cullinan-Bove a Koss, Endocrinology, 1993, 133: 829–837) demonstrovali těsnou časovou závislost se zvýšenou expresí zvýšenou expresí VEGF mRNA v děloze. Zjistili jsme, že předchozí léčba krys neutralizační monoklonální protilátkou vůči VEGF podstatně snižuje akutní 30 zvýšení hmotnosti dělohy, což dokazuje že zvýšení hmotnosti je podstatně vyvoláno VEGF.

Skupiny 20 až 22 dnů starých krys byly ošetřeny jednou subkutánní dávkou estradiol benzoátu (2,5 µg/krysu) v rozpouštědle nebo pouze rozpouštědlem. Krysu ošetřené pouze rozpouštědlem 35 sloužily jako nestimulovaná kontrola. Testované sloučeniny byly podávány v různou dobu před podáním estradiol benzoátu. 5 hodin po podání estradiol benzoátu byly krysy usmrčeny a jejich děloha byla rozřezána a zvážena. Zvýšení hmotnosti dělohy ve skupinách léčených testovanou sloučeninou a estradiol benzoátem a estradiol benzoátem samotným bylo porovnáno za použití testu Student T. Inhibice účinku estradiol benzoátu byla považována za dostatečnou při $p < 0,05$.

40 Podle dalšího aspektu se vynález týká farmaceutického prostředku, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I jak je definováno shora nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, společně s farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou nebo nosičem.

Prostředek může být ve formě vhodné pro perorální podání, například jako tablety nebo kapsle, 45 ve formě pro parenterální podání injekcí (včetně intravenózního, subkutánního, intramuskulárního, intravaskulárního nebo infuzního podání), například ve formě sterilního roztoku nebo sterilní suspenze nebo emulze, ve formě vhodné pro topické podání, například ve formě masti nebo krému, nebo ve formě vhodné pro rektální podání, například ve formě čípků. Obecně, shora uvedené prostředky se mohou připravit konvenčním způsobem, za použití konvenčních pomocných 50 látek.

Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou výhodně v jednotkové dávkové formě. Sloučenina se bude normálně podávat teplokrevnému živočichovi v jednotkové dávce s 5 až 5000 mg/m² 55 povrchové plochy teplokrevného živočicha, tj. přibližně 0,1 až 100 mg/kg. Jednotková dávka v rozsahu například 1 až 100 mg/kg, výhodně 1 až 50 mg/kg je normální terapeuticky účinná

dávka. Jednotková dávková forma, jako je tableta nebo kapsle bude obvykle obsahovat například 1 až 250 mg aktivní složky.

5 Předmětem vynálezu je rovněž sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky použitelná sůl jak je definováno shora, pro použití při způsobu léčení lidského nebo zvířecího těla terapií.

Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu inhibují účinnost VEGF receptoru tyrosin kinázy a jsou proto zajímavé pro své antiangiogenní účinky a/nebo pro svojí schopnost snižovat vaskulární permeabilitu.

10 Dalším aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky použitelná sůl, pro použití jako léčiva, konvenčně sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky použitelná sůl pro použití jako léčiva pro vyvolání účinku snižujícího antiangiogenní a/nebo vaskulární permeabilitu u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

15 Tak podle dalšího aspektu se vynález týká použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky použitelné soli pro přípravu léčiva pro použití k vyvolání účinku snižujícího antiangiogenní a/nebo vaskulární permeability u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

20 Podle dalšího aspektu se vynález týká způsobu vyvolání účinku snižujícího antiangiogenní a/nebo vaskulární permeability u teplokrevných živočichů, jako je člověk, v případě potřeby takového ošetření, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jak je definováno shora.

25 Jak bylo uvedeno shora, velikost dávky nutné pro terapeutické nebo profylaktické ošetření určité nemoci je nutně proměnlivá a závislí na hostiteli, který má být léčen, na způsobu podání a na vážnosti onemocnění, které má být léčeno. Výhodná denní dávka je v rozsahu 1 až 50 mg/kg. Nicméně, denní dávka bude závislá na hostiteli který má být léčen, zejména na způsobu podání a vážnosti nemoci, která má být léčena. Optimální dávku stanoví lékař ošetřující pacienta.

30 Léčba snížení antiangiogenní a/nebo vaskulární permeability, jak je definována shora, se může aplikovat jako jediná terapie nebo se kromě sloučenin podle vynálezu může použít navíc jedna nebo více jiných substancí a/nebo léčení. Takovéto spojení ošetření se může provést dávkováním jednotlivých složek, které se podávají současně, postupně nebo odděleně. V lékařské onkologii je 35 normální praxe použít kombinace různých forem léčby při léčbě pacientů nemocných rakovinou. V lékařské onkologii ostatní způsoby takového spojení ošetření spočívají v přidání k léčbě snížení antiangiogenní a/nebo vaskulární permeability definované shora mohou být: chirurgie, radioterapie nebo chemoterapie. Chemoterapie může zahrnovat tři hlavní kategorie terapeutických činidel:

40 (i) jiná antiangiogenní činidla, která působí jinými mechanismy než ty, které byly definovány shora (například linomid, inhibitory integrinové $\alpha v \beta 3$ funkce, angiostatin, razoxin, thalidomid);

(ii) cytostatická činidla, jako antiestrogeny (například tamoxifen, toremifen, raloxifen, drol-oxifen, jodoxifen), progesterony (například megestrol acetát), inhibitory aromatázy (například 45 anastrozol, letrozol, vorazol, exemestan), antiprogesterony, antiandrogeny (například flutamid, nilutamid, bicalutamid, cyproteron acetát), agonisty a antagonisty LHRH (například goserelin acetát, luprolid), inhibitory testosteron 5α -dihydroreduktázy (například finasterid) antizáchvatová činidla (například inhibitory metalloproteinázy, jako marimstat a inhibitory funkce urokiná- 50 zového plazminogenového aktivátorového receptoru a inhibitory funkce růstového faktoru (jako jsou růstové faktory, například EGF, FGF, od destiček odvozeného růstového faktoru a hepatocytového růstového faktoru a takové inhibitory zahrnují protilátky růstového faktoru, protilátky receptoru růstového faktoru, inhibitory tyrosin kináz a inhibitory serinových nebo threoninových kináz);

55

a

- (iii) antiproliferační/antineoplastická léčiva a jejich kombinace jak se používají v lékařské onkologii, takové jako antimetabolity (například antifolianty, jako methotrexat, fluorpyrimidiny, jako 5-fluoruracilové, purinové a adenosinové analogy, cytosin arabinosid); protinádorová antibiotika (například antracykliny, jako doxorubicin, daunomycin, epirubicin a idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, mithramycin); deriváty platiny (například cisplatin, carboplatin); alkylační činidla (například mechlorethamin, melphalan, chlorambucil, busulfan, cyklofosfamid, ifosamid, nitrosomočovina, thiotepa); antimitotická činidla (například vinkové alkaloidy a taxoidy, jako taxol, taxoter); inhibitory topoisomerázy (například epipodophyllotoxiny, jako etoposid a teniposid, amsacrin, topotecan).

Jak bylo uvedeno shora, sloučeniny podle vynálezu jsou zajímavé vzhledem k jejich účinkům snížení antiangiogenní a/nebo vaskulární permeability. Očekává se, že takovéto sloučeniny budou užitečné v širokém rozmezí nemocí, včetně rakoviny, psoriázy, revmatické artritidy, Kaposiova sarkomu, hemangiomu, akutních a chronických nefropatií, atheromu, arteriální restenózy, autoimunních nemocí, akutních zánětů a očních nemocí s retinální cévní proliferací. Zejména sloučeniny podle vynálezu snižují výhodně růst primárních a opakujících se nádorů, například tlustého střeva, prsu, prostaty, plic a kůže. Sloučeniny podle vynálezu obzvlášť inhibují růst takových primárních a opakujících se nádorů, zejména nádorů, které jsou spojené s VEGF, zejména těch nádorů, které jsou podstatně závislé na VEGF pro svůj růst a rozšířenost, včetně například určitých nádorů tlustého střeva, prsu, prostaty, plic, vulvy a kůže.

Dále, sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné soli jsou vedle svého terapeutického použití také užitečné jako farmakologický nástroj pro vývoj a standardizaci in vivo a in vitro testů pro hodnocení účinků inhibitorů VEGF receptorové tyrosinkinázy u laboratorních zvířat, jako jsou kočky, psy, králíci, opice, krysy a myši, jako část výzkumu nových terapeutických činidel.

Je třeba vzít v úvahu, že termín „ether“, pokud se používá kdekoliv popisu, znamená diethylether.

Předložený vynález je dále blíže objasněn v následujících příkladech, které jej naprosto neomezuji a kde, pokud není uvedeno jinak:

- (i) odpařování se provádí na vakuové rotační odparce a zpracování se provádí po odstranění zbylých pevných látek, jako jsou sušící činidla, filtrace;
- (ii) pracovní postupy se provádějí při teplotě místnosti, to je v rozmezí 18 až 25 °C, a v atmosféře inertního plynu, jako je argon;
- (iii) sloupcová chromatografie (mžikovým postupem) a střednětlaká kapalinová chromatografie (MPLC) se provádí na silikagelu Merck (9385) nebo Merck Lichroprep RP – 18 (9303) silikagelu s reverzní fází dostupných od firmy E. Merck, Darmstadt, Německo;
- (iv) výtěžky jsou uváděny pouze pro ilustraci a nejsou tedy nutně maximálně dosažitelnými;
- (v) teploty tání jsou nekorigovány a byly stanoveny za použití automatického bodotávku Mettler SP 62, olejové lázně nebo Kofflerova přístroje;
- (vi) struktury konečných produktů obecného vzorce I byly potvrzeny nukleární (obvykle protonovou) magnetickou rezonancí (NMR) a hmotnostní spektrometrií, hodnoty chemického posunu protonové magnetické rezonance byly měřeny v delta stupnici a multiplicita píků je uváděna následujícím postupem: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet, š = široký, q = kvartet;

(vii) meziprodukty nebyly obvykle plně charakterizovány a čistota byla stanovena chromatografií v tenké vrstvě (TLC), vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC), infračervenými spektry (IR) nebo NMR analýzou;

5 (viii) jsou používány následující zkratky:

DMF = N,N-dimethylformamid
 DMSO = dimethylsulfoxid
 DMA = N,N-dimethylacetamid
 10 TFA = trifluoroctová kyselina.

Příklady provedení vynálezu

15

Příklad 1

Izopropanolový roztok chlorovodíku (0,1 ml 5M roztoku) se přidá k roztoku 4-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu (202 mg, 0,9 mmol) a 4-brom-2-fluor-5-hydroxyanilinu (jak je popsáno
 20 v EP 0 061 741 A2) (206 mg, 1 mmol) v butanolu (8 ml). Směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 45 minut a potom se nechá ochladit. Vysrážený produkt se sebere filtrací, promyje se 2-butanolem a potom etherem a suší se ve vakuu a získá se hydrát hydrochloridu 4-(4-brom-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolinu (340 mg, 87 %) jako bílá pevná látka.

25 teplota tání 265 až 270 °C

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 4,0 (2s, 6H), 7,13 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 11,3 (s, 1H)

30 MS – ESI: 394 až 396 [MH]⁺

Elementární analýza:

C₁₆H₁₃BrFN₃O₃·1HCl·1,05H₂O

35

Nalezeno:	C 43,42 %	H 3,68 %	N 9,33 %
Vypočteno:	C 42,75 %	H 3,61 %	N 9,35 %

Výchozí materiál se připraví následujícím postupem:

40

Směs 4,5-dimethoxyantranilové kyseliny (19,7 g) a formamidu (10 ml) se míchá a zahřívá na teplotu 190 °C po dobu 5 hodin. Směs se nechá ochladit na přibližně 80 °C a přidá se voda (50 ml). Směs se nechá stát při okolní teplotě po dobu 3 hodin. Sraženina se izoluje, promyje se vodou a sušením se získá 6,7-dimethoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on (3,65 g).

45

Směs části (2,06 g) takto získaného materiálu, thionylchloridu (20 ml) a DMF (1 kapka) se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Směs se odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se promyje vodou, suší se (MgSO₄) a odpaří se. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití postupně polárnějších směsí methylenchloridu a ethylacetátu jako elučního činidla a získá se 4-chlor-6,7-dimethoxychinazolin (0,6 g, 27 %).

50

Příklad 2

Pevný hydroxid sodný (71 mg, 1,2 mmol) a potom 4-chlor-6,7-dimethoxychinazolin (0,25 g, 1,1 mmol), (připravený jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 1) se přidají k roztavenému 2,4-dihydroxytoluenu (0,6 g, 4,8 mmol) při teplotě 140 °C. Směs se míchá při teplotě 140 °C po dobu 15 minut a potom se ochladí. Směs se zředí vodou a okyselí se na pH 4 a potom se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solankou, suší se (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Surový produkt se prvně čistí mžikovou chromatografií eluováním směsí petroletheru a ethylacetátu v poměru 1:9 a potom absorpční HPLC eluováním směsí trichlormethanu a acetonitrilu v poměru 85:15 a získá se 6,7-dimethoxy-4-(3-hydroxy-4-methylfenoxy)chinazolin (116 mg, 34 %).

teplota tání 213 až 216 °C

¹H NMR spektrum: (CDCl₃) 2,22 (s, 3H), 4,05 (s, 6H), 6,6 (s, 1H), 6,69 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,35 (š s, 1H), 8,65 (s, 1H)

MS – ESI: 313 [313]

Elementární analýza:

C₁₇H₁₆N₂O₄

Nalezeno:	C 65,36 %	H 5,53 %	N 8,92 %
Vypočteno:	C 65,38 %	H 5,16 %	N 8,97 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

Bromid boritý (3,1 ml, 3,2 mmol) se přidá k roztoku 2,4-dimethoxytoluenu (1 g, 6,5 mmol) v pentanu (10 ml) při teplotě -70 °C. Reakční směs se nechá ohřát na okolní teplotu a směs se míchá další 2 hodiny. Potom se přidá ledová voda a ethylacetát a vodná vrstva se alkalizuje na pH 9,5 pomocí 2M hydroxidu sodného. Směs se míchá 10 minut. Směs se míchá 10 minut, organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojený organický extrakt se promyje solankou, suší se (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 9:1 a získá se 2,4-dihydroxytoluen (759 mg, 94 %) jako bílá pevná látka.

Příklad 3

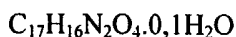
Jako část postupu popsaném v příkladu 2 se druhá sloučenina extrahuje během absorpční HPLC eluováním směsí trichlormethanu a acetonitrilu v poměru 75:25 a získá se 6,7-dimethoxy-4-(5-hydroxy-2-methylfenoxy)chinazolin (123 mg, 36 %).

teplota tání 231 až 239 °C

¹H NMR spektrum (CDCl₃) 2,1 (s, 3H), 4,05 (s, 6H), 6,6 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,65 (s, 1H)

MS – ESI: 313 [MH]⁺

Elementární analýza:



5	Nalezeno:	C 65,05 %	H 5,68 %	N 8,6 %
	Vypočteno:	C 65,00 %	H 5,20 %	N 8,92 %

Příklad 4

10

Směs 4-(4-chlor-2-fluorfenoxy)-7-hydroxy-6-methoxychinazolinu (160 mg, 0,5 mmol), 2-bromethylmethyletheru (83 mg, 0,6 mmol) a uhlíčitanu draselného (207 mg, 1,5 mmol) v DMF (3 ml) se zahřívá na teplotu 180 °C po dobu 45 minut. Reakční směs se nechá ochladit, zředí se vodou a okyslí se na pH 3,5. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem a organický extrakt se promyje vodou a solankou a suší se (MgSO_4) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí mřížkovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a etheru v poměru 7:3 a získá se 4-(4-chlor-2-fluorfenoxy)-7-(2-methoxyethoxy)-6-methoxychinazolin (138 mg, 68 %).

15

teplota tání 167 až 168 °C

20

^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 3,76 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,34 (t, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,56 (s, 1H)

MS – ESI: 379 $[\text{MH}]^+$

25

Elementární analýza:



30	Nalezeno:	C 57,03 %	H 4,53 %	N 7,41 %
	Vypočteno:	C 56,81 %	H 4,29 %	N 7,36 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

Směs 2-amino-4-benzyloxy-5-methoxybenzamidů (J. Med. Chem. 1977, díl 20, 146 až 149, 10 g, 0,04 mol) a Goldova činidla (7,4 g, 0,05 mmol) v dioxanu (100 ml) se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. K reakční směsi se přidá octan sodný (3,02 g, 0,037 mol) a kyselina octová (1,65 ml, 0,029 mol) a směs se zahřívá další 3 hodiny. Směs se odpaří, ke zbytku se přidá voda, pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou a suší. Rekrystalizací z kyseliny octové se získá 7-benzyloxy-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on (8,7 g, 84 %).

40

Směs 7-benzyloxy-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (2,82 g, 0,01 mol), thionylchloridu (40 ml) a DMF (0,28 ml) se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Směs se odpaří a azeotropicky se destiluje s toluenem a získá se hydrochlorid 7-benzyloxy-4-chlor-6-methoxychinazolinu (3,45 g).

45

4-Chlor-2-fluorfenol (264 mg, 1,8 mmol) se přidá k roztoku hydrochloridu 7-benzyloxy-4-chlor-6-methoxychinazolinu (506 mg, 1,5 mmol) v pyridinu (8 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 45 minut. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje 0,1M HCl, vodou a solankou, suší se (MgSO_4) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Pevná látka se roztře s petroletherem a surový produkt se sebere filtrací a čistí se mřížkovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a etheru v poměru 9:1 a získá se 7-benzyloxy-4-(4-chlor-2-fluorfenyl)-6-methoxychinazolin (474 mg, 77 %) jako krémová pevná látka.

55

teplota tání 179 až 180 °C

^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 3,99 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,35 – 7,5 (m, 4H), 7,55 – 7,65 (m, 5H), 7,72 (d, 1H), 8,6 (s, 1H)

5

MS – ESI: 411 $[\text{MH}]^+$

Elementární analýza:

10 $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_3 \cdot 0,06\text{H}_2\text{O} \cdot 0,05\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Nalezeno: C 63,8 % H 4,7 % N 6,78 %

Vypočteno: C 63,64 % H 3,93 % N 6,73 %

15 Roztok 7-benzyloxy-4-(4-chlor-2-fluorfenoxy)-6-methoxychinazolinu (451 mg, 1,1 mmol) v TFA (4,5 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Směs se zředí toluenem a těkavé podíly se odstraní odpařením. Zbytek se rozetře s methylenchloridem, sebere se filtrací, promyje se etherem a suší se ve vakuu a získá se 4-(4-chlor-2-fluorfenoxy)-7-hydroxy-6-methoxychinazolin (320 mg, 90 %).

20

^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 4,0 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H)

MS – ESI: 321 $[\text{MH}]^+$

25

Příklad 5

30 4-Chlor-6,7-dimethoxychinazolin (200 mg, 0,89 mmol) (přípraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 1) se přidá k roztoku 3-hydroxybenzenthiole (168 mg, 1,3 mmol) a N,N-di-izopropylethylaminu (23 μl , 1,3 mmol) v DMF (5 ml). Po zahřívání na teplotu 40 °C po dobu 10 minut se reakční směs nechá ochladit, zředí se vodou, okyselí se na pH 3 a směs se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje solankou, suší se (MgSO_4) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se rekrystaluje ze směsi ethanolu a etheru a získá se 6,7-dimethoxy-4-(3-hydroxyfenylthio)chinazolin (259 mg, 93 %) jako bílá pevná látka.

35

teplota tání 221 až 230 °C

40 ^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 4,0 (2s, 6H), 6,9 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,8 (š s, 1H)

MS – ESI: 315 $[\text{MH}]^+$

Elementární analýza:

45

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Nalezeno: C 61,06 % H 4,61 % N 8,95 %

Vypočteno: C 61,13 % H 4,49 % N 8,91 %

50

Výchozí materiál se připraví následovně:

55 Bromid boritý (1,4 ml, 14 mmol) se přidá k roztoku 3-methoxybenzenthiole (1 g, 7,1 mmol) v methylenchloridu (10 ml) při teplotě 0 °C. Směs se nechá ohřát na okolní teplotu a míchá se dalších 60 minut. Reakční směs se zředí ethylacetátem a vodou a alkalizuje se vodným 2M rozto-

kem hydroxidu sodného na pH 9. Směs se potom extrahuje ethylacetátem, spojené extrakty se promyjí solankou, suší se (MgSO_4) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií eluováním směsí petroletheru a ethylacetátu v poměru 8:2 a získá se 3-hydroxybenzothiol (819 mg, 91 %).

^1H NMR spektrum: (CDCl_3) 3,42 (s, 1H), 4,85 (š s, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,1 (t, 1H)

Příklad 6

Koncentrovaný vodný amoniak (5 ml) se přidá k roztoku 4-(5-acetoxy-4-chlor-2-fluoranilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolinu (180 mg, 0,4 mmol) v methanolu (50 ml). Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 3 hodin a potom se zředí vodou. Většina methanolu se odstraní odpařením a vzniklá sraženina se sebere filtrací, promyje se vodou a suší se a získá se 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin (73 mg, 45 %).

teplota tání $>250^\circ\text{C}$

^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 3,29 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,40 (s, 1H)

MS – ESI: 394 $[\text{MH}]^+$

Elementární analýza:

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{ClFO}_4 \cdot 1,6 \text{ H}_2\text{O}$

Nalezeno: C 51,1 % H 4,6 % N 9,8 %

Vypočteno: C 51,2 % H 4,8 % N 9,9 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

Směs 4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilinu (2,5 g, 15 mmol) (jak je popsáno v EP 0 061 741 A2) a 7-benzyloxy-4-chlor-6-methoxychinazolinu (4,2 g, 14 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 4 ale se zpracováním vodou) v izopropanolu se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Směs se nechá ochladit a pevný produkt se sebere filtrací, promyje se izopropanolem a suší se a získá se hydrochlorid 7-benzyloxy-4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxychinazolinu (4,8 g, 81 %).

^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 3,98 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,18 – 7,27 (m, 7H), 8,06 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Triethylamin (216 ml, 1,5 mmol) a potom anhydrid kyseliny octové (133 ml, 1,4 mmol) se přidají k míchané suspenzi hydrochloridu 7-benzyloxy-4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxychinazolinu (600 mg, 1,4 mmol) v methylenchloridu (7 ml). Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 3 hodin a nerozpustný materiál se odstraní filtrací. Těkavé podíly se odstraní z filtrátu odpařením a zbytek se čistí mžikovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 100:0 v polaritu 97:3 a získá se 4-(5-acetoxy-4-chlor-2-fluoranilino)-7-benzyloxy-6-methoxychinazolin (340 mg, 52 %) jako pevná látka.

^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 2,34 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,35 – 7,44 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,30 (s, 1H)

MS – ESI: 468 $[\text{MH}]^+$

5 Roztok 4-(5-acetoxy-4-chlor-2-fluoranilino)-7-benzyloxy-6-methoxychinazolinu (250 mg, 0,54 mmol) v methanolu (5 ml), trichlormethanu (5 ml) a DMF (1 ml) se míchá pod vodíkem při 0,098 MPa s 5% palladiem na aktivním uhlí jako katalyzátorem (100 mg) po dobu 4 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací přes infuzórovou hlinku a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje se vodou a solankou a suší se (MgSO_4). Většina rozpouštědla se odstraní odpařením, směs se ochladí a přidá se hexan a získá se pevný produkt, který se sebere filtrací, promyje se směsí hexanu a ethylacetátu a sušením se získá 4-(5-acetoxy-4-chlor-2-fluoranilino)-7-hydroxy-6-methoxychinazolin (170 mg, 45 %).

10 ^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 2,37 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

15 1-1'-(Azodikarbonyl)dipiperidin (413 mg, 1,6 mmol) se přidá po částech při teplotě 0 °C k míchané směsi 4-(5-acetoxy-4-chlor-2-fluoranilino)-7-hydroxy-6-methoxychinazolinu (250 mg, 0,66 mmol), 2-methoxyethanolu (63 ml, 0,8 mmol) a tributylfosfinu (405 ml, 1,6 mmol) v methylenchloridu. Vzniklý roztok se nechá ohřát na okolní teplotu a míchá se po dobu 2 hodin. Vysrážená pevná látka se odstraní filtrací, rozpouštědlo se odstraní z filtrátu odpařením a zbytek se čistí mřížkovou chromatografií eluováním směsí acetonitrilu a methylenchloridu (směs 1:9, až postupně polárnější směs 4:6) a získá se 4-(5-acetoxy-4-chlor-2-fluoranilino)-6-methoxy-7-(2-methoxy)chinazolin (180 mg, 62 %), jako pevná látka.

20 ^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 2,35 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,60 (s, 1H)

25 MS – ESI: 436 $[\text{MH}]^+$

Příklad 7

30 Směs hydrochloridu 4-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu (2,1 g, 8 mmol), (připravena jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 1, ale bez zpracování vodou) a 4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilinu (1,43 g, 8,9 mmol), (jak je popsáno v EP 0 061 741 A1), v izopropanolu (150 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Směs se nechá ochladit, pevný produkt se sebere filtrací, promyje se izopropanolem a sušením se získá hydrochlorid 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolinu (1,45 g, 47 %).

teplota tání >250 °C

40 ^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 4,0 (s, 6H), 7,17 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,80 (s, 1H)

MS – ESI: 350 $[\text{MH}]^+$

45 Elementární analýza:

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{ClFO}_3 \cdot \text{HCl}$

50 Nalezeno: C 49,2 % H 3,7 % N 10,9 %
Vypočteno: C 49,7 % H 3,6 % N 10,9 %

Příklad 8

Směs hydrochloridu 4-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu (2,5 g, 9,6 mmol), (připravena jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 1, ale bez zpracování vodou) a 2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilinu (1,48 g, 10,5 mmol) v izopropanolu (150 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Směs se nechá ochladit, pevný produkt se sebere filtrací, promyje se izopropanolem a suší se a získá se hydrochlorid 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6,7-dimethoxychinazolinu (2,2 g, 71 %).

10 teplota tání >250 °C

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,15 (s, 3H), 3,99 (s, 6H), 6,88 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,66 (s, 1H)

15 Elementární analýza:

$C_{17}H_{16}N_3FO_3 \cdot 1HCl \cdot 0,65C_3H_8O$

Nalezeno:	C 56,3 %	H 5,4 %	N 10,4 %
20 Vypočteno:	C 56,3 %	H 5,5 %	N 10,4 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

25 Methylchlorformiát (6,8 ml, 88 mmol) se přidá v průběhu 30 minut a při teplotě 0 °C k roztoku 4-fluor-2-methylfenolu (10 g, 79 mmol) v 6% vodném hydroxidu sodném. Směs se míchá po dobu 2 hodin a potom se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Ethylacetátový extrakt se promyje vodou (100 ml) a suší se (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 4-fluor-2-methylfenylmethylkarbonát (11,4 g, 78 %) jako olej.

30 ¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,14 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,1 – 7,25 (m, 2H)

35 Směs koncentrované kyseliny dusičné (6 ml) a koncentrované kyseliny sírové (6 ml) se přidá pomalu k roztoku 4-fluor-2-methylfenylmethylkarbonátu (11,34 g, 62 mmol) v koncentrované kyselině sírové (6 ml), tak, aby se teplota reakční směsi se udržovala pod 50 °C. Směs se míchá 2 hodiny a potom se přidá směs ledu a vody a vysrážený produkt se sebere filtrací. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu eluováním postupně polárnější směsí methylenchloridu a hexanu (1:19) a získá se 4-fluor-2-methyl-5-nitrofenol (2,5 g, 22 %) jako pevná látka.

40 ¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆, CD₃CO₂D) 2,31 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,58 (d, 1H)

MS – ESI: 171 [MH]⁺

45 Směs 4-fluor-2-methyl-5-nitrofenolu (2,1 g, 13 mmol), železného prášku (1 g, 18 mmol) a síranu železnatého (1,5 g, 10 mmol) ve vodě (40 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem 4 hodiny. Reakční směs se nechá zchladnout, neutralizuje se 2M vodným hydroxidem sodným a extrahuje se ethylacetátem (100 ml). Ethylacetátový roztok se suší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odpaří a získá se 2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilin (0,8 g, 47 %) jako pevná látka.

50 ¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 1,94 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 8,68 (s, 1H)

MS – ESI: 142 [MH]⁺

Příklad 9

Směs 4-chlor-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolinu (76 mg, 0,28 mmol) a 2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilinu (40 mg, 0,28 mmol) (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 8) v izopropanolu (2,5 ml) se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 7 hodin. Reakční směs se nechá zchladnout a vysrážený produkt se sebere filtrací, promyje se izopropanolem a suší se a získá se hydrochlorid 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxy)chinazolinu (79 mg, 66 %) jako bílá pevná látka.

teplota tání >275 °C

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,19 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,33 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,65 (š s, 1H), 11,25 (š s, 1H)

MS – ESI: 374 [MH]⁺

Elementární analýza:

C₁₉H₂₀N₃F₄O.1HCl

Nalezeno: C 55,7 % H 4,8 % N 10,1 %

Vypočteno: C 55,7 % H 5,2 % N 10,3 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

Směs ethyl 4-hydroxy-3-methoxybenzoátu (9,8 g, 50 mmol), 2-bromethylmethyletheru (8,46 ml, 90 mmol) a uhlíčitánu draselného (12,42 g, 90 mmol) v acetonu (60 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 30 hodin. Směs se nechá ochladit a pevné látky se odstraní filtrací. Těkavé podíly se odstraní z filtrátu odpařením a zbytek se rozetře s hexanem a získá se ethyl 3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)benzoát (11,3 g, 89 %) jako bílá pevná látka.

teplota tání 57 až 60 °C

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 1,31 (t, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,28 (q, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H)

MS – FAB: 255 [MH]⁺

Ethyl 3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)benzoát (9,5 g, 37 mmol) se přidá po částech k míchané koncentrované kyselině dusičné (75 ml) při teplotě 0 °C. Směs se nechá ohřát na okolní teplotu a míchá se dalších 90 minut. Směs se zředí vodou a extrahuje se methylenchloridem, suší se (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se rozetře v hexanu a získá se ethyl 5-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)-2-nitrobenzoát (10,6 g, 95 %) jako oranžová pevná látka.

teplota tání 68 až 69 °C

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 1,27 (t, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,69, (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 4,29 (q, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H)

MS – CI: 300 [MH]⁺

Směs ethyl 5-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)-2-nitrobenzoátu (10,24 g, 34 mmol), cyklohexenu (30 ml) a 10% palladia na aktivním uhlí (2,0 g) v methanolu (150 ml) jako katalyzátoru se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Reakční směs se nechá ochladit a zředí se

methylenchloridem. Katalyzátor se odstraní filtrací a těkavé podíly se odstraní z filtrátu odpařením. Zbytek se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu a získá se 2-amino-5-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)benzoát (8,0 g) jako bledě žlutá pevná látka. K tomuto produktu se přidá formamid (80 ml) a směs se zahřívá na teplotu 170 °C po dobu 18 hodin. Okolo poloviny rozpouštědla se odstraní odpařením za vysokého vakua a zbytek se nechá stát přes noc. Pevný produkt se sebere filtrací, promyje se etherem a suší se a získá se 6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (5,3 g, 62 % ve dvou stupních) jako šedá pevná látka.

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 3,35 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,26 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,03 (š s, 1H)

MS – CI: 251 [MH]⁺

DMF (0,5 ml) se přidá ke směsi 6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (5,1 g, 20 mmol) v thionylchloridu (50 ml). Směs se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, nechá se ochladit a přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením. Zbytek se suspenduje v methylenchloridu a promyje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se extrahuje methylenchloridem a spojené extrakty se suší (MgSO₄). Surový produkt se rekrystaluje ze směsi methylenchloridu a hexanu a získá se 4-chlor-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin (2,8 g, 51 %) jako čistá bílá pevná látka.

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 3,37 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,37 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,88 (s, 1H)

MS – CI: 269 [MH]⁺

Příklad 10

Směs hydrochloridu 4-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu, (152 mg, 0,6 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 1, ale bez zpracování vodou) a 4-brom-2,6-difluoranilinu (121 mg, 0,6 mmol) v izopropanolu (7 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Směs se nechá ochladit, pevný produkt se sebere filtrací, promyje se izopropanolem a suší se a získá se hydrochlorid 4-(4-brom-2,6-difluoranilino)-6,7-dimethoxychinazolinu (81 mg, 35 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 4,0 (s x 2, každý 3H), 7,2 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 11,8 (š s, 1H)

MS – ESI: 396 [MH]⁺

Příklad 11

Hydrochlorid 4-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu (300 mg, 1,15 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 1, ale bez zpracování vodou) a 2,4-difluor-5-hydroxyanilin (184 mg, 0,90 mmol) v izopropanolu (10 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Reakční směs se nechá ochladit, vysrážený produkt se sebere filtrací, promyje se izopropanolem a suší se a získá se hydrochlorid 4-(2,4-difluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolinu (250 mg, 65 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 3,99 (s, 6H), 7,05 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H)

MS – ESI: 334 [MH]⁺

Elementární analýza:

$C_{16}H_{13}N_3O_3F_2 \cdot 1HCl$

5

Nalezeno: C 51,8 % H 3,9 % N 11,3 %

Vypočteno: C 52,0 % H 3,8 % N 11,4 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

10

Methylchlorformiát (16,35 ml, 0,173 mmol) se přidá k roztoku 2,4-difluorfenolu (25 g, 0,192 mol) a hydroxidu sodného (8,1 g, 0,203 mol) ve vodě (140 ml). Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin a potom se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, suší se ($MgSO_4$) a těkavé podíly se odstraní odpařením a získá se 2,4-difluor-1-methoxykarbonyloxybenzen (32 g, 89 %).

15

1H NMR spektrum: ($DMSO_d_6$) 3,85 (s, 3H), 7,64 (d, 2H), 7,72 (d, 1H)

20

Směs koncentrované kyseliny dusičné (4 ml) a koncentrované kyseliny sírové (4 ml) se přidává pomalu k ochlazené směsi 2,4-difluor-1-methoxykarbonyloxybenzenu (5,0 g, 0,027 mmol) v koncentrované kyselině sírové (4 ml) tak, aby se reakční teplota udržovala pod 30 °C. Směs se míchá další 3 hodiny, zředí se směsí ledu a vody a vysrážený produkt se sebere filtrací, promyje se vodou a suší se a získá se 2,4-difluor-5-methoxykarbonyloxy-1-nitrobenzen (2,8 g, 45 %).

25

1H NMR spektrum: ($DMSO_d_6$) 3,85 (s, 3H), 7,97 (dd, 1H), 8,44 (dd, 1H)

30

Směs 2,4-difluor-5-methoxykarbonyloxy-1-nitrobenzenu (2,7 g, 0,012 mol) a 10% palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru (500 mg) v ethanolu (20 ml) a ethylacetátu (10 ml) se míchá pod atmosférou vodíku po dobu 4 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací přes infuzóriovou hlinku a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 2,4-difluor-5-methoxykarbonylanilin (2,3 g, 97 %).

1H NMR spektrum: ($DMSO_d_6$) 3,82 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,65 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H)

35

MS – ESI: 204 $[MH]^+$

40

Koncentrovaný vodný amoniak (20 ml) se přidá k roztoku 2,4-difluor-5-methoxykarbonyloxyanilinu (2,0 g, 9,85 mmol) v ethanolu (100 ml) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 3 hodin. Reakční směs se zředí vodou a většina organických těkavých látek se odstraní odpařením. Vodný zbytek se neutralizuje na pH 7 a extrahuje se ethylacetátem. Extrakty se promyjí vodou, suší se ($MgSO_4$) a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 2,4-difluoro-5-hydroxyanilin (1,2 g, 85 %).

1H NMR spektrum: ($DMSO_d_6$) 4,78 (s, 2H), 6,34 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 9,23 (s, 1H)

45

MS – ESI: 145 $[MH]^+$

Příklad 12

50

6-Methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (200 mg, 0,8 mmol), (přípraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 9) a DMF (0,1 ml) v thionylchloridu (20 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. Zbytek se rozpustí v izopropanolu (15 ml), přidá se 2,4-difluor-5-hydroxyanilin (128 mg, 0,88 mmol), (přípraven jak je popsáno pro výchozí mate-

55

riál v příkladu 11) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Reakční směs se nechá ochladit, sraženina se sebere filtrací, promyje se izopropanolem a suší se a získá se hydrochlorid 4-(2,4-difluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolinu (83 mg, 28 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 3,35 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,40 (t, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,78 (d, 2H)

MS – ESI: 378 [MH]⁺

Elementární analýza:

C₁₈H₁₇N₃O₄F₂·1HCl

Nalezeno: C 51,8 % H 4,2 % N 10,1 %

Vypočteno: C 52,2 % H 4,4 % N 10,2 %

Příklad 13

Směs 7-(2-acetoxyethoxy)-4-(5-benzyloxy-2-fluor-4-methylanilino)-6-methoxychinazolinu (133 mg, 0,27 mmol) a 10% palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru (50 mg) v ethylacetátu (8 ml) se míchá 0,098 MPa vodíku při okolní teplotě po dobu 18 hodin. Katalyzátor se odfiltruje přes infuzóriovou hlinku a většina rozpouštědla se odstraní odpařením a ke zbytku se přidá hexan. Vzniklá sraženina se sebere filtrací a suší se a získá se 7-(2-acetoxyethoxy)-4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxychinazolin (16 mg, 15 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,05 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,3 – 4,4 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,15 (s, 2H)

MS – ESI: 402 [MH]⁺

Výchozí materiál se připraví následovně:

Směs 4-fluor-2-methyl-5-nitrofenolu (4,69 g, 27 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 8), benzylbromidu (3,59 ml, 30 mmol) a uhlíčitánu draselného (7,58 g, 55 mmol) v DMF (100 ml) se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs se nechá ochladit a zředí se vodou a míchá se 15 minut. Srážený produkt se sebere filtrací, promyje se vodou a suší se a získá se 5-benzyloxy-2-fluor-4-methyl-1-nitrobenzen (6,4 g, 89 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,28 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,3 – 7,5 (m, 6H), 7,70 (s, 1H)

5-Benzyloxy-2-fluor-4-methyl-1-nitrobenzen (500 mg, 1,9 mmol) v methanolu (10 ml) se přidá k suspenzi Raneyova niklu (75 g) a hydrazinhydrátu (465 ml, 9,5 mmol) v methanolu (10 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem. Směs se udržuje pod zpětným chladičem po dobu 15 minut a nerozpustné materiály se odstraní filtrací přes infuzóriovou hlinku. Filtrační polštářek se promyje methanolem a rozpouštědlo se odstraní z filtrátu odpařením a získá se 5-benzyloxy-2-fluor-4-methylanilin (440 mg, 99 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,02 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,3 – 7,5 (m, 5H)

Směs 7-benzyloxy-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (5,0 g), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 4), acetanhydridu (200 ml), octanu sodného (12 g), 10% palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru (1,5 g) v toluenu (100 ml) se míchá pod atmosférou vodíku po

dobu 3 hodin. Směs se filtruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi směs ethylacetátu (500 ml), methanolu (20 ml) a vody (300 ml). Organická fáze se oddělí, suší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se rozetře s hexanem a získá se 7-acetoxy-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on (1,1 g, 27 %).

5

^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 2,29 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,1 (š s, 1H)

MS – ESI: 235 $[\text{MH}]^+$

10 Směs 7-acetoxy-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (1,69 g, 7,2 mmol), thionylchloridu (50 ml) a DMF (3 kapky) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. Zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, suší (MgSO_4) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Ke zbytku se přidá 5-benzyloxy-2-fluor-4-methylanilin (1,8 g, 7,8 mmol) v izopropanolu (50 ml) a směs se zahřívá pod zpětným
15 chladičem po dobu 2 hodin. Směs se nechá ochladit, přidá se hexan a vysrážený produkt se sebere filtrací a získá se 7-acetoxy-4-(5-benzyloxy-2-fluor-4-methylanilino)-6-methoxychinazolin (1,34 g, 43 %).

20 ^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 2,24 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,1 – 7,5 (m, 7H), 7,75 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,77 (s, 1H)

Koncentrovaný vodný amoniak (25 ml) se přidá k roztoku 7-acetoxy-4-(5-benzyloxy-2-fluor-4-methylanilino)-6-methoxychinazolinu (1,5 g, 3,4 mmol) v methanolu (100 ml). Směs se
25 míchá při okolní teplotě po dobu 30 minut a většina organických těkavých látek se odstraní odpařením. Přidá se další voda a sraženina se sebere filtrací, promyje se vodou a suší se a získá se 4-(5-benzyloxy-2-fluor-4-methylanilino)-7-hydroxy-6-methoxychinazolin (1,2 g, 89 %), který se použije bez další charakterizace.

30 Směs 4-(5-benzyloxy-2-fluor-4-methylanilino)-7-hydroxy-6-methoxychinazolinu (440 mg, 1 mmol), 2-bromethanolu (77 ml, 1 mmol) a uhličitanu draselného (150 mg, 1,1 mmol) v DMF (5 ml) se zahřívá při teplotě 50 °C po dobu 1 hodiny. Potom se přidá další 2-bromethanol (42 ml, 0,6 mmol) a uhličitán draselný (150 mg, 1,1 mmol) a směs se udržuje při teplotě 50 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs se zředí vodou, neutralizuje se 2M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje
35 se ethylacetátem. Extrakty se suší (MgSO_4), rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se rozetře s etherem a hexanem a získá se 4-(5-benzyloxy-2-fluor-4-methylanilino)-7-(2-hydroxyethoxy)-6-methoxychinazolin (200 mg, 41 %).

40 ^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 2,21 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,14 (t, 2H), 4,90 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,05 – 7,2 (m, 2H), 7,25 – 7,45 (m, 5H), 7,79 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,20 (s, 1H)

Anhydrid kyseliny octové (55 ml, 0,58 mmol) se přidá ke směsi 4-(5-benzyloxy-2-fluor-4-methylanilino)-7-(2-hydroxyethoxy)-6-methoxychinazolinu (233 mg, 0,52 mmol), triethylaminu (80 ml, 0,57 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (5 mg) v ethylacetátu (50 ml).
45 Směs se míchá při teplotě okolí po dobu 2 hodin, přidá se voda, organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a solankou a suší se (MgSO_4). Většina rozpouštědla se odstraní odpařením a přidá se hexan. Sražený produkt se sebere filtrací a získá se 7-(2-acetoxyethoxy)-4-(5-benzyloxy-2-fluor-4-methylanilino)-6-methoxychinazolin (110 mg, 43 %)

50 ^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 2,03 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,3 – 4,4 (m, 4H), 5,08 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,3 – 7,45 (m, 5H), 7,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,42 (s, 1H)

Příklad 14

Směs 4-(5-benzyloxy-2-fluor-4-methylanilino)-7-(2-hydroxyethoxy)-6-methoxychinazolinu (150 mg, 0,33 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí látku v příkladu 13) a 10% palladium na aktivním uhlí jako katalyzátor (20 mg) v ethylacetátu (8 ml) se míchá pod 0,098 MPa vodíku při okolní teplotě po dobu 18 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací přes infuzórovou hlinku a většina rozpouštědla se odstraní odpařením a ke zbytku se přidá hexan. Vzniklá sraženina se sebere filtrací, suší se a získá se 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(2-hydroxyethoxy)-6-methoxychinazolin (50 mg, 41 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,14 (s, 3H), 3,80 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 4,90 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,37 (s, 1H)

MS – ESI: 360 [MH]⁺

Příklad 15

Hydrochlorid 4-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu (210 mg, 0,8 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 1, ale bez zpracování vodou), a hydrochlorid 4-chlor-2,6-difluoranilinu (177 mg, 0,89 mmol) v izopropanolu (8 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Reakční směs se nechá ochladit, přidá se hexan a vysrážený produkt se sebere filtrací, promyje se izopropanolem, suší se a získá se hydrochlorid 4-(4-chlor-2,6-difluoranilino)-6,7-dimethoxychinazolinu (45 mg, 16 %).

teplota tání >250 °C

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 4,00 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,81 (s, 1H)

MS – ESI: 352 [MH]⁺

Výchozí materiál se připraví následovně:

Roztok 3,5-difluornitrobenzenu (20 g, 126 mmol) a ethyldichloracetátu (15,8 ml, 129 mmol) v DMF (60 ml) se přidá při teplotě -25 °C v průběhu 30 minut k terc.butoxidu draselnému (31,8 g, 283 mmol) v DMF (500 ml). Směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě -25 °C a potom se vlije do směsi ledu (600 g) a 2M kyseliny chlorovodíkové (500 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem, spojené extrakty se promyjí vodou a roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší se (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se ethyl 2-chlor-2-(2,6-difluor-4-nitrofenyl)ethanoát (34 g, 97 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 1,15 (t, 3H), 4,1 – 4,3 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 8,17 (d, 2H)

2,5M vodný roztok hydroxidu sodného (300 ml) se přidá během 5 minut při teplotě 5 °C k roztoku ethyl 2-chlor-2-(2,6-difluor-4-nitrofenyl)ethanoátu (34,86 g, 125 mmol) v ethanolu (300 ml) tak, aby se reakční teplota udržela pod 25 °C. Směs se ochladí na teplotu 18 °C a přidá se 30% peroxid vodíku (40 ml). Směs se míchá při teplotě 20 °C po dobu 2,5 hodiny. Přidá se siřičitan sodný, dokud není test na peroxid vodíku negativní. Směs se okyselí na pH 1 pomocí 6M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se zpětně extrahují nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodné extrakty se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahují se ethylacetátem. Extrakty se suší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 2,6-difluor-4-nitrobenzoová kyselina (4,89 g, 19 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 8,14 (d, 2H)

Směs 2,6-difluor-4-nitrobenzoové kyseliny (2,5 g, 12 mmol) a 10% palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru (500 mg) v ethanolu (150 ml) se míchá při 0,098 MPa vodíku při teplotě okolí po dobu 3 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací přes infuzórovou hlinku, filtrační polštářek se promyje ethanolem, rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 4-amino-2,6-difluorbenzoová kyselina (3,8 g, 91 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 6,12 (d, 2H), 6,28 (s, 2H)

MS – ESI: 174 [MH]⁺

Roztok dusitanu sodného (220 mg, 3,18 mmol) v koncentrované kyselině sírové (2 ml) se přidá během 15 minut k suspenzi 4-amino-2,6-difluorbenzoové kyseliny (550 mg, 3,18 mmol) v kyselině octové (6 ml) při teplotě 15 °C. Směs se míchá při teplotě 15 °C po dobu 1 hodiny a potom se zahřívá na 90 °C a vlije se do roztoku chloridu měďného (800 mg) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (11 ml) při teplotě 95 °C. Směs se zahřívá na teplotu 95 °C po dobu 45 minut a potom se nechá ochladit. Směs se zředí vodou, extrahuje se ethylacetátem, organická vrstva se suší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 4-chlor-2,6-difluorbenzoová kyselina (600 mg, 98 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 7,50 (d, 2H)

MS – ESI: 192 [MH]⁺

4-Chlor-2,6-difluorbenzoová kyselina (500 mg, 2,6 mmol) se přidá k roztoku difenylfosforylazidu (737 mg, 3 mmol) v terc.butanolu (8 ml), a přidá se triethylamin (477 ml, 6 mmol) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Reakční směs se nechá ochladit a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje se vodou, suší se (MgSO₄) a čistí se sloupcovou chromatografií za použití více a více polárních směsí methylenchloridu, hexanu a methanolu (1:1:0 až 95:0:5) a získá se N-terc.butoxykarbonyl-4-chlor-2,6-difluoranilin (170 mg, 25 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 1,41 (s, 9H), 7,39 (d, 2H), 8,86 (s, 1H)

Nasycený roztok chlorovodíku v ethylacetátu (4 ml) se přidá k N-terc.butoxykarbonyl-4-chlor-2,6-difluoranilinu (330 mg, 1,3 mmol) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin. Sraženina se sebere filtrací a získá se hydrochlorid 4-chlor-2,6-difluoranilinu (140 mg, 56 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 6,12 (s, 2H), 7,08 (d, 2H)

Příklad 16

Směs 6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (370 mg, 1,16 mmol), thionylchloridu (5 ml) a DMF (3 kapky) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a potom se nechá zchladnout. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. K pevnému zbytku se přidá roztok 2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilinu (220 mg, 1,56 mmol) v izopropanolu (10 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a potom se nechá zchladnout. Vzniklá sraženina se sebere filtrací, promyje se methylenchloridem a suší se. Pevný produkt obsahující nečistoty se zpracuje vodným hydrogenuhlíčanem sodným a získá se suspenze a produkt se znovu sebere filtrací a čistí se sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 9:1 a získá se 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin (140 mg, 27 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,35 – 2,55 (m, 6H), 3,55 (š t, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,20 (t, 2H), 6,85 – 6,95 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,20 (s, 2H)

5 Elementární analýza:

C₂₃H₂₇N₄O₄F

	Nalezeno:	C 62,2 %	H 6,1 %	N 12,4 %
10	Vypočteno:	C 62,4 %	H 6,2 %	N 12,7 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

15 Hydrid sodný (400 mg 80% suspenze v parafinovém oleji, 13,3 mmol) se přidá k roztoku fenolu (1,26 g, 13,3 mmol) v suchém 1-methyl-2-pyrrolidinonu (20 ml) a směs se míchá po dobu 10 minut. Potom se přidá 7-benzyloxy-4-chlor-6-methoxychinazolin (1,6 g, 5,3 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 4 ale bez zpracování vodou) a reakční směs se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 2 hodin. Směs se nechá zchladnout, přidá se voda a směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené extrakty se promyjí 2M roztokem hydroxidu sodného, vodou a solankou. Odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 7-benzyloxy-6-methoxy-4-fenoxychinazolin (1,6 g, 84 %) jako nažloutlá pevná látka.

25 ¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 3,98 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,25 – 7,6 (m, 11H), 7,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H)

MS – ESI: 300 [MH]⁺

30 7-Benzyloxy-6-methoxy-4-fenoxychinazolin (160 mg, 0,44 mmol) v TFA (3 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se zpracuje vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného. Vysrážený produkt se sebere filtrací, promyje se vodou a po vysušení se získá 7-hydroxy-6-methoxy-4-fenoxychinazolin (105 mg, 88 %).

35 ¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 4,00 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,25 – 7,35 (m, 3H), 7,4 – 7,55 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 10,73 (s, 1H)

MS – ESI: 269 [MH]⁺

40 4-(3-Chlorpropyl)morfolin (0,9 g, 4,5 mmol) (J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 736) se přidá k 7-hydroxy-6-methoxy-4-fenoxychinazolinu (1,0 g, 3,7 mmol), uhlčitanu draselnému (2,6 g, 18,8 mmol) v DMF (30 ml). Směs se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 4 hodin a potom se nechá zchladnout. Pevné látky se odstraní filtrací a těkavé látky se odstraní z filtrátu odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 96:4) a získá se 6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)-4-fenoxychinazolin (1,0 g, 68 %).

45 ¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H), 2,35 – 2,55 (m, 6H), 3,6 (š s, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,25 – 7,35 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,45 – 7,55 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,50 (s, 1H)

50 MS – ESI: 396 [MH]⁺

55 Směs 6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)-4-chinazolinu (980 mg, 2,48 mmol) a 2M kyseliny chlorovodíkové (25 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 2 hodin a nechá se ochladit. Roztok se alkalizuje pevným hydrogenuhlčitanem sodným a produkt se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se filtruje přes filtrační papír a po odpaření rozpouštědla se získá 6-methoxy-7-

(3-morfolinopropoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (750 mg, 95 %) jako světle hnědá pevná látka, která se použije bez dalšího čištění.

MS – ESI: 320 [MH]⁺

Příklad 17

Směs 6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (370 mg, 1,16 mmol), (připravena jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 16), thionylchloridu (5 ml) a DMF (3 kapky) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a potom se nechá ochladit. Přbytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. Potom se k pevnému zbytku přidá roztok 4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilinu (210 mg, 1,30 mmol), (jak je popsáno v EP 0 061 741 A2) v izopropanolu (10 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a potom se nechá zchladnout. Směs se ředí acetonem a sraženina se sebere filtrací. Surový pevný produkt se suspenduje ve vodném hydrogenuhličitanu sodném, sebere se opět filtrací a čistí se sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu, methanolu a amoniaku v poměru 100:10:1 a získá se 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin (160 mg, 30 %)

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H), 2,35 – 2,55 (m, 6H), 3,6 (t, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,15 (s, 1H)

MS – ESI: 463 [MH]⁺

Elementární analýza:

C₂₂H₂₄N₄O₄FCI

Nalezeno:	C 57,1 %	H 5,3 %	N 12,0 %
Vypočteno:	C 57,1 %	H 5,2 %	N 12,1 %

Příklad 18

1M etherový chlorovodík (3,1 ml, 3,1 mmol) se přidá k 4-chlor-6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)chinazolinu (0,8 g, 2,8 mmol) a 2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilinu (0,44 g, 3,12 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 8), v izopropanolu (25 ml). Směs se zahřívá po dobu 2 hodin a potom se nechá zchladnout. Vzniklá suspenze se zředí acetonem a sraženina se sebere filtrací a čistí se chromatografií eluováním směsí methylenchloridu, methanolu a amoniaku v poměru 100:8:1 a získá se 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)chinazolin (580 mg, 52 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,15 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,33 (t, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,33 (s, 1H)

MS – ESI: 390 [MH]⁺

Elementární analýza:

C₁₉H₂₀N₃O₃FS.0,5H₂O

Nalezeno:	C 57,4 %	H 5,1 %	N 10,5 %
Vypočteno:	C 57,3 %	H 5,3 %	N 10,5 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

2-Chlorethylmethylsulfid (1,2 g, 10,9 mmol) se přidá k 7-hydroxy-6-methoxy-4-fenoxychinazolinu (2,25 g, 8,4 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 16) a uhličitanu draselnému (6,0 g, 43,4 mmol) v DMF (70 ml). Směs se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 4 hodin a potom se nechá ochladit. Směs se filtruje a těkavé látky se odstraní z filtrátu odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 96:4 a získá se 6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)-4-fenoxychinazolin (1,55 g, 54 %).

Směs 6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)-4-fenoxychinazolinu (1,5 g, 4,4 mmol) a 2M kyseliny chlorovodíkové (25 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 2 hodin. Směs se nechá zchladnout, a za míchání se přidá methylenchlorid a získá se bílá sraženina. Sraženina se sebere filtrací, promyje se vodou a methylenchloridem a získá se hydrochlorid 6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (1,1 g, 83 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,22 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,80 (s, 1H)

MS – ESI: 267 [MH]⁺

Elementární analýza:

C₁₂H₁₄N₂O₃S.1HCl

Nalezeno:	C 46,4 %	H 5,2 %	N 8,8 %
Vypočteno:	C 47,6 %	H 5,0 %	N 9,3 %

Směs 6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (1,07 g, 4,0 mmol), thionylchloridu (20 ml) a DMF (4 kapky) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a pak se nechá zchladnout. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. Pevný zbytek se rozdělí mezi vodný hydrogenuhličitan sodný a methylenchlorid, organická fáze se oddělí a promyje se solankou. Organická fáze se filtruje přes filtrační papír a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 4-chlor-6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)chinazolin (810 mg, 71 %).

MS – ESI: 285 [MH]⁺

Příklad 19 a 20

3-Chlorperoxybenzoová kyselina (vlhká, 50 až 60%, 500 mg), (3-CPBA), se přidá k roztoku 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)chinazolinu (485 mg, 1,2 mmol), (připraven jak je popsáno v příkladu 18) v methylenchloridu (90 ml) a DMA (6 ml). Po 2 hodinách se přidají další 2 části 3-CPBA (celkem 160 mg). Směs se kontroluje na zbytek oxidačního činidla a těkavé látky se odstraní odpařením. 2 produkty se oddělí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 9:1 a získá se 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-(methylsulfonyl)ethoxy)chinazolin (94 mg, 19 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,15 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,50 (t, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,30 (s, 1H)

MS – ESI: 422 [MH]⁺

Elementární analýza:



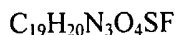
5	Nalezeno:	C 53,0 %	H 4,9 %	N 9,7 %
	Vypočteno:	C 53,0 %	H 4,9 %	N 9,8 %

a 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methylsulfinyl)ethoxy)chinazolin (120 mg, 25 %).

10 ^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 2,16 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,53 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,30 (s, 1H)

15 MS – ESI: 406 $[\text{MH}]^+$

Elementární analýza:



20	Nalezeno:	C 55,5 %	H 5,0 %	N 10,0 %
	Vypočteno:	C 56,0 %	H 5,4 %	N 10,3 %

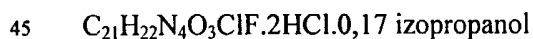
25 Příklad 21

Směs 6-methoxy-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (260 mg, 0,90 mmol), thionylchloridu (5 ml) a DMF (2 kapky) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 45 minut a potom se nechá ochladit. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. Potom se ke zbytku přidá roztok 4-chlor-2-fluor-hydroxyanilinu (160 mg, 1,0 mmol), (jak je popsáno v EP 0 061 741 A2), v izopropanolu (5 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny a potom se nechá zchladnout. Směs se zředí acetonem a pevný produkt se sebere filtrací, promyje se acetonem a suší se a získá se hydrochlorid 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-chinazolinu (381 mg, 83 %).

30 ^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 1,85 – 2,15 (š m, 4H), 3,20 (š s, 2H), 3,5 – 3,7 (š m, 4H), 4,05 (s, 3H), 4,65 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,5 (š s, 1H), 11,35 (š s, 1H), 11,75 (š s, 1H)

40 MS – ESI: 433 $[\text{MH}]^+$

Elementární analýza:



	Nalezeno:	C 49,7 %	H 5,0 %	N 10,6 %
	Vypočteno:	C 50,1 %	H 5,0 %	N 10,9 %

50 Výchozí materiál se připraví následovně:

Hydrochlorid 1-(2-chlorethyl)pyrrolidinu (1,27 g, 7,5 mmol) se přidá k 7-hydroxy-6-methoxy-4-fenoxychinazolinu (1,0 g, 3,7 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 16) a k uhlíčitánu draselnému (3,9 g, 28,3 mmol) v DMF (30 ml). Směs se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 4 hodin a nechá se zchladnout. Směs se filtruje a těkavé látky se odstraní z filtrá-

tu odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu, methanolu a amoniaku v poměru 100:8:1 a získá se olej, který se rozetře s ethylacetátem a získá se 6-methoxy-4-fenoxy-7-(2-pyrrolidin-1-yl)ethoxy)chinazolin (200 mg, 15 %) jako bílá pevná látka.

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 1,65 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,5 (s, 1H)

MS – ESI: 366 [MH]⁺

Směs 6-methoxy-4-fenoxy-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)chinazolinu (565 mg, 1,55 mmol) a 2M kyseliny chlorovodíkové (5 ml) se zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 90 minut a pak se nechá ochladit. Roztok se neutralizuje vodným hydrogenuhličitanem sodným a voda se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu, methanolu a amoniaku v poměru 100:8:1 a získá se 6-methoxy-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (480 mg). Tento materiál se použije bez další charakterizace.

Příklad 22

1M etherový chlorovodík (0,72 ml, 0,72 mmol) se přidá k 4-chlor-6-methoxy-7-(2-morfolinoethoxy)chinazolinu (210 mg, 0,65 mmol) a 4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilinu (115 mg, 0,71 mmol), (jak je popsáno v EP 0 061 741 A2) v izopropanolu (5 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a potom se nechá zchladit. Směs se zředí acetone a vysrážený produkt se sebere filtrací. Produkt obsahující nečistoty se rozpustí ve směsi methylenchloridu a amoniaku v poměru 100:1 a methanolu, nerozpustné látky se odstraní filtrací a těkavé látky se odstraní z filtrátu odpařením. Pevný zbytek se promyje vodou a suší se a získá se 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-morfolinoethoxy)chinazolin (60 mg, 21 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,45 – 2,60 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 3,58 (t, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,17 (s, 1H)

MS – ESI: 449 [MH]⁺

Elementární analýza:

C₂₁H₂₂N₄O₄ClF.1,25H₂O

Nalezeno:	C 53,5 %	H 5,2 %	N 11,6 %
Vypočteno:	C 53,5 %	H 5,3 %	N 11,9 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

1,2-Dibromethan (1,6 ml, 18,6 mmol) se přidá k 7-hydroxy-6-methoxy-4-fenoxychinazolinu (0,5 g, 1,86 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 16) a uhličitanu draselnému (1,2 g, 8,7 mmol) v DMF (60 ml) a směs se zahřívá na teplotu 85 °C po dobu 2 hodin a potom se nechá zchladnout. Nerozpustné látky se odstraní filtrací a těkavé látky se odstraní z filtrátu odpařením a získá se zbytek, který se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 97:3 a získá se 7-(2-bromethoxy)-6-methoxychinazolin (440 mg, 63 %).

MS – ESI: 375 [MH]⁺

Směs morfolinu (8 ml) a 7-(2-bromethoxy)-6-methoxy-4-fenoxychinazolinu (450 mg, 1,2 mmol) se míchá při okolní teplotě po dobu 3 hodin. Přebytek morfolinu se odstraní odpařením a zbytek se rozdělí mezi vodný hydrogenuhličitan sodný a methylenchlorid. Organická fáze se filtruje přes filtrační papír a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Rozetřením zbytku s izohexanem se získá pevná látka, která se sebere filtrací a suší se a získá se 6-methoxy-7-(2-morfolinoethoxy)-4-fenoxychinazolin (410 mg, 90 %).

MS – ESI: 382 [MH]

Směs 6-methoxy-7-(2-morfolinoethoxy)-4-fenoxychinazolinu (400 mg, 1,05 mmol) a 2M kyseliny chlorovodíkové (10 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 2 hodin a potom se nechá zchladnout. Směs se neutralizuje pevným hydrogenuhličitanem sodným. Přidáním methylenchloridu se získá bílá sraženina, která se sebere filtrací, promyje se acetonem a suší se a získá se 6-methoxy-7-(2-morfolinoethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (320 mg, 100 %).

MS – ESI: 306 [MH]⁺

Směs 6-methoxy-7-(2-morfolinoethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (310 mg, 1,02 mmol), thionylchloridu (10 ml) a DMF (2 kapky) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin a potom se nechá zchladnout. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. Zbytek se rozdělí mezi vodný hydrogenuhličitan sodný a methylenchlorid. Organická vrstva se oddělí, promyje se solankou a filtruje přes filtrační papír. Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 96:4 a získá se 4-chlor-6-methoxy-7-(2-morfolinoethoxy)chinazolin (225 mg, 68 %).

MS – ESI: 324 [MH]⁺

Příklad 23

1M etherový chlorovodík (0,34 ml, 0,34 mmol) se přidá k 4-chlor-6-methoxy-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)chinazolinu (115 mg, 0,34 mmol) a 4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilinu (61 mg, 0,38 mmol), (jak je popsáno v EP 0 061 741 A2) v izopropanolu (5 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 90 minut a potom se nechá zchladnout. Směs se zředí acetonem a pevný produkt se sebere filtrací. Pevná látka obsahující nečistoty se zpracuje směsí methylenchloridu, methanolu a amoniaku v poměru 100:8:1 (5 ml) a přidá se voda. Znovu sražený produkt se sebere filtrací a suší se a získá se 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)chinazolin (32 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,28 (s, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,18 (š s, 1H)

MS – ESI: 462 [MH]⁺

Elementární analýza:

C₂₂H₂₅N₅O₃ClF.1,3H₂O

Nalezeno:	C 54,1 %	H 5,3 %	N 14,0 %
Vypočteno:	C 54,4 %	H 5,7 %	N 14,4 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

Směs 1-methylpiperazinu (7 ml) a 7-(2-bromethoxy)-6-methoxy-4-fenoxychinazolinu (1,0 g, 2,67 mmol), (připravena jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 22) se míchá při okolní teplotě po dobu 5 hodin. Přebytek 1-methylpiperazinu se odstraní odpařením a zbytek se rozdělí mezi vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného a methylenchlorid. Organická fáze se oddělí, filtruje se přes filtrační papír a těkavé látky se odstraní odpařením a získá se 6-methoxy-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)-4-fenoxychinazolin (970 mg, 92 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,21 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H)

Směs 6-methoxy-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)-4-fenoxychinazolinu (960 mg, 2,4 mmol) a 2M kyseliny chlorovodíkové (20 ml) se zahřívá na teplotu 95 °C po dobu 2 hodin a nechá se zchladnout. Roztok se alkalizuje pevným hydrogenuhlčitanem sodným, voda se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. Zbytek se promyje za odsávání methylenchloridem, promývací kapaliny se spojí, nerozpustné materiály se odstraní filtrací a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 6-methoxy-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (500 mg, 66 %).

MS – EI: 319 [MH]⁺

Směs 6-methoxy-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (500 mg, 1,57 mmol), thionylchloridu (20 ml) a DMF (3 kapky) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin a potom se nechá zchladnout. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. Zbytek se zpracuje vodným hydrogenuhlčitanem sodným a produkt se extrahuje methylenchloridem. Spojené extrakty se promyjí solankou, filtrují se přes filtrační papír a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 4-chlor-6-methoxy-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)chinazolin (120 mg, 23 %).

MS – ESI: 337 [MH]⁺

Příklad 24

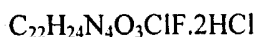
Směs 6-methoxy-7-(2-piperidinoethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (440 mg, 1,45 mmol), thionylchloridu (15 ml) a DMF (3 kapky) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin a potom se nechá zchladnout. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem a získá se surový hydrochlorid 4-chlor-6-methoxy-7-(2-piperidinoethoxy)chinazolinu (640 mg).

Vzorek (320 mg, 0,89 mmol) tohoto materiálu se přidá k roztoku 4-chlor-2-fluor-5-hydroxychinazolinu (130 mg, 0,8 mmol), (jak je popsáno v EP 0 061 741 A2), v izopropanolu (10 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 90 minut a nechá se zchladnout. Směs se zředí acetonem a vysrážený produkt se sebere filtrací a suší se. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu, methanolu a amoniaku (10:8:1). Čistý produkt se rozpustí v acetonu a přidá se 1M etherový chlorovodík (1 ml, 1 mmol). Vzniklá sraženina se sebere filtrací a suší se a získá se hydrochlorid 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-piperidinoethoxy)chinazolinu (137 mg, 32 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 1,75 (š m, 6H), 4,00 (s, 3H), 4,65 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 10,6 (š s, 2H)

MS – ESI: 447 [MH]⁺

Elementární analýza:



5	Nalezeno:	C 51,0 %	H 5,4 %	N 10,6 %
	Vypočteno:	C 50,8 %	H 5,0 %	N 10,8 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

- 10 Hydrochlorid 1-(2-chlorethyl)piperidinu (0,83 g, 4,5 mmol) se přidá k 7-hydroxy-6-methoxy-4-fenoxychinazolinu (1,0 g, 3,73 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál příkladu 16), a uhličitanu draselnému (2,6 g, 18,8 mmol) v DMF (30 ml) a směs se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 2,5 hodiny a nechá se zchladnout. Nerozpustné materiály se odstraní filtrací a těkavé látky se odstraní z filtrátu odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií
15 eluováním směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 9:1 a získá se 6-methoxy-4-fenox-7-(2-piperidinoethoxy)chinazolin (1,2 g, 85 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,4 – 2,5 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 8,52 (s, 1H)

20 MS – ESI: 380 [MH]⁺

- Směs 6-methoxy-4-fenox-7-(2-piperidinoethoxy)chinazolinu (1,15 g, 3,0 mmol) a 2M kyseliny chlorovodíkové (20 ml) se zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 2 hodin a potom se nechá zchladnout. Směs se neutralizuje hydrogenuhlíkatem sodným a extrahuje se methylenchloridem. Organická fáze se oddělí, filtruje se přes filtrační papír a těkavé látky se odstraní odpařením a získá se pevný produkt (230 mg). Potom se upraví pH vodné fáze na hodnotu 10, vzniklá sraženina se sebere filtrací, promyje se vodou a sušením se získá druhá část produktu (220 mg). Produkty se spojí a získá se 6-methoxy-7-(2-piperidinoethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-on
30 (450 mg, 50 %).

MS – ESI: 304 [MH]⁺

35 Příklad 25

- Směs 7-(2-cyklopentyloxyethoxy)-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (260 mg, 0,85 mmol), thionylchloridu (5 ml) a DMF (2 kapky) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a potom se nechá zchladnout. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se destiluje azeotropicky s toluenem. Ke zbytku se přidá roztok 4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilinu (140 mg, 0,87 mmol), (jak je popsáno v EP 0 061 741 A2), v izopropanolu (5 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny a nechá se zchladnout. Suspenze se zředí acetonem a sraženina se sebere filtrací. Surový produkt se rozpustí ve směsi methylenchloridu, methanolu a amoniaku v poměru 100:8:1, (2 ml), nerozpustný materiál se odstraní filtrací
45 a rozpouštědlo se odstraní z filtrátu odpařením. Zbytek se rozpustí v acetonu, přidá se 1M etherový chlorovodík (1 ml, 1 mmol) a vzniklá sraženina se sebere filtrací a suší se a získá se hydrochlorid 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-7-(2-cyklopentyloxyethoxy)-6-methoxy-chinazolinu (50 mg, 12 %).

- 50 ¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 1,5 – 1,75 (m, 8H), 3,75 (m, 2H), 3,9 – 4,1 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,80 (t, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,5 (š s, 1H), 11,4 (š s, 1H)

MS – ESI: 448 [MH]⁺

55

Elementární analýza:



5	Nalezeno:	C 54,1 %	H 4,8 %	N 8,5 %
	Vypočteno:	C 54,4 %	H 5,0 %	N 8,6 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

- 10 2-Cyklopentyloxyethanol (4,3 g, 33,1 mmol) v pyridinu (18 ml) se přidá po kapkách při teplotě 5 °C k roztoku 3-toluensulfonylchloridu (6,8 g, 35,7 mmol) v pyridinu (27 ml). Směs se nechá ohřát na okolní teplotu a míchá se přes noc. Směs se vlije do ledu obsahujícího koncentrovanou kyselinu chlorovodíkovou (46 ml) a produkt se extrahuje etherem. Organická fáze se promyje 2M kyselinou chlorovodíkovou, suší se (MgSO_4) a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se
- 15 2-cyklopentyloxyethyl-4-toluensulfonát (6,9 g, 73 %), který se použije bez dalšího čištění.

- 7-Hydroxy-6-methoxy-4-fenoxychinazolin (1,11 g, 4,2 mmol), (připravený jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 16), v DMF (17 ml) se přidá k suspenzi hydridu sodného (184 mg, 60% suspenze v oleji, 4,6 mmol) v DMF (3 ml). Směs se míchá dokud se vyvíjí plyn a potom se
- 20 po kapkách přidá 2-cyklopentyloxyethyl-4-toluensulfonát (1,25 g, 4,45 mmol) v DMF (3 ml). Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 30 minut, potom se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 2 hodin a potom na teplotu 80 °C po dobu další 4 hodiny a potom se nechá zchladnout. Směs se vlije do ledu a extrahuje se methylenchloridem. Spojené extrakty se promyjí solankou, filtrují se přes filtrační papír a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním ethylacetátem. Čistý produkt se roztře s izohexanem a získá se 7-(2-cyklopentyloxyethoxy)-6-methoxy-4-fenoxychinazolin (480 mg, 28 %).
- 25

^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 1,2 – 1,7 (m, 8H), 3,77 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,50 (s, 1H)

30

MS – ESI: 381 $[\text{MH}]^+$

- Směs 7-(2-cyklopentyloxyethoxy)-6-methoxy-4-fenoxychinazolinu (470 mg, 1,2 mmol) a 2M kyseliny chlorovodíkové (6 ml) se zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 2 hodin a nechá se zchladit.
- 35 Přidá se voda a produkt se extrahuje methylenchloridem. Spojené extrakty se promyjí vodným hydrogenuhlíčitanem sodným, filtrují se přes filtrační papír a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Rozetřením s ethylacetátem se získá 7-(2-cyklopentyloxyethoxy)-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on (270 mg, 74 %).

- 40 MS – ESI: 305 $[\text{MH}]^+$

Příklad 26

- 45 1M vodný roztok hydroxidu sodného (4 ml, 4 mmol) se přidá k roztoku 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-7-hydroxy-6-methoxychinazolinu (820 mg, 2,2 mmol) v methanolu (20 ml) a směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě okolí. Potom se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,8 ml), těkavé podíly se odstraní odpařením a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu (60:40) a získá se 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-hydroxy-6-methoxychinazolin (313 mg, 45 %).
- 50

teplota tání 276 až 278 °C

- 55 ^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 2,18 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,76 (s, 1H)

MS – ESI: 316 [MH]⁺

Elementární analýza:

5

$C_{16}H_{14}N_3O_3F \cdot 1HCl \cdot 0,1H_2O$

Nalezeno: C 54,4 % H 4,4 % N 11,5 %

Vypočteno: C 54,4 % H 4,3 % N 11,9 %

10

Výchozí materiál se připraví následovně:

15 Roztok (4-fluor-2-methyl-5-nitrofenyl)methylkarbonátu (3 g, 13 mmol), (připraven jak je popsáno v EP 0 307 777 A2) v ethanolu (60 ml) obsahující oxid platičitý (300 mg) se míchá pod vodíkem při tlaku 0,0294 MPa po dobu 1 hodiny. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se izoluje 2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilin jako pevná látka (2,6 g, 100 %).

¹H NMR spektrum: (CDCl₃) 2,07 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,52 (d, 1H), 6,80 (d, 1H)

20 Roztok 7-benzyloxy-4-chlor-6-methoxychinazolinu (800 mg, 2,6 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál příkladu 4 ale bez zpracování vodou), a 2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilinu (570 mg, 2,89 mmol) v izopropanolu (20 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Po ochlazení na okolní teplotu se pevná látka odfiltruje, promyje se izopropanolem a suší se ve vakuu a získá se 7-benzyloxy-4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-6-methoxychinazolin (1,0 g, 77 %).

25

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,2 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,3 – 7,55 (m, 8H), 8,13 (s, 1H), 8,86 (s, 1H)

30 MS – ESI: 464 [MH]⁺

35 Roztok 7-benzyloxy-4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-6-methoxychinazolinu (700 mg, 1,4 mmol) v DMF (10 ml) methanolu (10 ml) a trichlormethanu (10 ml) obsahující 10% palladium na aktivním uhlí (100 mg) se míchá pod atmosférou vodíku po dobu 1 hodiny. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se zbytek rozetře s etherem, filtruje se a suší se ve vakuu a získá se 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-7-hydroxy-6-methoxychinazolin (570 mg, 98 %)

40 ¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,23 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 11,79 (s, 1H)

MS – ESI: 374 [MH]⁺

45 Příklad 27

50 Roztok hydrochloridu 4-chlor-7-(2-methoxyethoxy)chinazolinu (275 mg, 1 mmol) a 2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilinu (170 mg, 1,2 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 8) ve 2-pentanolu (5 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Směs se nechá ochladit a sraženina se sebere filtrací, promyje se izopropanolem a etherem a suší se ve vakuu při teplotě 70 °C a získá se hydrochlorid 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(2-methoxyethoxy)chinazolinu (295 mg, 78 %) jako krémová pevná látka.

teplota tání 217 až 220 °C

55

^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 2,17 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,34 (t, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 11,40 (s, 1H)

MS – ESI: 344 $[\text{MH}]^+$

Elementární analýza:

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{F} \cdot \text{HCl}$

10	Nalezeno:	C 56,8 %	H 5,2 %	N 11,1 %
	Vypočteno:	C 56,9 %	H 5,0 %	N 11,1 %

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

- 15 Roztok 2-amino-4-fluorbenzoové kyseliny (3 g, 19,3 mmol) ve formamidu (30 ml) se zahřívá na teplotu 150 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs se vlije do směsi ledu a vody (1:1, 250 ml). Vysrážená pevná látka se sebere filtrací, promyje se vodou a suší se a získá se 7-fluor-3,4-dihydrochinazolin-4-on (2,6 g, 82 %).

- 20 Sodík (400 mg, 17 mmol) se opatrně přidá k 2-methoxyethanolu (10 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Potom se přidá k vzniklému roztoku 7-fluor-3,4-dihydrochinazolin-4-on (750 mg, 4,57 mmol) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 15 hodin. Směs se ochladí a vlije se do vody (250 ml). Směs se okyselí na pH 4 pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vzniklý pevný produkt se sebere filtrací, promyje se vodou
25 a potom etherem a suší se ve vakuu a získá se 7-(2-methoxyethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (580 mg, 58 %).

- Roztok 7-(2-methoxyethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (500 mg, 2,2 mmol) v thionylchloridu (15 ml) a DMF (0,1 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Těkavé
30 látky se odstraní odpařením a získá se hydrochlorid 4-chlor-7-(2-methoxyethoxy)chinazolinu jako krémová pevná látka (520 mg, 83 %).

Příklad 28

- 35 Roztok hydrochloridu 4-chlor-7-(2-methoxyethoxy)chinazolinu (275 mg, 1,0 mmol), (přípraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 27) a 4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilinu (193 mg, 1,2 mmol), (jak je popsáno v EP 0 061 741 A2), ve 2-pentanolu (5 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Směs se nechá ochladit, sraženina se sebere filtrací, promyje se
40 izopropanolem a etherem a suší se ve vakuu při teplotě 70 °C a získá se hydrochlorid 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-7-(2-methoxyethoxy)chinazolinu (178 mg, 45 %) jako krémová pevná látka.

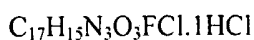
teplota tání 224 až 227 °C

- 45 ^1H NMR spektrum: (DMSO-d_6) 3,36 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 4,34 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 8,66 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,40 (s, 1H)

MS – ESI: 364 $[\text{MH}]^+$

50

Elementární analýza:



5	Nalezeno:	C 50,8 %	H 4,1 %	N 10,4 %
	Vypočteno:	C 51,0 %	H 4,0 %	N 10,5 %

Příklad 29

10

Roztok 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-7-methoxyacetamidochinoxalinu (201 mg, 0,5 mmol) v methanolu (5 ml) a 2M vodném roztoku hydroxidu sodného (0,5 ml) se míchá při okolní teplotě po dobu 1 hodiny. Směs se zředí vodou a pH se upraví pomocí kyseliny 2M chlorovodíkové na hodnotu 6. Vysrážená pevná látka se sebere filtrací, promyje se vodou, 15 suší se a potom se rozpustí ve směsi methylenchloridu a methanolu. Potom se přidá 5M roztok chlorovodíku v izopropanolu (0,3 ml) a většina rozpouštědla se odstraní odpařením. Vysrážená pevná látka se sebere filtrací, promyje se methylenchloridem a suší se ve vakuu a získá se hydrochlorid 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-methoxyacetamidochinazolinu (70 mg, 36 %) jako žlutá pevná látka.

20

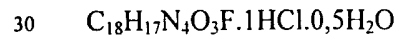
teplota tání 213 až 215 °C

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,86 (s, 1H)

25

MS – ESI: 357 [MH]⁺

Elementární analýza:



Nalezeno:	C 53,7 %	H 4,9 %	N 13,9 %
Vypočteno:	C 53,8 %	H 4,8 %	N 13,9 %

35 Výchozí materiál se připraví následovně:

Směs 7-nitro-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (5 g, 26 mmol) v thionylchloridu (50 ml) a DMF (1 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. Zbytek se suspenduje v etheru, 40 sebere se filtrací a suší se ve vakuu a získá se hydrochlorid 4-chlor-7-nitrochinazolinu (6,4 g, 100 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 8,26 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H)

45 MS – ESI: 209 [MH]⁺

Roztok hydrochloridu 4-chlor-7-nitrochinazolinu (2,46 g, 10 mmol) a 2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilinu (2,2 g, 11 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 26), v izopropanolu (25 ml) se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu 1 hodiny. Směs se nechá zchladnout, vysrážená pevná látka se sebere filtrací, rekrystaluje se ze směsi methylenchloridu, methanolu a izopropanolu a získá se hydrochlorid 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-7-nitrochinazolinu (1,8 g, 45 %) jako žlutá pevná látka. 50

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,21 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,89 (d, 1H) 55

MS – ESI: 373 [MH]⁺

Elementární analýza:

5

$C_{17}H_{13}N_4O_5F \cdot 1HCl$

Nalezeno: C 50,0 % H 3,6 % N 13,8 %

Vypočteno: C 50,0 % H 3,5 % N 13,7 %

10

Směs hydrochloridu 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-7-nitrochinazolinu (5,3 g, 13 mmol) a 10% palladia na aktivním uhlí jako katalyzátor (1 g) v ethanolu (100 ml), 7M ethanolického chlorovodíku (1,8 ml) a methanolu (20 ml) se míchá pod vodíkem při 0,166 MPa po dobu 75 minut. Katalyzátor se odstraní filtrací přes infuzórovou hlinku a filtrační polštářek se promyje methylenchloridem, methanolem a etherem a rozpouštědlo se odstraní z filtrátu odpařením a získá se hydrochlorid 7-amino-4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)chinazolinu (4,8 g, 97 %) jako žlutá pevná látka.

15

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,22 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 11,03 (s, 1H)

20

MS – ESI: 343 [MH]⁺

Methoxyacetylchlorid (119 mg, 1,1 mmol) a potom triethylamin (232 mg, 2,3 mmol) se přidají k suspenzi hydrochloridu 7-amino-4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-chinazolinu (415 mg, 1,1 mmol) v methylenchloridu (10 ml) a směs se míchá po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se oddělí, promyje se solankou, suší se (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Vzniklá pevná látka se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a acetonitrilu v poměru 50:50 a potom směsí methylenchloridu, acetonitrilu a methanolu v poměru 50:45:5 a získá se 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-7-methoxyacetamidochinazolin (250 mg, 60 %) jako žlutá pevná látka.

30

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,18 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 8,22 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,21 (s, 1H)

35

MS – ESI: 437 [MNa]⁺

40 Příklad 30

1M vodný roztok hydroxidu sodného (2,1 ml, 2,1 mmol) se přidá k roztoku hydrochloridu 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-7-hydroxychinazolinu (400 mg, 1,05 mmol) v methanolu (10 ml) a směs se míchá 50 minut při teplotě okolí. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí ve vodě a pomocí kyseliny chlorovodíkové se upraví pH na 7. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem, extrakty se promyjí solankou, suší se (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5 a 80:20. Čistá pevná látka se rozpustí v methanolu a přidá se methanol nasycený chlorovodíkem. Těkavé látky se odstraní odpařením, zbytek se rozetře s pentanem a získá se 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-hydroxychinazolin (149 mg, 44 %) jako žlutá pevná látka.

50

teplota tání 274 až 278 °C

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,16 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,32 (ss, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 11,70 (s, 1H)

MS – ESI: 285 [MH]⁺

5

Elementární analýza:

C₁₅H₁₂N₃O₂F.1HCl.0,3H₂O.0,05NaCl

10	Nalezeno:	C 54,2 %	H 4,1 %	N 12,3 %
	Vypočteno:	C 54,6 %	H 4,2 %	N 12,7 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

15 Sodík (368 mg, 16 mmol) se přidá k benzylalkoholu (10 ml, 96 mmol) a směs se zahřívá na teplotu 148 °C po dobu 30 minut a potom se přidá 7-fluor-3,4-dihydrochinazolin-4-on (656 mg, 4 mmol), (J. Chem. Soc., sekce B 1967, 449) a směs se udržuje při teplotě 148 °C po dobu 24 hodin. Reakční směs se nechá ochladit, roztok se vlije do vody (170 ml) a pH vodné směsi se upraví na 3 pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Sraženina se sebere filtrací, promyje se vodou, etherem a suší se ve vakuu a získá se 7-benzyloxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on (890 mg, 89 %) jako bílá pevná látka.

20

teplota tání 267 až 269 °C

25 ¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 5,32 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,32 – 7,52 (m, 6H), 8,12 (d, 1H), 8,99 (s, 1H)

ME – ESI: 252 [MH]⁺

30 Elementární analýza:

C₁₅H₁₂N₂O₂.0,04H₂O

	Nalezeno:	C 71,5 %	H 4,9 %	N 10,7 %
35	Vypočteno:	C 71,2 %	H 4,8 %	N 11,1 %

Směs 7-benzyloxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (800 mg, 3,17 mmol) v thionylchloridu (20 ml, 0,27 mmol) a DMF (100 µl) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem a suší se ve vakuu a získá se hydrochlorid 7-benzyloxy-4-chlorchinazolinu (835 mg, 86 %) jako krémová pevná látka.

40

teplota tání 131 až 132 °C

45 ¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 5,32 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,34 – 7,52 (m, 6H), 8,12 (d, 1H), 9,03 (s, 1H)

MS – ESI: 270 [MH]⁺

50 2-Fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilin (883 mg, 4,4 mmol), (přípraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 26) se přidá při teplotě 120 °C k roztoku hydrochloridu 7-benzyloxy-4-chlorchinazolinu (1 g, 3,7 mmol) v pentanolu (15 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Sraženina se sebere filtrací, promyje se izopropanolem, potom etherem a suší se ve vakuu a získá se hydrochlorid 7-benzyloxy-4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)chinazolinu (1,65 g, 97 %) jako krémová bílá pevná látka.

55

teplota tání 219 až 220 °C

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,30 – 7,60 (m, 9H), 8,60 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 11,2 (s, 1H)

MS – ESI: 434 [MH]⁺

Elementární analýza:

C₂₄H₂₀N₃O₄F.1HCl.0,5H₂O

Nalezeno: C 60,1 % H 4,9 % N 8,5 %

Vypočteno: C 60,2 % H 4,6 % N 8,8 %

Hydrochlorid 7-benzyloxy-4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)chinazolinu (1,53 g, 3,25 mmol) a 10% palladium na aktivním uhlí jako katalyzátor (180 mg) ve směsi methanolu, DMF a trichlormethanu (75 ml, 6 ml, 30 ml) se míchá pod vodíkem při 0,1470 MPa po dobu 45 minut. Katalyzátor se odstraní filtrací přes infuzórovou hlinku a rozpouštědlo se odstraní z filtrátu odpařením. Zbytek se rozetře s etherem, vzniklá pevná látka se sebere filtrací a suší se ve vakuu a získá se hydrochlorid 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-7-hydroxychinazolinu (1,23 g, 84 %) jako oranžová pevná látka.

teplota tání 205 až 210 °C

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,76 (s, 1H)

MS – ESI: 344 [MH]⁺

Příklad 31

2M vodný roztok hydroxidu sodného (453 mg, 0,9 mmol) se přidá k suspenzi 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-7-(3-morfolinopropionamido)chinazolinu (219 mg, 0,45 mmol) v methanolu (6 ml) a směs se míchá po dobu 1 hodiny. Reakční směs se zředí vodou a potom se pH upraví pomocí 2M kyseliny chlorovodíkové na 6. Vzniklá sraženina se sebere filtrací, promyje se vodou, ethanolém a suší se. Pevná látka se rozpustí ve směsi methylenchloridu a methanolu a přidá se 5M roztok chlorovodíku v izopropanolu (0,3 ml). Těkavé látky se odstraní odpařením, vzniklá pevná látka se promyje etherem a suší se ve vakuu a získá se 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(3-morfolinopropionamido)chinazolin (186 mg, 80 %) jako žlutá pevná látka

teplota tání 228 až 233 °C

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,21 (s, 3H), 3,1 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,5 – 3,6 (m, 4H), 3,8 (t, 2H), 4,05 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,7 (d, 1H), 8,9 (s, 1H)

MS – ESI: 426 [MH]⁺

Elementární analýza:

 $C_{22}H_{24}N_3O_3F \cdot 1,9HCl \cdot 0,6H_2O \cdot 0,2$ izopropanol

5	Nalezeno:	C 52,1 %	H 5,8 %	N 13,4 %
	Vypočteno:	C 52,5 %	H 5,6 %	N 13,5 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

- 10 Hydroxid draselný (485 mg, 8,6 mmol) se přidá k roztoku methyl 3-morfolinopropionátu (1 g, 5,7 mmol) v ethanolu (20 ml) a směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 80 °C. Roztok se nechá zchladnout a pH se upraví pomocí 6M kyseliny chlorovodíkové na 1. Nerozpustné materiály odstraní filtrací a těkavé látky se odstraní z filtrátu odpařením. Vzniklý olej se rozetře s etherem, pevný produkt se sebere filtrací, promyje se methylenchloridem a suší se ve vakuu
- 15 a získá se 3-morfolinopropionová kyselina (993 mg, 89 %) jako bílá pevná látka.

 1H NMR spektrum: (DMSO d_6 , CF $_3$ COOD) 2,83 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,46 (d, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,97 (d, 2H)

- 20 MS – ESI: 159 [MH] $^+$

- 1,3-Dicyklohexylkarbodiimid (343 mg, 1,6 mmol) se přidá k suspenzi 3-morfolinopropionové kyseliny (325 mg, 1,6 mmol) v pyridinu (12 ml) a směs se míchá po dobu 10 minut. Potom se přidá hydrochlorid 7-amino-4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)chinazolinu
- 25 (370 mg, 0,97 mmol), (přípraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 29) a směs se míchá po dobu 32 hodin. Přidá se 3-morfolinopropionová kyselina (57 mg, 0,29 mmol) a potom 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (100 mg, 0,48 mmol) a směs se míchá dalších 18 hodin. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát a pH vodné fáze se upraví nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného na 8. Organická vrstva se oddělí,
- 30 promyje se solankou, suší se (MgSO $_4$) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5 a získá se 4-(2-fluor-5-methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5 a získá se 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-7-(3-morfolinopropionamido)chinazolin (226 mg, 48 %) jako bílá pevná látka.

- 35 1H NMR spektrum: (DMSO d_6) 2,18 (s, 3H), 2,4 – 2,5 (m, 4H), 2,5 – 2,6 (m, 2H), 2,62 – 2,7 (m, 2H), 3,58 (t, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 10,46 (s, 1H)

- 40 Příklad 32

- 2M roztok hydroxidu sodného (760 μ l, 1,5 mmol) se přidá při teplotě 5 °C k roztoku 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-7-(2-methoxyethylamino)chinazolinu (304 mg,
- 45 0,76 mmol) v methanolu (8 ml) a směs se míchá po dobu 30 minut při okolní teplotě. Směs se zředí vodou a pH se upraví pomocí 2M kyseliny chlorovodíkové na 6. Vysrážená pevná látka se sebere filtrací a potom se suspenduje ve směsi methylenchloridu a methanolu. Přidá se 5M roztok chlorovodíku v izopropanolu (0,4 ml) a těkavé látky se odstraní za vzniklého roztoku odpařením. Zbytek se rozetře s etherem, pevný produkt se sebere filtrací, promyje se etherem a suší se ve
- 50 vakuu a získá se hydrochlorid 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(2-methoxyethylamino)chinazolinu (260 mg, 90 %) jako žlutá pevná látka.

teplota tání 192 – 197 °C

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,16 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,71 (š s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 10,95 (s, 1H)

5 MS – ESI: 343 [MH]⁺

Výchozí materiál se připraví následovně:

10 Roztok dimethylacetal methoxyacetaldehydu (1,27 g, 10 mmol) ve vodě (7 ml) a 2M kyselině chlorovodíkové (76 µl) se zahřívá na teplotu 50 až 60 °C po dobu 2 hodin. Směs se nechá zchladnout a pH se upraví pomocí nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného na 7,5. Tento roztok se přidá k suspenzi hydrochloridu 7-amino-4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)chinazolinu (400 mg, 1 mmol), (přípraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 30) v ethanolu (32 ml) a kyseliny octové (95 µl, 1,5 mmol). Směs se potom 15 míchá po dobu 5 minut, přidá se kyanoborohydrid sodný (133 mg, 2 mmol) a pH roztoku se upraví pomocí ledové kyseliny octové na 5. Směs se míchá 18 hodin a organické rozpouštědlo se odstraní odpařením a vzniklá vodná směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se oddělí, promyje se solankou, suší se (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu (96:4 a potom 20 12:8) a získá se 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-7-(2-methoxyethyl-amino)chinazolin (308 mg, 77 %) jako žlutá pěna.

25 ¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,22 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,68 (š s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,7 (s, 1H)

Příklad 33

30 2M vodný roztok hydroxidu sodného (620 µl) se přidá po kapkách při teplotě 5 °C k suspenzi 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-methoxyacetamido-chinazolinu (275 mg, 0,62 mmol) v methanolu (8 ml) a směs se míchá po dobu 90 minut při okolní teplotě. Reakční směs se zředí vodou a pH směsi se upraví pomocí 2M kyseliny chlorovodíkové na 7. Vysrážená pevná látka sebere filtrací, znovu se suspenduje v ethanolu a přidá se 35 5M roztok chlorovodíku v izopropanolu (0,3 ml). Těkavé látky se odstraní za vzniklého roztoku odpařením a pevná látka se promyje etherem a sebere se filtrací a suší se ve vakuu a získá se hydrochlorid 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-methoxyacetamidochinazolinu (216 mg, 82 %).

teplota tání 300 až 306 °C

40 ¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,18 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 11,49 (s, 1H)

45 MS – ESI: 387 [MH]⁺

Elementární analýza:

C₁₉H₁₉N₄O₄F.1HCl.0,6H₂O

50 Nalezeno: C 52,3 % H 4,8 % N 12,7 %
Vypočteno: C 52,6 % H 4,9 % N 12,9 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

Anhydrid kyseliny octové (50 ml) se přidá po kapkách při teplotě 5 °C k roztoku 4-methoxy-2-methylanilinu (49,7 g, 360 mmol) v DMA (200 ml) a směs se míchá po dobu 4,5 hodin při okolní teplotě. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a vzniklá pevná látka se promyje vodou, suší se ve vakuu a získá se N-(4-methoxy-2-methylfenyl)acetamid (57,3 g, 88 %).

¹H NMR spektrum: (CDCl₃) 2,16 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,7 – 6,75 (m, 2H), 7,42 (d, 1H)

Směs chloridu cíničitého (19,3 ml) a 69,5% kyseliny dusičné (10,3 ml) v methylenchloridu se přidá po kapkách k roztoku N-(4-methoxy-2-methylfenyl)acetamidu (28 g, 0,14 mol) v methylenchloridu (500 ml) ochlazeném a udržovaném při teplotě –30 °C. Reakční směs se míchá při teplotě –30 °C po dobu 1,5 hodiny, nechá se ohřát na okolní teplotu a potom se vlije do směsi ledu a vody. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se suší (MgSO₄), rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí petroletheru a ethylacetátu v poměru 2:8 a získá se N-(4-methoxy-2-methyl-5-nitrofenyl)acetamid (17,8 g, 51 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,06 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 9,41 (s, 1H)

Manganistan draselný (68 g) se přidá po částech při teplotě 75 °C k roztoku N-(4-methoxy-2-methyl-5-nitrofenyl)acetamidu (35 g, 0,156 mol) a síranu hořečnatého (38,5 g) ve vodě 2,3 l). Směs se udržuje při teplotě 75 °C po dobu 3,5 hodiny, přidá se další síran hořečnatý (4 g) a manganistan draselný (12 g) a míchání pokračuje po dobu 30 minut při teplotě 75 °C. Nerozpustné látky se odstraní filtrací přes infuzóriovou hlinku, filtrát se ochladí a okyselí se na pH 1 pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vysrážená pevná látka se sebere filtrací, promyje se vodou a vodný filtrát se extrahuje ethylacetátem. Pevný produkt a ethylacetátový extrakt se spojí a extrahují se 2M roztokem hydroxidu sodného. Bazická vodná vrstva se oddělí, promyje se ethylacetátem, okyselí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a znovu se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje solankou, suší se (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 2-acetamido-5-methoxy-4-nitrobenzoová kyselina (21,6 g, 54 %) jako žlutá pevná látka.

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,12 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,74 (s, 1H), 8,75 (s, 1H)

Roztok 2-acetamido-5-methoxy-4-nitrobenzoové kyseliny (21,6 g, 85 mmol) ve vodě (76 ml) a koncentrované kyselině chlorovodíkové (30,5 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Reakční směs se ochladí na 0 °C, vzniklá pevná látka se sebere filtrací, promyje se vodou a suší se ve vakuu a získá se 2-amino-5-methoxy-4-nitrobenzoová kyselina (16,6 g, 92 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 3,79 (s, 3H), 7,23 (s, 3H), 7,52 (s, 1H), 8,8 (š s, 2H)

Roztok 2-amino-5-methoxy-4-nitrobenzoové kyseliny (16,6 g, 78 mmol) ve formamidu (250 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 4,5 hodiny. Reakční směs se ochladí na 0 °C, zředí se vodou a vzniklá sraženina se sebere filtrací, promyje se vodou a suší se ve vakuu a získá se 6-methoxy-7-nitro-3,4-dihydrochinazolin-4-on (11,56 g, 67 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 4,02 (s, 3H), 7,8 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,18 (s, 1H)

Suspenze 6-methoxy-7-nitro-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (8 g, 36 mmol) v thionylchloridu (150 ml) a DMF (0,8 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. Vzniklá pevná

látku se rozetře s etherem, sebere se filtrací a suší se ve vakuu a získá se hydrochlorid 4-chlor-6-methoxy-7-nitrochinazolinu (7,5 g, 75 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 4,13 (s, 3H), 7,8 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,13 (s, 1H)

Směs hydrochloridu 4-chlor-6-methoxy-7-nitrochinazolinu (784 mg, 2,8 mmol) a 2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilinu (621 mg, 3,1 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 26), v izopropanolu (10 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Směs se nechá zchladnout, vysrážený produkt se sebere filtrací, promyje se izopropanolem, etherem a suší se ve vakuu a získá se hydrochlorid 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-nitrochinazolinu (1,12 g, 90 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 11,4 (š s, 1H)

MS – ESI: 403 [MH]⁺

Směs hydrochloridu 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-nitrochinazolinu (1,1 g, 25 mmol) a 10 % palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru (220 Mg) v methanolu (200 ml) a ethanolu (10 ml) se míchá pod vodíkem při 0,2646 MPa po dobu 7 hodin. Katalyzátor se odfiltruje přes infuzórovou hlinku, rozpouštědlo se odstraní z filtrátu odpařením a pevný zbytek se promyje etherem, sebere se filtrací a suší se ve vakuu a získá se hydrochlorid 7-amino-4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-6-methoxychinazolinu (930 mg, 91 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,22 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,9 (s, 1H), 7,4 – 7,5 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,62 (s, 1H)

MS-ESI: 372 [MH]⁺

Methoxyacetylchlorid (62 µl, 0,68 mmol) se přidá po kapkách při teplotě 0 °C k roztoku hydrochloridu 7-amino-4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-6-methoxychinazolinu (215 mg, 0,52 mmol) v methylenchloridu (5 ml) a pyridinu (1,5 ml) a směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C. Přidá se další methoxyacetylchlorid (14 µl, 0,15 mmol) a směs se míchá po dobu 20 minut při teplotě 0 °C. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodu a vodná vrstva se upraví na pH 9 pomocí nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se solankou, suší se (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu, acetonitrilu a methanolu v poměru 60:38:2 a získá se 4-(2-fluor-5-methoxykarbonyloxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-methoxyacetamidochinazolin (175 mg, 75 %) jako bílá pevná látka.

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,21 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,96 (s, 1), 8,40 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,65 (s, 1H)

Příklad 34

Roztok etherového chlorovodíku (1,0 ml, 1,0M roztok, 1,0 mmol) se přidá k 4-chlor-6-methoxy-7-(2-thiomorfolinoethoxy)chinazolinu (340 mg, 1,0 mmol) a 4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilinu (200 mg, 1,2 mol), (jak je popsán v EP 0 061 741 A2) v terc.butanolu (15 ml). Směs se zahřívá na teplotu 95 °C po dobu 1 hodiny a pak se míchá po dobu 18 hodin při okolní teplotě. Reakční směs se zředí acetonem a vysrážený produkt se sebere filtrací, promyje se acetonem a suší se a získá se hemihydrát hydrochloridu 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-thiomorfolinoethoxy)chinazolinu (480 mg, 88 %) jako béžový prášek.

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 3,67 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,70 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,4 – 7,5 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,6 (š s, 1H), 11,7 (š s, 1H)

MS – ESI: 465 [MH]⁺

5

Elementární analýza:

C₂₁H₂₂N₄ClFO₃S.2HCl.0,5H₂O

10	Nalezeno:	C 45,8 %	H 4,4 %	N 10,0 %
	Vypočteno:	C 46,1 %	H 4,6 %	N 10,2 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

15 1,2-Dibromethan (19,2 ml, 286 mmol) se přidá k 7-hydroxy-6-methoxy-4-fenoxychinazolinu (6,0 g, 22 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 16) a uhličitanu draselnému (14,4 g, 107 mmol) v DMF. Směs se míchá při teplotě 85 °C po dobu 2,5 hodin, nechá se zchladnout a nerozpustné materiály se odstraní filtrací. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 93:7. Produkt se rozetře s ethylacetátem a získá se 7-(2-bromethoxy)-6-methoxy-4-fenoxychinazolin (5,3 g, 63 %).

25 Směs 7-(2-bromethoxy)-6-methoxy-4-fenoxychinazolinu (2,0 g, 5,3 mmol) v thiomorfolinu (15 ml) se míchá při okolní teplotě po dobu 5 hodin. Směs se zředí vodou a vzniklá sraženina se sebere filtrací. Pevný produkt se rozpustí v methylenchloridu, promyje se solankou a filtruje se přes filtrační papír. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 6-methoxy-4-fenoxy-7-(2-thiomorfolinoethoxy)chinazolin (2,0 g, 94 %) jako světle žlutá pevná látka.

MS – ESI: 398 [MH]⁺

30

Směs 6-methoxy-4-fenoxy-7-(2-thiomorfolinoethoxy)chinazolinu (2,0 g, 5 mmol) ve 2M kyselině chlorovodíkové (25 ml) se zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 1,5 hodiny. Směs se nechá zchladnout a upraví se na pH 7 pomocí pevného hydrogenuhličitanu sodného. Přidá se methylenchlorid a vzniklý polotuhý produkt se izoluje dekantací a filtrací vodné směsi. Tento produkt se rozpustí v acetonu a nerozpustné materiály se odstraní filtrací. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje a získá se 6-methoxy-7-(2-thiomorfolinoethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (1,5 g, 92 %) jako bílá pevná látka.

35

MS – ESI: 322 [MH]⁺

40

Směs 6-methoxy-7-(2-thiomorfolinoethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (1,5 g, 4,6 mmol), thionylchloridu (25 ml) a DMF (0,2 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. Vzniklá guma se rozdělí mezi vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a methylenchlorid. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (4 x 40 ml). Spojené extrakty se filtrují, rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5. Čistý produkt se rozetře s acetonem a získá se 4-chlor-6-methoxy-7-(2-thiomorfolinoethoxy)chinazolin (400 mg, 25 %) jako oranžověhnědá pevná látka.

45

50

MS – ESI: 342 [MH]⁺

Příklad 35

Roztok etherového chlorovodíku (1,0 ml, 1,0M roztok, 1.0 mmol) se přidá k 4-chlor-6-methoxy-7-(2-(2-methoxyethylamino)ethoxy)chinazolinu (110 mg, 3,5 mmol) a 4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilinu (72 mg, 4,5 mmol), (jak je popsáno v EP 0 061 741 A2) v terc.butanolu (5 ml). Směs se zahřívá na teplotu 95 °C po dobu 1 hodiny, nechá se zchladnout a zředí se acetone. Vysrážený produkt se sebere filtrací, promyje se methylenchloridem a acetone a suší se a získá se hydrát hydrochloridu 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-(2-methoxyethylamino)ethoxy)chinazolinu (110 mg, 59 %) jako béžový prášek.

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆) 3,2 – 3,6 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,58 (t, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,35 (š s, 1H), 10,65 (š s, 1H), 11,75 (š s, 1H)

MS – ESI: 437 [MH]⁺

Elementární analýza:

C₂₀H₂₄N₄ClFO₄·2HCl·1,2H₂O

Nalezeno:	C 45,1 %	H 4,6 %	N 10,1 %
Vypočteno:	C 45,2 %	H 5,0 %	N 10,5 %

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem:

Směs 7-(2-bromethoxy)-6-methoxy-4-fenoxychinazolinu (1,1 g, 2,9 mmol), (připraven jak je popsáno pro výchozí materiál v příkladu 22) v methoxyethylaminu (8 ml) se míchá při okolní teplotě po dobu 4 hodin. Směs se zředí vodou a extrahuje se methylenchloridem (5 x 25 ml). Spojené extrakty se promyjí solankou a filtrací se přes filtrační papír. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu, methanolu a vodného amoniaku v poměru 100:8:1 a získá se 6-methoxy-4-fenox-7-(2-(2-methoxyethylamino)ethoxy)chinazolin (760 mg, 70 %) jako bílá pevná látka.

MS – ESI: 379 [MH]⁺

Směs 6-methoxy-4-fenox-7-(2-(2-methoxyethylamino)ethoxy)chinazolinu (760 mg, 2 mmol) ve 2M kyselině chlorovodíkové (5 ml) se zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 1,5 hodiny. Směs se nechá zchladnout a pevným hydrogenuhlíčanem sodným se směs upraví na pH 7. Voda se odstraní odpařením a zbytek se extrahuje směsí methylenchloridu, methanolu a vodného amoniaku v poměru 100:8:1. Těkavé látky se odstraní z extraktu odpařením, zbytek se rozpustí v methylenchloridu, filtruje se přes filtrační papír a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 6-methoxy-7-(2-(2-methoxyethylamino)ethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (600 mg, 99 %) jako bílá pevná látka.

Směs 6-methoxy-7-(2-(2-methoxyethylamino)ethoxy)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (300 mg, 1 mmol), thionylchloridu (5 ml) a DMF (0,1 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 45 minut. Přebytek thionylchloridu se odstraní odpařením a zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem. Vzniklá guma se rozdělí mezi vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného a methylenchlorid. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (4 x 40 ml). Spojené extrakty se filtrují přes filtrační papír a rozpouštědlo se odstraní odpařením a získá se 4-chlor-6-methoxy-7-(2-(2-methoxyethylamino)ethoxy)chinazolin (120 mg, 38 %) jako žlutá pevná látka.

Příklad 36

Směs 4-chlor-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolinu (202 mg, 0,6 mmol) a 5M izopropanolového chlorovodíku (1,5 ml) v izopropanolu (5 ml) se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 18 hodin. Směs se nechá zchladnout a těkavé látky se odstraní odpařením. Zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu a vodná vrstva se upraví na pH 6,5 pomocí 0,1M hydroxidu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a solankou, suší se (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu (95:5). Čistá pevná látka se rozpustí ve směsi methylenchloridu a methanolu a přidá se 2,2 M etherový roztok chlorovodíku. Těkavé látky se odstraní odpařením, pevný zbytek se suspenduje v etheru, sebere se filtrací, promyje se etherem a suší se ve vakuu a získá se hydrochlorid 4-(4-brom-2,6-difluoranilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolinu (91 mg, 26 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,3 – 2,4 (m, 2H), 3,1 – 3,2 (m, 2H), 3,3 – 3,4 (m, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,01 (d, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

MS – ESI: 511 [MH]⁺

Elementární analýza:

C₂₂H₂₃N₄O₃BrF₂·0,3H₂O·1,85HCl·0,09ether·0,05CH₂Cl₂

Nalezeno:	C 45,4 %	H 4,7 %	N 9,2 %
Vypočteno:	C 45,4 %	H 4,5 %	N 9,4 %

Výchozí materiál se připraví následovně:

Diethylazodikarboxylát (2,67 ml, 17 mmol) se přidá po kapkách k roztoku 3-morfolinopropan-1-olu (1,54 g, 10 mmol), 7-hydroxy-3,4-dihydro-6-methoxy-3-((pivaloyloxy)methyl)chinazolin-4-onu (2,6 g, 8,5 mmol) a trifenyfosfinu (4,45 g, 17 mmol) v methylenchloridu (40 ml). Po 2 hodinovém míchání při okolní teplotě se těkavé látky odstraní odpařením. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu a methanolu, nejprve v poměru 97:3, poté v poměru 95:5 a získá se 3,4-dihydro-6-methoxy-3-((pivaloyloxy)methyl)-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin-4-on (3,6 g, 97 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1,12 (s, 9H), 2,2 – 2,3 (m, 2H), 3,1 – 3,2 (m, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,65 – 3,75 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,05 (d, 2H), 4,25 (t, 2H), 5,93 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H)

Roztok 3,4-dihydro-6-methoxy-3-((pivaloyloxy)methyl)-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin-4-onu (4,93 g, 11,4 mmol) v nasyceném roztoku methanolického amoniaku se míchá při okolní teplotě po dobu 2 dnů. Těkavé látky se odstraní odpařením. Pevná látka se suspenduje v etheru, sebere se filtrací, promyje se etherem a suší se ve vakuu a získá se 4-hydroxy-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin (2,87 g, 79 %).

¹H NMR spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,2 – 2,3 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,05 (d, 2H), 4,26 (t, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,96 (s, 1H)

Roztok 4-hydroxy-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolinu (2,87 g, 9 mmol) a DMF (1 ml) v thionylchloridu (35 ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 45 minut. Po přidání toluenu se těkavé podíly odstraní odpařením. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu a vodná vrstva se upraví na pH 8 pomocí 2M vodného hydroxidu sodného. Organická vrstva se promyje

vodou a solankou, suší se (MgSO_4) a těkavé látky se odstraní odpařením. Pevný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií eluováním směsí methylenchloridu, acetonitrilu a methanolu v poměru 50:47:2,5 a získá se 4-chlor-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin (2 g, 66 %)

- 5 ^1H NMR spektrum: (CDCl_3) 2,13 (m, 2H), 2,48 (š s, 4H), 2,56 (t, 2H), 3,72 (t, 4H), 4,05 (s, 3H), 4,29 (t, 2H), 7,37 (d, 2H), 8,86 (s, 1H)

Příklad 37

10

Zde jsou uvedeny reprezentativní farmaceutické dávkové formy obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl (zde označovány jako sloučenina X) pro terapeutické nebo profylaktické použití u lidí:

(a) tableta I	mg/tableta
sloučenina X	100
laktóza Ph. Eur.	182,75
sodná sůl kroskarmelózy	12,0
pasta kukuřičného škrobu (5 % hmotn./obj. pasta)	2,25
stearát hořečnatý	3,0
(b) tableta II	mg/tableta
sloučenina X	50
laktóza Ph. Eur.	223,75
sodná sůl kroskarmelózy	6,0
kukuřičný škrob	15,0
polyvinylpyrrolidon (5 % hmotn./obj. pasta)	2,25
stearát hořečnatý	3,0
(c) tableta III	Mg/tableta
sloučenina X	1,0
laktóza Ph. Eur.	93,25
sodná sůl kroskarmelózy	4,0
kukuřičný škrob (5 % hmotn./obj. pasta)	0,75
stearát hořečnatý	1,0
(d) kapsle	Mg/kapsle
sloučenina X	10
laktóza Ph. Eur.	488,5
stearát hořečnatý	1,5

15

(e)	injekce I	(50 mg/ml)
	sloučenina X	5,0 % hmotn./obj.
	1N roztok hydroxidu sodného	15,0 % obj./obj.
	0,1N kyselina chlorovodíková (k úpravě pH na 6)	
	polyethylenglykol 400	4,5 % hmotn./obj.
	voda pro injekce do 100 %	
(f)	injekce II	(10 mg/ml)
	sloučenina X	1,0 % hmot./obj.
	fosforečnan sodný BP	3,6 % hmot./obj.
	0,1N roztok hydroxidu sodného	15,0 % obj./obj.
	voda pro injekce do 100 %	
(g)	injekce III	1 mg/ml, pufováno na pH 6)
	sloučenina X	0,1 % hmot./obj.
	fosforečnan sodný BP	2,26 % hmot./obj.
	kyselina citronová	0,38 % hmot./obj.
	polyethylenglykol 400	3,5 % hmot./obj.
	voda pro injekce do 100 %	

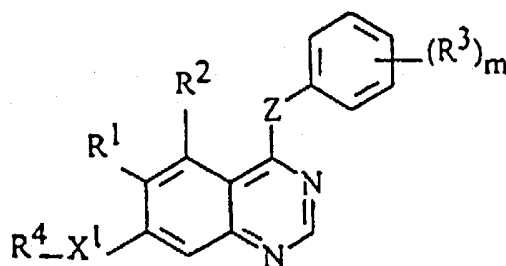
Poznámka

- 5 Výše uvedené přípravky lze připravit obvyklými způsoby, které jsou z farmaceutické praxe dobře známy. Tablety (a) až (c) mohou být připraveny obvyklými způsoby v enterosolventní formě, například za použití povlaku z acetát-ftalátu celulózy.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

- 15 1. Chinazolinový derivát obecného vzorce I



(I)

kde Z znamená -O-, -NH- nebo -S-;

m znamená celé číslo 1 až 5 s tím, že když Z znamená -NH-, m je číslo od 3 do 5;

20

R^1 je vodík, hydroxyskupina nebo alkoxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku;

R^2 je vodík;

5 R^3 je hydroxyskupina, halogen, alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina nebo kyanoskupina;

10 X^1 znamená $-O-$, $-CH_2-$, $-NR^7-$ nebo $-NR^8CO-$, kde R^7 a R^8 každý znamená vodík;

R^4 je vybrán z jedné z následujících skupin:

1) vodík, alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, výhodně hydroxyalkylová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina s 1 až 15 5 atomy uhlíku;

2) alkyl X^2COR^{12} s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu, kde X^2 je $-O-$ a R^{12} je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku;

20 3) alkyl X^3R^{17} s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu, kde X^3 znamená $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{18}CO-$, $-CONR^{19}-$, $-NR^{21}SO_2-$ nebo $-NR^{22}-$, kde R^{18} , R^{19} , R^{21} a R^{22} každý nezávisle znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylo a 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu a R^{17} je vodík, alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina nebo 5 nebo 6 členná nasycená 25 heterocyklická skupina vybraná z tetrahydropyranu a morfolinoskupiny;

4) alkyl R^{23} s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu, kde R^{23} je 5 nebo 6 členná nasycená heterocyklická skupina s jedním nebo dvěma heteroatomy nezávisle na sobě vybranými z O, S a N, přičemž 30 heterocyklická skupina může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

5) alkenyl R^{23} se 2 až 5 atomy uhlíku v alkenylu, kde R^{23} má význam definovaný výše;

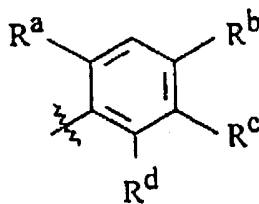
35 6) alkyl X^4 alkyl X^5R^{24} s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylech, kde X^4 a X^5 , které jsou stejné nebo různé, znamenají $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{25}CO-$, $-SO_2NR^{27}-$, $-NR^{28}SO_2-$ nebo $-NR^{29}-$, kde R^{25} , R^{27} , R^{28} a R^{29} každý nezávisle znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a R^{24} znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;

40 kromě 4-(3,4,5-trimethoxyfenoxy)-6,7-dimethoxychinazolinu,
4-(3-methoxyfenylthio)-6,7-dimethoxychinazolinu,
4-(3-chlorfenylthio)-6,7-dimethoxychinazolinu,
4-(3-chlorfenoxy)-6,7-dimethoxychinazolinu,
4-(3-chlorfenylthio)-6,7-dimethylchinazolinu a
45 4-(3,4,5-trimethoxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolinu;

a jeho soli.

2. Chinazolinový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^1 znamená vodík, hydroxylovou skupinu, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu.

3. Chinazolinový derivát podle nároků 1 až 2 obecného vzorce I, kde fenylová skupina nesoucí $(R^3)_m$ má obecný vzorec II:



(II),

kde

R^a znamená vodík, methylovou skupinu, fluor nebo chlor,

5

R^b znamená vodík, methylovou skupinu, methoxyskupinu, brom, fluor nebo chlor;R^c znamená vodík nebo hydroxyskupinu a

10

R^d znamená vodík, fluor nebo chlor.

4. Chinazolinový derivát podle nároků 1 až 3 obecného vzorce I, kde Z znamená NH.

15

5. Chinazolinový derivát podle nároků 1 až 4 obecného vzorce I, kde X¹ znamená –O–, –NR⁸CO–, kde R⁸ znamená vodík nebo NH.6. Chinazolinový derivát podle nároků 1 až 5 obecného vzorce I, kde R⁴ je vybrán z následujících skupin:

20

1) alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina s 2 až 4 atomy uhlíku,

2) alkylX²COR¹² se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu, kde X² má význam definovaný v nároku 1 a R¹² znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;

25

3) alkylX³R¹⁷ se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylu, kde X³ má význam definovaný v nároku 1 a R¹⁷ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cyklopentylovou skupinu a cyklohexylovou skupinu;

30

4) alkylR³⁰ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, kde R³⁰ je vybrán ze souboru, který zahrnuje pyrrolidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, 1,3-dioxolan-2-ylovou skupinu, 1,3-dioxan-2-ylovou skupinu, 1,3-dithiolan-2-ylovou skupinu a 1,3-dithian-2-ylovou skupinu, kde příslušná skupina je vázaná k alkylové skupině s 1 až 4 atomy uhlíku přes atom uhlíku a kde skupina může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo alkylR³¹ se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylu, kde R³¹ je skupina vybraná ze souboru, který zahrnuje morfolinovou skupinu, thiomorfolinovou skupinu, pyrrolidin-1-ylovou skupinu, piperazin-1-ylovou skupinu a piperidinovou skupinu, kde příslušná skupina může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku;

40

5) alkenylR³⁰ se 3 až 4 atomy uhlíku v alkenylu, kde R³⁰ má uvedený význam;

45

6) alkenylR³¹ se 3 až 4 atomy uhlíku v alkenylu, kde R³¹ má výše uvedený význam;

7) $\text{alkylX}^4\text{alkylX}^5\text{R}^{24}$ s 2 až 3 atomy uhlíku v alkylech, kde X^4 a X^5 mají význam definovaný v nároku 1 a R^{24} alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku.

5 7. Chinazolinový derivát podle nároků 1 až 6 obecného vzorce I, kde R^4 je vybrán z následujících skupin:

1) alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina se 2 až 3 atomy uhlíku, aminoalkylová skupina se 2 až 3 atomy uhlíku,

10

2) $\text{alkylX}^3\text{R}^{17}$ se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu, kde X^3 má význam definovaný podle nároků 1 a R^{17} znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, cyklopentylovou skupinu a cyklohexylovou skupinu;

15

3) alkylR^{30} s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu, kde R^{30} je vybrán ze souboru, který zahrnuje pyrrolidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, 1,3-dioxolan-2-ylovou skupinu, 1,3-dioxan-2-ylovou skupinu, 1,3-dithiolan-2-ylovou skupinu a 1,3-dithian-2-ylovou skupinu, kde příslušná skupina je vázaná k alkylové skupině s 1 až 2 atomy uhlíku přes atom uhlíku a kde skupina může nést jeden substituent vybraný ze souboru, který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo alkylR^{31} se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu, kde R^{31} je skupina vybraná ze souboru, který zahrnuje morfolinovou skupinu, thiomorfolinovou skupinu, piperidinoskupinu, pyrrolidin-1-ylovou skupinu a piperazin-1-ylovou skupinu, kde příslušná skupina může nést jeden substituent vybraný ze souboru který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a alkoxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a

20

4) $\text{alkylX}^4\text{alkylX}^5\text{R}^{24}$ se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylech, kde X^4 a X^5 mají význam definovaný podle nároku 1 a R^{24} znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku.

30

8. Chinazolinový derivát podle nároků 1 až 7 obecného vzorce I, kde

R^4 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, 2-hydroxyethylovou skupinu, 3-hydroxypropylovou skupinu, 2-methoxyethylovou skupinu, 3-methoxypropylovou skupinu, 2-(methylsulfinyl)ethylovou skupinu, 2-(methylsulfonyl)ethylovou skupinu, 2-(N,N-dimethylamino)ethylovou skupinu, 3-(N,N-dimethylamino)propylovou skupinu, 2-morfolinoethylovou skupinu, 3-morfolinopropylovou skupinu, 2-piperidinoethylovou skupinu, 3-piperidinopropylovou skupinu, 2-(piperazin-1-yl)ethylovou skupinu, 3-(piperazin-1-yl)propylovou skupinu, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethylovou skupinu, 3-(pyrrolidin-1-yl)propylovou skupinu, (1,3-dioxolan-2-yl)methylovou skupinu, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethylovou skupinu, 2-(2-methoxyethylamino)ethylovou skupinu, 3-(2-methoxyethylamino)propylovou skupinu, 2-thiomorfolinoethylovou skupinu, 3-thiomorfolinopropylovou skupinu, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylovou skupinu, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylovou skupinu nebo 2-(2-methoxyethoxy)ethylovou skupinu.

40

45 9. Chinazolinový derivát podle nároků 1 až 8 obecného vzorce I, kde

R^4 znamená 2-hydroxyethylovou skupinu, 3-hydroxypropylovou skupinu, 2-methoxyethylovou skupinu, 3-methoxypropylovou skupinu, 2-(methylsulfinyl)ethylovou skupinu, 2-(methylsulfonyl)ethylovou skupinu, 2-(N,N-dimethylamino)ethylovou skupinu, 3-(N,N-dimethylamino)propylovou skupinu, 2-morfolinoethylovou skupinu, 3-morfolinopropylovou skupinu, 2-piperidinoethylovou skupinu, 3-piperidinopropylovou skupinu, 2-(piperazin-1-yl)ethylovou skupinu, 3-(piperazin-1-yl)propylovou skupinu, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethylovou skupinu, 3-(pyrrolidin-1-yl)propylovou skupinu, (1,3-dioxolan-2-yl)methylovou skupinu, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethylovou skupinu, 2-(2-methoxyethylamino)ethylovou skupinu, 3-(2-methoxyethylamino)propylovou skupinu, 2-thiomorfolinoethylovou skupinu, 3-thiomorfolinopropylovou skupinu,

50

55

skupinu, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylovou skupinu, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylovou skupinu nebo 2-(2-methoxyethoxy)ethylovou skupinu.

10. Chinazolinový derivát podle nároku 1, kterým je

4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-methoxyacetamidochinazolin,
 4-(4-brom-2,6-difluoranilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin a jejich soli.

11. Chinazolinový derivát podle nároku 1, kterým je:

4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-methylthioethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,
 7-(2-acetoxyethoxy)-4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxychinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-morfolinoethoxy)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-piperidinoethoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(2-methoxyethylamino)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-cyklopentyloxyethoxy)chinazolin,
 4-(2,4-difluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(2,4-difluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin
 a jejich soli.

12. Chinazolinový derivát podle nároku 1, kterým je

4-(4-brom-2,6-difluoranilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(4-brom-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxychinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-thiomorfolinoethoxy)chinazolin,
 6,7-dimethoxy-4-(3-hydroxy-4-methylfenoxi)chinazolin,
 4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(3-morfolinopropoxy)chinazolin,
 4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(2-hydroxyethoxy)-6-methoxychinazolin,

4-(4-chlor-2-fluor-5-hydroxyanilino)-6-methoxy-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)-chinazolin,

4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-7-(2-methoxyethoxy)chinazolin,

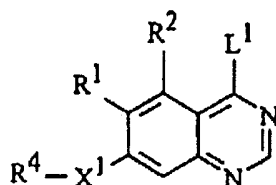
4-(2-fluor-5-hydroxy-4-methylanilino)-6-methoxy-7-(2-(methylsulfinyl)ethoxy)chinazolin

a jejich soli.

13. Chinazolinový derivát obecného vzorce I podle nároků 1 až 12, který je ve formě farmaceuticky přijatelné soli.

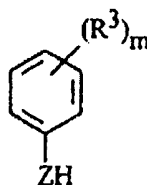
14. Způsob přípravy chinazolinového derivátu obecného vzorce I nebo jeho soli, jak je definován v nároku 1, vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci chinazolinového derivátu obecného vzorce III



(III),

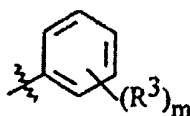
kde R^1 , R^2 , X^1 a R^4 mají význam definovaný v nároku 1 a L^1 znamená odštěpitelnou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce IV:



(IV),

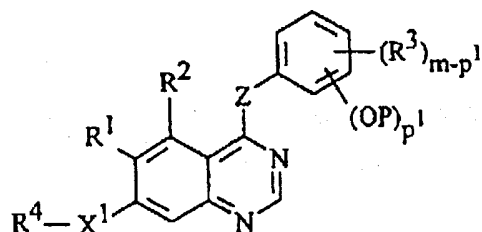
kde Z, R^3 a m mají význam definovaný v nároku 1, čímž se získá chinazolinoderivát obecného vzorce I,

(b) pro přípravu chinazolinových derivátů obecného vzorce I a jejich solí, ve kterých skupina obecného vzorce IIa:



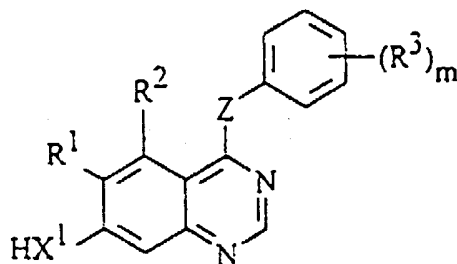
(IIa),

kde R^3 a m mají význam definovaný v nároku 1, představuje fenylovou skupinu nesoucí jednu nebo více hydroxyskupin, odstranění chránicí skupiny z chinazolinového derivátu obecného vzorce V



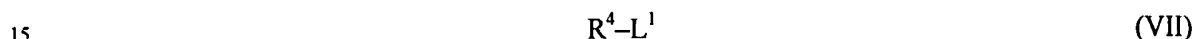
(V),

- 5 kde X^1 , m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a Z mají význam definovaný v nároku 1, P znamená chránicí skupinu fenolické hydroxylové skupiny a p^1 je celé číslo 1 až 5 rovné počtu chráněných hydroxylových skupin a že $m-p^1$ je rovno počtu substituentů R^3 , které nejsou chráněné hydroxyskupiny,
- 10 (c) pro přípravu těch chinazolinových derivátů obecného vzorce I a jejich solí, kde substituent X^1 je $-O-$, nebo $-NR^7-$, kde R^1 má význam definovaný v nároku 1, reakci chinazolinového derivátu obecného vzorce VI:



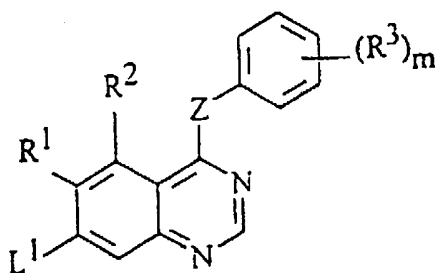
(VI),

kde X^1 , R^1 , R^2 , R^3 a Z mají význam definovaný v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce VII



kde R^4 má význam definovaný v nároku 1 a L^1 má význam definovaný výše,

(d) reakci chinazolinového sloučeniny obecného vzorce VIII:



(VIII),

kde R^1 , R^2 , R^3 , Z a m mají významu definovaný v nároku 1 a L^1 má uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce IX:



kde R^4 a X^1 mají význam definovaný v nároku 1;

(e) pro přípravu chinazolinových derivátů obecného vzorce I a jejich solí, kde R^4 znamená alkyl R^{32} s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu, kde R^{32} je vybrán z jedné z následujících čtyř skupin:

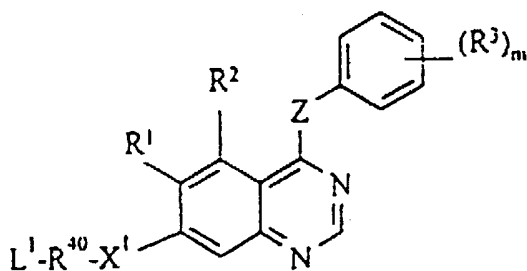
1) X^6 alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylu, kde X^6 znamená $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{33}CO-$ nebo $-NR^{34}SO_2-$ kde R^{33} a R^{34} každý nezávisle znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxyly a 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu;

2) $NR^{35}R^{36}$, kde R^{35} a R^{36} , které mohou být stejné nebo různé, každý znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxyly a 2 až 3 atomy uhlíku v alkylu,

3) X^7 alkyl X^5R^{24} s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylu, kde X^7 znamená $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{37}CO-$, $-NR^{38}SO_2-$ nebo $-NR^{39}-$, kde R^{37} , R^{38} a R^{39} každý znamená nezávisle vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a X^5 a R^{24} mají význam definovaný v nároku 1 a

4) R^{31} kde R^{31} je 5 nebo 6členná nasycená heterocyklická skupina s jedním nebo dvěma heteroatomy, ze kterých je jeden atom dusíku a druhý je vybrán nezávisle se souboru, který zahrnuje O, S a N, přičemž heterocyklická skupina je vázána k alkylové skupině se 2 až 5 atomy uhlíku přes atom dusíku a kde heterocyklická skupina může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru, který zahrnuje oxoskupinu, hydroxyskupinu, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

reakci chinazolinové sloučeniny obecného vzorce X



(X)

kde X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , Z a m mají význam definovaný v nároku 1, L^1 má uvedený význam a R^{40} znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, se sloučeninou obecného vzorce XI



kde R^{32} má uvedený význam,

(f) pro přípravu chinazolinových sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, kde substituent R^4-X^1 znamená alkylaminovou skupinu, reakci chinazolinových derivátů obecného vzorce I, kde substituent R^4-X^1 znamená aminovou skupinu, s alkylačním činidlem;

(g) pro přípravu chinazolinových sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, kde R^4-X^1 je amino-skupina, redukci odpovídajícího chinazolinového derivátu obecného vzorce I, kde substituent v odpovídající poloze chinazolinového kruhu je nitroskupina;

5 a kde pokud je požadována sůl chinazolinového derivátu obecného vzorce I, reaguje získaná sloučenina s kyselinou nebo bází za vzniku žádané soli.

10 **15.** Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako aktivní složku chinazolinový derivát obecného vzorce I, jak je definován v nároku 1 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl spolu s farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou nebo nosičem.

15 **16.** Použití chinazolinového derivátu podle kteréhokoli z nároků 1 až 13 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léčiva pro vyvolání účinku snižujícího antiangiogenní a/nebo vaskulární permeabilitu v případě potřeby u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

15

20

Konec dokumentu
