

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 3244-98

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08. 04. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.04.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/015351**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 09. 99**  
(Věstník č. 9/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/05778**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/38983**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 239/94**  
**C 07 D 487/04**  
**C 07 D 471/04**  
**C 07 D 495/04**

(71) Přihlášovatel:

WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris  
Plains, NJ, US;

(72) Původce:

Bridges Alexander James, Saline, MI, US;  
Denny William Alexander, Pakuranga, NZ;  
Dobrusin Ellen Myra, Ann Arbor, MI, US;  
Small Jeffrey B., Grafton, NZ;  
Doherty Annette Marlan, Paris, FR;  
Fry David William, Ypsilanti, MI, US;  
McNamara Dennis Joseph, Ann Arbor, MI,  
US;  
Showalter Howard Daniel Hollis, Ann Arbor,  
MI, US;  
Zhou Hairong, Ann Arbor, MI, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,  
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Ireversibilní inhibitory tyrosin kinas a  
farmaceutické kompozice na jejich bázi**

(57) Anotace:

Ireversibilní inhibitory tyrosin kinas.  
Farmaceutické kompozice na bázi těchto  
sloučenin a jejich použití pro léčbu rakoviny,  
restenozy, artherosklerozy, endometriozy a  
psoriázy.

CZ 3244-98 A3

01-2136-98-Če

Ireversibilní inhibitory tyrosin kinas a farmaceutické kompozice na jejich bázi

#### Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin, které jsou ireversibilními inhibitory tyrosin kinas a farmaceutických prostředků na jejich bázi.

#### Dosavadní stav techniky

Rakovina je obecně považována za chorobu intracelulárního signalizačního systému nebo mechanismu přenosu signálů. Buňky dostávají instrukce, aby se buď množily nebo nemnožily z mnoha extracelulárních zdrojů. Účelem systému přenosu signálů je zachytit tyto a jiné signály na povrchu buňky, dostat je do buňky a potom přenést tyto signály na jádro, cytoskeleton a do mechanismu transportu a syntézy proteinu.

Nejčastější příčinou rakoviny je série defektů buď v těchto proteinech, pokud jsou mutovány, nebo v regulaci množství tohoto proteinu v buňce v tom smyslu, že dochází buď k nadprodukci nebo nedostatečné produkci tohoto proteinu. K základnímu stavu, v němž jádro buňky obdrží signál k proliferaci, přestože tento signál ve skutečnosti nebyl vydán, dochází nejčastěji v důsledku existence určitých klíčových lézí v buňce. Může k tomu dojít různými mechanismy. Někdy může buňka zahájit produkci autentického růstového faktoru pro své vlastní receptory v době, kdy by tak učinit neměla; tento mechanismus bývá označován termínem "mechanismus autokrinní smyčky". Mutace povrchových buněčných receptorů, které obvykle do buňky přenášejí signály



prostřednictvím tyrosin kinas, mohou vést k aktivaci kinasy za nepřítomnosti ligandu a k přenosu signálu, který zde ve skutečnosti není. Alternativně mohou být mnohé povrchové kinasy nadexprimovány na povrchu buňky, což vede k neúměrně silné odpovědi na slabý signál. Uvnitř buňky existuje řada úrovní, na nichž může mutace nebo nadexprese vést ke stejnému falešnému signálu v buňce. Kromě toho se při rakovině uplatňuje celá řada jiných druhů signalizačních defektů. Předložený vynález se vztahuje k rakovinám, které jsou poháněny třemi výše popsanými mechanismy, na nichž se podílejí povrchové buněčné receptory z třídy tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Tato třída se skládá z receptoru EGF (také známého pod označením Erb-B1), receptoru Erb-B2 a jeho konstitutivně účinného onkoproteinového mutantu Neu, receptoru Erb-B3 a receptoru Erb-B4. Za použití sloučenin podle vynálezu, které jsou popsány dále, je také možno terapeuticky ovlivňovat jiné biologické procesy poháněné členy třídy receptorů EGF.

EGFR obsahuje jako své dva nejdůležitější ligandy epidermální růstový faktor (EGF) a transformační růstový faktor alfa (TGFA). Tyto receptory se zdají mít pouze vedlejší funkce u dospělého člověka, ale pravděpodobně se podílejí na chorobném procesu velké části všech rakovin, zejména rakoviny tlustého střeva a prsu. Blízce příbuzné receptory Erb-B2, Erb-B3 a Erb-B4 obsahují jako hlavní ligandy třídu Heregulinů, přičemž nadexprese a mutace těchto receptorů byla neomylně identifikována jako hlavní rizikový faktor u rakoviny prsu se špatnou prognózou. Kromě toho bylo ukázáno, že všechny čtyři členy této třídy receptorů mohou vytvářet heterodimerní signalizační komplexy s jinými členy této třídy a že tento jev může vést k synergické transformační kapacitě, pokud je při maligním jevu nadexprimován více než jeden člen z této třídy. Bylo zjištěno, že nadex-

prese více než jednoho členu z této třídy je u zhoubných chorob člověka poměrně běžná.

Chorobou, při níž dochází k nežádoucí proliferaci buněk, je kromě rakoviny také restenosa, která zahrnuje v proliferaci buněk vaskulárního hladkého svalstva. Restenosa je hlavní klinickou komplikací spojenou s koronární angioplastikou a jinými lékařskými zásahy. V období 0 až 6 měsíců k ní dochází u asi 30 až 50 % pacientů, kteří se podrobili balonkové antioplastice za účelem vyčištění ucpaných koronárních artérií ve snaze léčit srdeční chorobu vyvolanou uzávěrem artérií. Restenosa je příčinou značné nemocnosti pacientů a zvýšené nákladnosti zdravotní péče.

Proces restenosis je iniciován poraněním cév, tepen i žil, po němž dojde k uvolňování trombogenních, vasoaktivních a mitogenních faktorů. Poranění endothelia a hlubokých cév vede k agregaci destiček, vzniku thrombů, zánětu a aktivaci makrofágů a buněk hladkého svalstva. Tyto události indukují produkci a uvolňování růstových faktorů a cytokinů, které dále mohou podporovat svou vlastní syntézu a uvolňování z terčovitých buněk. Zahájí se tedy samoudržující se proces, na němž se podílí růstové faktory, jako EGF, růstový faktor z krevních destiček (PDGF) nebo růstový faktor fibroblastu (FGF). Bylo by tudíž užitečné mít k dispozici ireversibilní inhibitory signálních transdukčních drah, zejména tyrosin kinas, jako EGF, PDGF, FGF nebo src tyrosin kinas.

Psoriasis, proliferativní chorobu kůže, nelze v současné době dobře léčit. Často se léčí protirakovinovými činidly, jako je methotrexate, které mají velmi vážné vedlejší účinky a které nejsou příliš účinné při dávkování, kterého je nutno použít v důsledku omezení jejich toxicitou. Předpokládá se, že TGFalfa je hlavním růstovým faktorem,

který je nadměrně produkován při psoriasis, poněvadž u 50 % transgenních myší s nadexpresí TGFalfa se vyvine psoriasis. Na základě těchto skutečností se zdá být zřejmé, že dobrého inhibitoru signalizace EGFR by bylo možno použít jako anti-psoriatického činidla, přednostně, ale nikoliv nutně za použití topického dávkování.

Oproti reversibilním inhibitorům tyrosin kinasy jsou ireversibilní inhibitory zvláště výhodné, jelikož je jich možno použít pro prodloužené potlačení tyrosin kinasy, které je omezeno pouze normální rychlostí resyntézy receptorů (tzv. obratem, "turnover").

Další informace o úloze, kterou hrají src tyrosin kinasy v biologických procesech spojených s rakovinou a restenosou je možno nalézt v následujících publikacích, které jsou citovány náhradou za přenesení celého jejich obsahu do tohoto textu:

Benjamin C. W. a Jones D. A., Platelet-Derived Growth Factor Stimulates Growth Factor Receptor Binding Protein-2 Association With Src In Vascular Smooth Muscle Cells, JBC, 1994; 269: 30911-30916;

Kovalenko M., et al., Selective Platelet-Derived Growth Factor Receptor Kinase Blockers Reverse Cis-transformation, Cancer Res, 1994; 54: 6106-6114;

Schwartz R. S., et al., The Restenosis Paradigm Revisited: An Alternative Proposal for Cellular Mechanisms, J. Am. Coll. Cardiol., 1992, 20: 1284-1293 a

Libby P., et al., Cascade Model for Restenosis - A Special Case of Atherosclerosis Progression, Circulation, 1992, 86: 47-52.

Další informace o úloze, kterou hrají EGF tyrosin kinasy v biologických procesech spojených s rakovinou a restenosou je možno nalézt v následující publikaci, která je zde citována náhradou za přenesení celého jejího obsahu do tohoto textu:

Jonathan Blay a Morley D. Hollenberg, Heterologous Regulation Of EGF Receptor Function In Cultured Aortic Smooth Muscle Cells, Eur. J. Pharmacol., Mol. Pharmacol. Sect., 1989, 172(1): 1-7.

Informace o tom, že protilátky proti EGF nebo EGFR vykazují in vivo protinádorovou účinnost je možno nalézt v následujících publikacích, které jsou citovány náhradou za přenesení celého jejich obsahu do tohoto textu:

Modjtahedi H., Eccles S., Box G., Styles J., Dean C., Immunotherapy Of Human Tumour Xenografts Overexpressing The EGF Receptor With Rat Antibodies That Block Growth Factor-Receptor Interaction, Br. J. Cancer, 1993, 67: 254-261;

Kurachi H., Morishige K. I., Ameiya K., Adachi H., Hirota K., Miyake A., Tanizawa O., Importance Of Transforming Growth Factor Alpha/Epidermal Growth Factor Receptor Autocrine Growth Mechanism In an Ovarian Cancer Cell Line In Vivo, Cancer Res., 1991, 51: 5956-5959;

Masui H., Moroyama T., Mendelsohn J., Mechanism Of Antitumor Activity In Mice For Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies With Different Isotypes, Cancer Res., 1986, 46: 5592-5598;

Rodeck U., Herlyn M., Herlyn D., Molthoff C., Atkinson B., Varello M., Steplewski Z., Koprowski H., Tumor

Growth Modulation By A Monoclonal Antibody To The Epidermal Growth Factor Receptor: Immunologically Mediated And Effector Cell-Independent Effects, *Cancer Res.*, 1987, 47: 3692-3696;

Guan E., Zhou T., Wang J., Huang P., Tang W., Zhao M., Chen Y., Sun Y., Growth Inhibition Of Human Nasopharyngeal Carcinoma In Athymic Mice By Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies, *Internat., J. Cell. Clon.*, 1989, 7: 242-256 a

Masui H., Kawamoto T., Sato J. D., Wolf B., Sato G., Mendelsohn J., Growth Inhibition Of Human Tumor Cells In Athymic Mice By Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies, *Cancer Res.*, 1984, 44: 1002-1007.

Protinádorová účinnost inhibitorů proteinu tyrosin kinasy je kromě toho popsána v následujících dokumentech, které jsou citovány náhradou za přenesení celého jejich obsahu do tohoto textu:

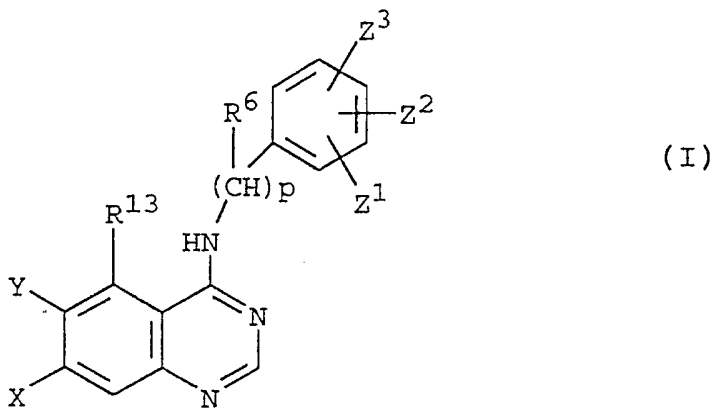
Buchdunger E., Trinks U., Mett H., Regenass U., Muller M., Meyer T., McGlynn E., Pinna L. A., Traxler P., Lydon N. B., 4,5-Dianilinophtalimide: A Protein Tyrosine Kinase Inhibitor With Selectivity For The Epidermal Growth Factor Receptor Signal Transduction Pathway And Potent In Vivo Antitumor Activity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91: 2334-2338.

Buchdunger E., Mett H., Trinks U., Regenass U., Muller M., Meyer T., Beilstein P., Wirz B., Scheider P., Traxler P., Lydon N., 4,5-Bis(4-Fluoroanilino)Phthalimide: A Selective Inhibitor Of The Epidermal Growth Factor Receptor Signal Transduction Pathway With Potent In Vivo Mdd Antitumor Activity, *Clinical Cancer Research*, 1995, 1: 813-821.

Sloučeniny, které jsou reversibilními inhibitory tyrosin kinasy jsou popsány v US patentech č. 5 457 105, 5 475 001 a 5 409 930 a v PCT publikacích WO 9519774 a WO 9519970. Sloučeniny podle tohoto vynálezu, jejichž struktura se liší od inhibitorů tyrosin kinasy popsaných ve výše uvedených dokumentech, jsou ireversibilními inhibitory tyrosin kinasy.

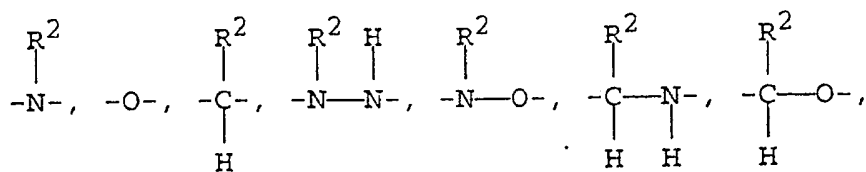
Podstata vynálezu

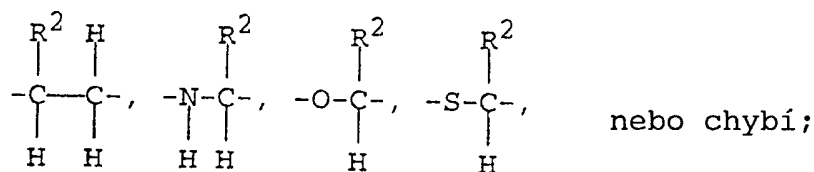
Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



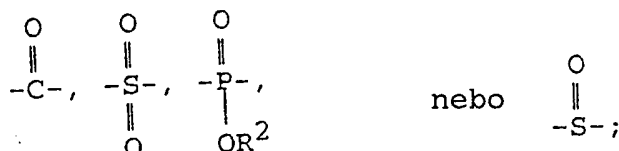
kde

- X představuje skupinu -D-E-F a
- Y představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, halogen, -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo vodík; nebo
- X představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, halogen, -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo vodík; a
- Y představuje skupinu -D-E-F;
- D představuje skupinu obecného vzorce





E představuje skupinu obecného vzorce



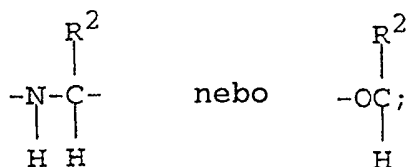
F představuje skupinu obecného vzorce



příčemž, když E představuje skupinu vzorce



potom D nepředstavuje skupinu vzorce



R<sup>1</sup> představuje vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-morfo-

lino,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-thiomorfolino,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-hexahydro-azepin nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  a  $-\text{N}(\text{A})-\text{B}$ , kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_n$ -OH,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperazinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-pyrrolidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-pyridyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-imidazolyl nebo  $\div(\text{CH}_2)_n$ -imidazolyl;

$Z^1$ ,  $Z^2$  a  $Z^3$  představuje každý nezávisle vodík, halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxykupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, acyloxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,  $-\text{N}(\text{alkyl})_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí,  $-\text{NH}(\text{cykloalkyl})$  se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části,  $-\text{N}(\text{cykloalkyl})_2$  s 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, acylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, azidoskupinu, thioalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfinylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfonylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, alkenylskupinu se 2 až 4

atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku nebo alkylnylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;

$R^5$  představuje vodík, halogen, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(CH_2)_n-N$ -piperidinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -piperazinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -piperazinylnyl( $N_4$ -alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n-N$ -pyrrolidinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -pyridinylnyl,  $-(CH_2)_n-N$ -imidazolyl,  $-(CH_2)_n-N$ -morfolino,  $-(CH_2)_n-N$ -thiomorfolino,  $-C(H)=CH_2$ ,  $-CH=CH$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n-N$ -hexahydroazepin,  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH$ (alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n-N$ -(alkyl) $_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $N$ -alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího ze  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  a monocyklické heteroarylskupiny, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku uvedených výše v definici  $R^5$  je popřípadě substituován skupinou  $-OH$ ,  $-NH_2$  nebo  $-NAB$ , kde A a B mají výše uvedený význam;

$R^6$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

$R^{13}$  představuje vodík nebo halogen;

$n$  představuje číslo 1 až 4; a

$p$  představuje číslo 0 nebo 1;

a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a prolečiva.

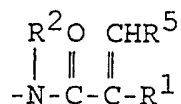
V přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce I  $Z^1$  a  $Z^2$  představují vodíky a  $Z^3$  představuje halogen.

Ve výhodnějším provedení ve sloučeninách obecného vzorce I  $Z^3$  představuje brom.

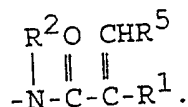
V jiném přednostním provedení  $Z^1$  představuje vodík,  $Z^2$  představuje fluor a  $Z^3$  představuje chlor.

V jiném výhodnějším provedení  $Z^1$  představuje vodík,  $Z^2$  představuje fluor a  $Z^3$  představuje chlor, přičemž  $Z^2$  je umístěn v poloze 4 a  $Z^3$  v poloze 3 fenylového kruhu.

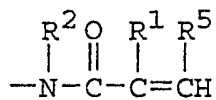
V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce I X představuje skupinu obecného vzorce

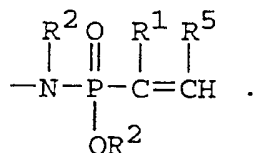
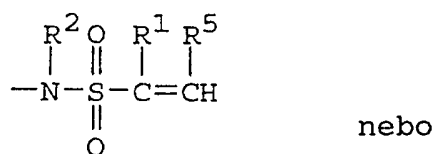


a Y představuje vodík, nebo X představuje vodík a Y představuje skupinu obecného vzorce

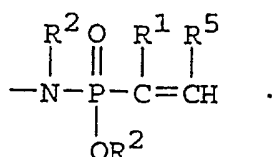
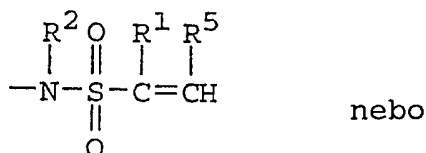
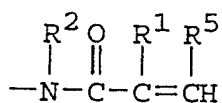


V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce I Y představuje skupinu -D-E-F, přičemž -D-E-F představuje skupinu obecného vzorce





V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce I X představuje skupinu -D-E-F, přičemž -D-E-F představuje skupinu obecného vzorce



V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce I R<sup>2</sup> představuje vodík.

V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce I Y představuje skupinu -D-E-F a X představuje -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-morfolino.

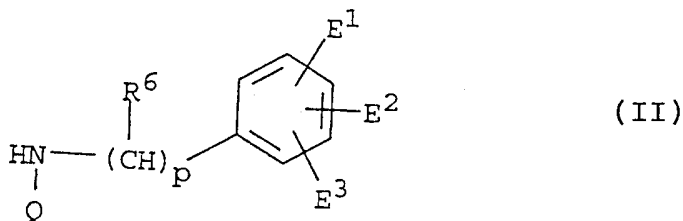
V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce I R<sup>5</sup> představuje karboxyskupinu, alkyl-oxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce I Y představuje skupinu -D-E-F a X představuje  $-O(CH_2)_n$ -morfolino.

V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce I Y představuje skupinu -D-E-F a X představuje  $-O-(CH_2)_n-N_1$ -piperaziny-( $N_4$ -alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části.

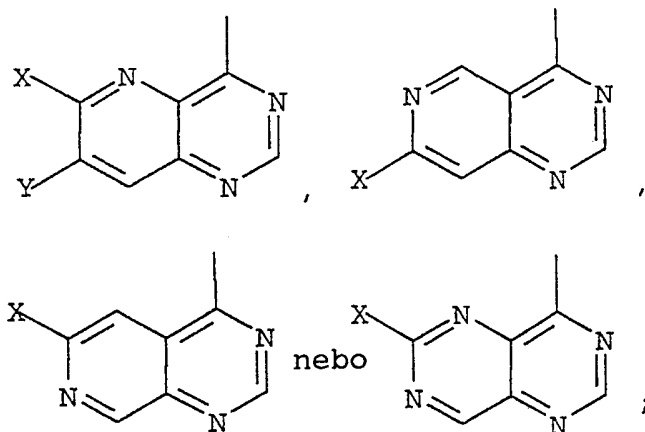
V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce I Y představuje skupinu -D-E-F a X představuje  $-O-(CH_2)_n$ -imidazolyl.

Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny obecného vzorce II



kde

Q představuje skupinu obecného vzorce



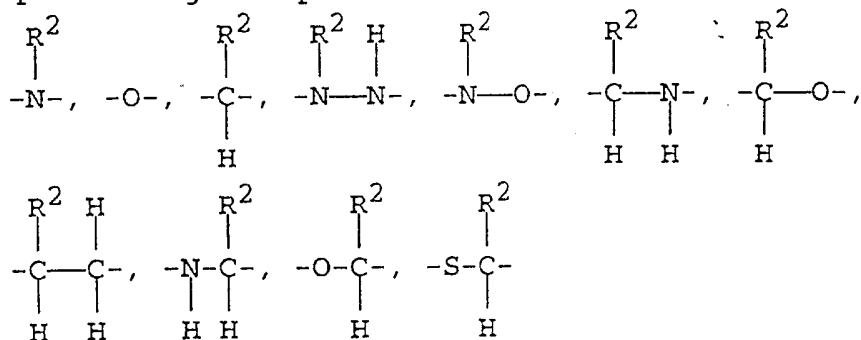
p představuje číslo 0 nebo 1;

X představuje skupinu -D-E-F a  
 Y představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo  
 vodík; nebo

X představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo  
 vodík; a

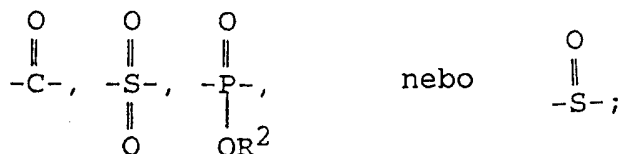
Y představuje skupinu -D-E-F;

D představuje skupinu obecného vzorce



nebo chybí;

E představuje skupinu obecného vzorce



F představuje skupinu obecného vzorce



příčemž, když E představuje skupinu vzorce



potom D nepředstavuje skupinu vzorce



$R^1$  představuje vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

$R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperazinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-pyrrolidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -pyridinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-imidazolyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -imidazolyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-morfolino,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-thiomorfolino,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-hexahydroazepin nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z -OH, -NH<sub>2</sub> a -N(A)-B, kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_n$ -OH,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperazinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-pyrrolidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-pyridyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -imidazolyl nebo  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-imidazolyl,

$E^1$ ,  $E^2$  a  $E^3$  představuje každý nezávisle halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxykupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxykupinu, acyloxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, NH<sub>2</sub>, -NH-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, -N(alkyl)<sub>2</sub> s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylo-

vých části, -NH(cykloalkyl) se 3 až 8 atomy uhlíku, -N(cykloalkyl)<sub>2</sub> se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, acylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, azidoskupinu, thioalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfinylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfonylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku nebo alkinylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;

R<sup>5</sup> představuje vodík, halogen, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinylnyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperazinylnyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperazinylnyl(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinylnyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinylnyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-morfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-thiomorfolino, -C(H)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-hexahydroazepin, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH(alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-(alkyl)<sub>2</sub> s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze

souboru sestávajícího ze  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  a monocyklické heteroarylskupiny, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován skupinou  $-OH$ ,  $-NH_2$  nebo  $-NAB$ , kde A a B mají výše uvedený význam;

$R^6$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

n představuje číslo 1 až 4; a

p představuje číslo 0 nebo 1;

a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a pro-léčiva.

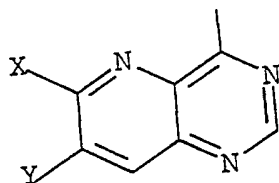
V přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce II  $E^1$  a  $E^2$  představují vodíky a  $E^3$  představuje halogen.

Ve výhodnějším provedení je halogenem ve sloučeninách obecného vzorce II brom.

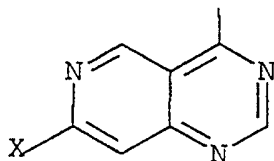
V jiném přednostním provedení je ve sloučeninách obecného vzorce II brom umístěn v poloze 3 nebo meta fenyl-ového kruhu.

V jiném přednostním provedení  $E^1$  představuje vodík,  $E^2$  představuje chlor a  $E^3$  představuje fluor.

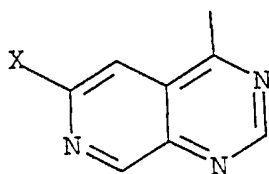
V jiném výhodnějším provedení ve sloučeninách obecného vzorce II Q představuje skupinu obecného vzorce



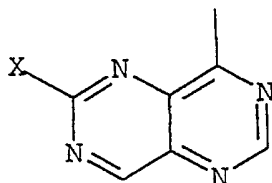
V jiném výhodnějším provedení ve sloučeninách obecného vzorce II Q představuje skupinu obecného vzorce



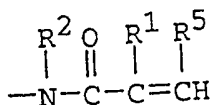
V jiném výhodnějším provedení ve sloučeninách obecného vzorce II Q představuje skupinu obecného vzorce



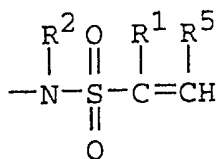
V jiném výhodnějším provedení ve sloučeninách obecného vzorce II Q představuje skupinu obecného vzorce



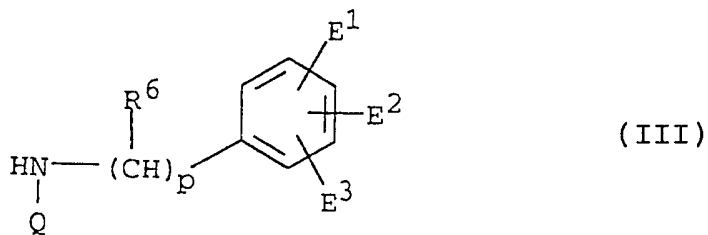
V jiném výhodnějším provedení ve sloučeninách obecného vzorce II X představuje skupinu obecného vzorce



V jiném výhodnějším provedení ve sloučeninách obecného vzorce II X představuje skupinu obecného vzorce

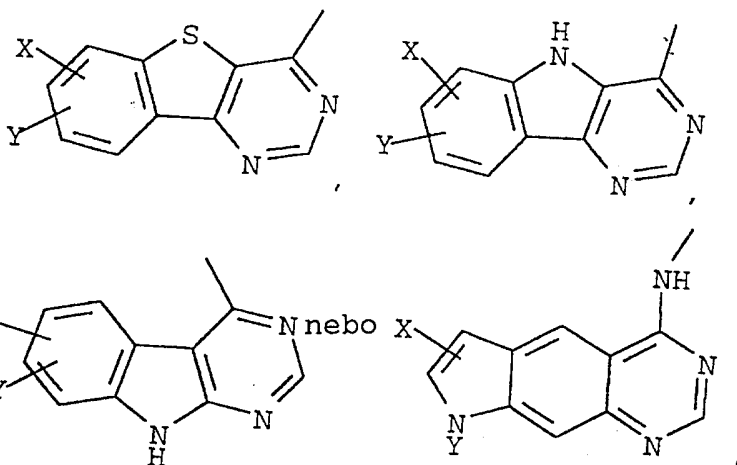


Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny obecného vzorce III



kde

Q představuje skupinu obecného vzorce



p představuje číslo 0 nebo 1;

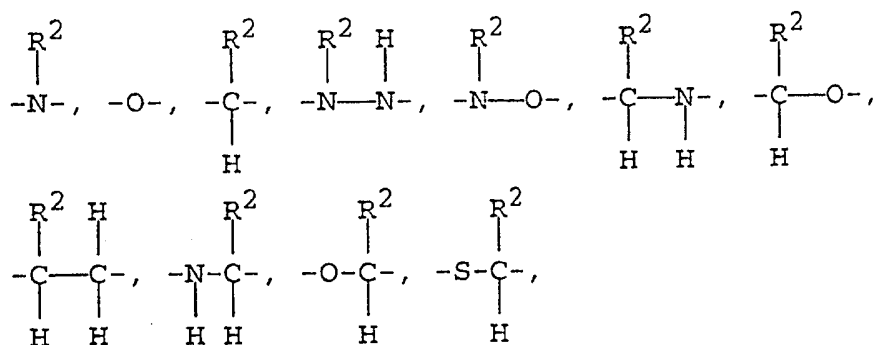
X představuje skupinu -D-E-F a

Y představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo vodík; nebo

X představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo vodík; a

Y představuje skupinu -D-E-F;

D představuje skupinu obecného vzorce



nebo chybí;

E představuje skupinu obecného vzorce



F představuje skupinu obecného vzorce



příčemž, když E představuje skupinu vzorce

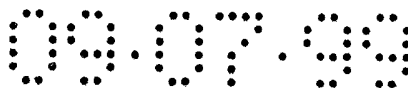


potom D nepředstavuje skupinu vzorce



R<sup>1</sup> představuje vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl- (N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-



-N-imidazolyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -imidazolyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-morfolino,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-thiomorfolino,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-hexahydroazepin nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z -OH, -NH<sub>2</sub> a -N(A)-B, kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_n$ -OH,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperazinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-pyrrolidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-pyridyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -imidazolyl nebo  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-imidazolyl,

E<sup>1</sup>, E<sup>2</sup> a E<sup>3</sup> představuje každý nezávisle halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxykupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxykupinu, acyloxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, NH<sub>2</sub>, -NH-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, -N(alkyl)<sub>2</sub> s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -NH(cykloalkyl) se 3 až 8 atomy uhlíku, -N(cykloalkyl)<sub>2</sub> s 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, acylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, azidoskupinu, thioalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfinylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfonylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, thio-cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, alkenylskupinu se 2 až 4 atomy

uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;

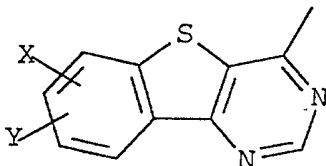
R<sup>5</sup> představuje vodík, halogen, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(CH_2)_n$ -N-piperidinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -piperazinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -piperazinylnyl(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n$ -N-pyrrolidinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -pyridinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -N-imidazoylnyl,  $-(CH_2)_n$ -N-morfolino,  $-(CH_2)_n$ -N-thiomorfolino,  $-C(H)=CH_2$ ,  $-CH=CH$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n$ -N-hexahydroazepin,  $-(CH_2)_n$ -NH<sub>2</sub>,  $-(CH_2)_n$ -NH(alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n$ -N-(alkyl)<sub>2</sub> s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího ze Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> a monocyklické heteroarylskupiny, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován skupinou -OH, -NH<sub>2</sub> nebo -NAB, kde A a B mají výše uvedený význam;

R<sup>6</sup> představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

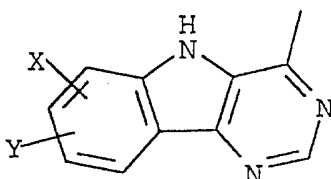
n představuje číslo 1 až 4; a

a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a prolečiva.

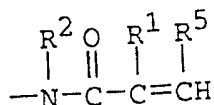
V přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce III Q představuje skupinu obecného vzorce



V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce III Q představuje skupinu obecného vzorce



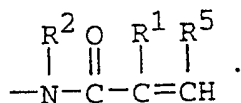
V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce III X představuje skupinu obecného vzorce



V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce III E<sup>1</sup> a E<sup>2</sup> představují vodíky a E<sup>3</sup> představuje brom.

V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce III E<sup>1</sup> představuje vodík, E<sup>2</sup> představuje chlor a E<sup>3</sup> představuje fluor.

V jiném přednostním provedení ve sloučeninách obecného vzorce III X představuje skupinu obecného vzorce



V jiném přednostním provedení Q představuje 6-substituovanou benzothieno[3,2-d]pyrimid-4-ylskupinu.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice, která zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I, II nebo III.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčby rakoviny, při němž se pacientu trpícímu rakovinou podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčby nebo prevence restenozy, při němž se pacientu trpícímu nebo ohroženému restenozou podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčby psoriasis, při němž se pacientu trpícímu psoriasis podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčby atherosklerozy, při němž se pacientu trpícímu atherosklerosou podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčby endometriosy, při němž se pacientu trpícímu endometriosou podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, II nebo III.

Předmětem vynálezu je také způsob ireversibilní inhibice tyrosin kinas, při němž se pacientu, který inhibici tyrosin kinas potřebuje, podává sloučenina obecného vzorce I, II nebo III v množství inhibujícím tyrosin kinasy.

Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny, kterými jsou

N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)akrylamid;

N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)akrylamid;

N-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-yl]akrylamid;

N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-7-yl]-N-[3-morfolino-propyl]akrylamid;

3-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-ylkarbamoyl]akrylová kyselina;

ethylester 3-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-ylkarbamoyl]akrylové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-yl]amid but-2-enové kyseliny;

N-[4-(3-bromfenylamino)-6-(3-morfolin-4-ylpropylamino)-chinazolin-7-yl]akrylamid;

N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin]-6-yl]akrylamid;

N-[4-(3-methylfenylamino)chinazolin-7-yl]akrylamid;

N-[4-(3-chlorfenylamino)chinazolin-7-yl]akrylamid;

N-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-yl]methakrylamid;

N-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-yl]ethenylsulfonamid;

N-[4-[(3-chlorfenyl)amino]chinazolin-6-yl]akrylamid;

N-[4-[(3-methylfenyl)amino]chinazolin-6-yl]akrylamid;

N-[4-[(3-(trifluormethyl)fenyl)amino]chinazolin-6-yl]-akrylamid;

N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-(4-morfolino)propoxy]chinazolin-6-yl]akrylamid;

- N-[4-[(3-methylfenyl)amino]-7-[3-(4-morfolino)propoxy]-chinazolin-6-yl]akrylamid;
- N-[4-[(3-methylfenyl)amino]-7-[3-(4,N-methyl-1,N-piperazino)propoxy]chinazolin-6-yl]akrylamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-(4,N-methyl-1,N-piperazino)propoxy]chinazolin-6-yl]akrylamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-(1,N-imidazyl)propoxy]-chinazolin-6-yl]akrylamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[4-(N,N-dimethylamino)butoxy]-chinazolin-6-yl]akrylamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-N-[3-morfolinopropyl]akrylamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]methakrylamid;
- N-[4-[(3-bromfenylamino)chinazolin-7-yl]ethenylsulfonamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E-but-2-enamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-4,4,4-trifluor-E-but-2-enamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]propinamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]but-2-inamid;
- N-[4-[(3-bromfenylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-akrylamid;
- N-[4-[(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-akrylamid;
- N-[4-[(3-methylfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-akrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-N-methylakrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-methakrylamid;

- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-ethenylsulfonamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl]-akrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)benzo[b]thieno[3,2-d]pyrimidin-8-yl]akrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)benzo[b]thieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl]akrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)benzo[b]thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl]akrylamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]buta-2,3-dienamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-oxopent-2-enamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-ethoxy-4-oxobut-2-enamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]penta-2,4-dienamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-N-(2-(N,N-dimethylamino)ethyl)akrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-E-but-2-enamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]cinnamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-E,3-chlorakrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propinamid;
- tristrifluoracetát N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-(3-(N,N-dimethylamino)propoxy-4-oxobut-2-enamidu;

(Z)-3-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]akrylová kyselina;

N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-(3-(N,N-dimethylamino)propylamino-4-oxobut-2-enamid;

4-[(3-bromfenyl)amino]-6-(ethensulfonyl)pyrido[3,4-d]-pyrimidin;

1-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]pyrrol-2,5-dion;

1-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]prop-2-en-1-on;

4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylester akrylové kyseliny;

methyl-N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-P-ethenylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]fosfonamidát;

4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-ylester akrylové kyseliny;

1-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]but-3-en-2-on;

4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-methoxychinazolin-6-ylester akrylové kyseliny;

N-[4-(3-bromfenylamino)-7-(3-morfolin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl]akrylamid;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid penta-2,3-dienové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid propa-1,2-dien-1-sulfonové kyseliny;

methyl-N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-6-chinazoliny]-P-(1,2-propadienyl)fosfonamidát;

N-[1-(3-bromfenylamino)-9H-2,4,9-triazafluoren-7-yl]akrylamid;

N-[4-(3-bromfenylamino)-9H-1,3,9-triazafluoren-6-yl]akrylamid;

N-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]akrylamid;

N-(4-fenylmethylaminochinazolin-6-yl)akrylamid;

(S)-N-[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]akrylamid;  
(R)-N-[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]akrylamid;  
[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid  
(3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;  
N-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-  
-6-yl]akrylamid;  
N-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-  
-6-yl]-N-methylakrylamid;  
[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid (3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;  
[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid (3-imidazol-1-ylpropyl)amid but-2-endiové kyseliny;  
[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 4,4-difluor-8-morfolin-4-yl-2-enové kyseliny;  
[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 8-dimethylamino-4,4-difluor-2-enové kyseliny;  
[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;  
[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;  
[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny;  
[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 6-morfolin-4-ylhex-2-inové kyseliny;  
[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 7-dimethylaminohept-2-inové kyseliny;  
[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 7-morfolin-4-ylhept-2-inové kyseliny;  
[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 5-dimethylaminopent-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 5-morfolin-4-ylpent-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 5-imidazol-1-ylpent-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 5-(4-methylpiperazin-1-ylpent-2-inové kyseliny;

2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylester 4-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

2-(imidazol-1-yl)ethylester 4-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid) 5-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid) 5-[(3-diethylaminopropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 4-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid) 5-([3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amid) pent-2-endiové kyseliny;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-(6-[2-(3-dimethylaminopropoxy)ethensulfonyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-(6-{2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-butylamino]ethensulfonyl}pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-[6-(5-morfolin-4-ylpent-1-en-1-sulfonyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]amin;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-(6-ethensulfinylpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin;

09.07.99

2-morfolin-4-ylethylester 3-[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]akrylové kyseliny;

(4-imidazol-1-ylbutyl)amid [4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid but-2-endiové kyseliny;

3-diethylaminopropylester 4-[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

5-{{2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl}amid} 1-{{4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl}amid} pent-2-endiové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-imidazol-1-ylhept-2-inové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-dimethylamino-hex-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid (3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid (3-imidazol-1-ylpropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 4,4-difluor-8-morfolin-4-yl okt-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 8-dimethylamino-4,4-difluorokt-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 6-morfolin-4-ylhex-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 7-dimethylaminohept-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 7-morfolin-4-ylhept-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 5-dimethylaminopent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 5-morfolin-4-ylpent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 5-imidazol-1-ylpent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 5-(4-methylpiperazin-1-yl)pent-2-inové kyseliny;

2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

2-imidazol-1-ylethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-{{4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid} 5-{{3-morfolin-4-ylpropyl}amid} pent-2-endiové kyseliny;

1-{{4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid} 5-{{3-diethylaminopropyl}amid} pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-{{4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid} 5-{{3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl}amid} pent-2-endiové kyseliny;

(3-bromfenyl)-{6-[2-(3-dimethylaminopropoxy)ethensulfonyl]-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl}amin;

(3-bromfenyl)-(6-{2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)butylamino]-ethensulfonyl}pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin;

(3-bromfenyl)-[6-(5-morfolin-4-ylpent-1-en-1-sulfonyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]amin;

(3-bromfenyl)-(6-ethensulfinylpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-amin;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid (3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid (3-imidazol-1-ylpropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-8-morfolin-4-ylokt-2-enové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 8-dimethylamino-4,4-difluorokt-2-enové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-morfolin-4-ylhex-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylaminohept-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-morfolin-4-ylhept-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-dimethylaminopent-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-morfolin-4-ylpent-2-inové kyseliny;

- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-imidazol-1-ylpent-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-(4-methylpiperazin-1-yl)pent-2-inové kyseliny;
- 1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid) 5-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;
- 1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid) 5-[(3-diethylaminopropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;
- 2-morfolin-4-ylethylester 4-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;
- 1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid) 5-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amid] pent-2-endiové kyseliny;
- (3-chlor-4-fluorfenyl)-{6-[2-(3-dimethylaminopropoxy)-ethensulfonyl]chinazolin-4-yl}amin;
- (3-chlor-4-fluorfenyl)-(6-{2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)butylamino]ethensulfonyl}chinazolin-4-yl)amin;
- [4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid (3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid (3-imidazol-1-ylpropyl)amid but-2-endiové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-8-morfolin-4-ylokt-2-enové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 8-dimethylamino-4,4-difluorokt-2-enové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-dimethylamino-hex-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-morfolin-4-yl-hex-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylamino-hept-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-morfolin-4-yl-hept-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-dimethylamino-pent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-morfolin-4-yl-pent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-imidazol-1-yl-pent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-(4-methylpiperazin-1-yl)pent-2-inové kyseliny;

2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

2-imidazol-1-ylethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid) 5-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

1-([4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid) 5-[(3-diethylaminopropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid) 5-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amid] pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 3-[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]akrylové kyseliny;

(4-imidazol-1-ylbutyl)amid [4-(1-fenylethylamino)pyrido-  
[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid but-2-endiové kyseliny;

3-diethylaminopropylester 4-[4-(1-fenylethylamino)pyrido-  
[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

5-{{2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl}amid} 1-{{4-(1-fenyl-  
ethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl}amid} pent-2-en-  
diové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid  
4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid  
7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid  
7-imidazol-1-ylhept-2-inové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid  
6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-fluorchinazolin-6-yl]amid  
(3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

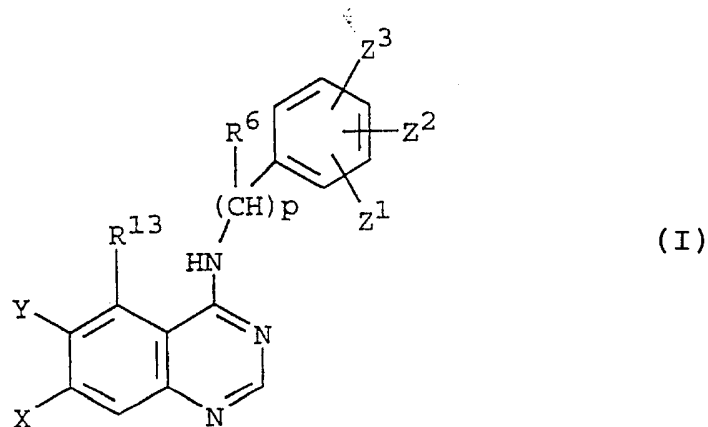
[7-chlor-4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid  
(3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

N-[4-[3-(bromfenyl)amino]-5-fluor-7-[3-(4-morfolino)pro-  
poxy]chinazolin-6-yl]akrylamid; a

N-[4-[(3-(chlor-4-fluorfenyl)amino)-5-fluor-7-(1,N-imida-  
zoyl)propoxy]chinazolin-6-yl]akrylamid.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Předmětem vynálezu tedy jsou tricyklické aromatické  
sloučeniny obecného vzorce I



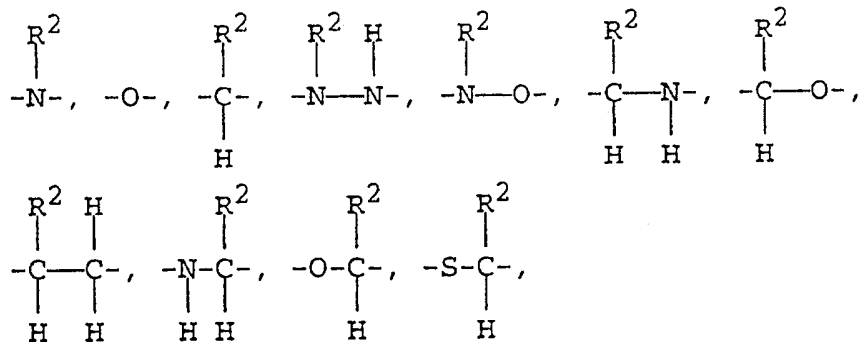
kde

X představuje skupinu -D-E-F a  
 Y představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, halogen, -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo vodík; nebo

X představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, halogen, -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo vodík; a

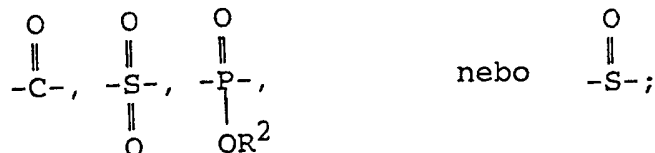
Y představuje skupinu -D-E-F;

D představuje skupinu obecného vzorce



nebo chybí;

E představuje skupinu obecného vzorce



F představuje skupinu obecného vzorce



příčemž, když E představuje skupinu vzorce

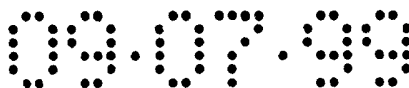


potom D nepředstavuje skupinu vzorce



$\text{R}^1$  představuje vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -piperidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -piperazinyl,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1$ -piperazinyl- $(\text{N}_4\text{-alkyl})$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -pyrrolidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-pyridinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -imidazolyl,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-imidazolyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -morfolino,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -thiomorfolino,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -hexahydroazepin nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  a  $-\text{N}(\text{A})-\text{B}$ , kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -piperidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -piperazinyl,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-piperazinyl-}(\text{N}_4\text{-alkyl})$  s 1 až 6 atomy uhlíku



v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyrrolidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyridyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-imidazolyl}$  nebo  $-(\text{CH}_2)_n\text{-imidazolyl}$ ;

$Z^1$ ,  $Z^2$  a  $Z^3$  představuje každý nezávisle vodík, halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, acyloxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{-NH-alkyl}$  s 1 až 6 atomy uhlíku,  $\text{-N(alkyl)}_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí,  $\text{-NH(cykloalkyl)}$  se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části,  $\text{-N(cykloalkyl)}_2$  s 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, acylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, azidoskupinu, thioalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfinylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfonylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku nebo alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;

$R^5$  představuje vodík, halogen, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-piperazinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-piperazinyl(N}_4\text{-alkyl)}$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyrrolidinyl}$ ,

$-(CH_2)_n$ -pyridinyl,  $-(CH_2)_n$ -N-imidazolyl,  $-(CH_2)_n$ -N-morfolino,  $-(CH_2)_n$ -N-thiomorfolino,  $-C(H)=CH_2$ ,  $-CH=CH$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n$ -N-hexahydroazepin,  $-(CH_2)_n$ -NH<sub>2</sub>,  $-(CH_2)_n$ -NH(alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n$ -N-(alkyl)<sub>2</sub> s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího ze Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> a monocyklické heteroarylskupiny, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku uvedených výše v definici R<sup>5</sup> je popřípadě substituován skupinou -OH, -NH<sub>2</sub> nebo -NAB, kde A a B mají výše uvedený význam;

R<sup>6</sup> představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

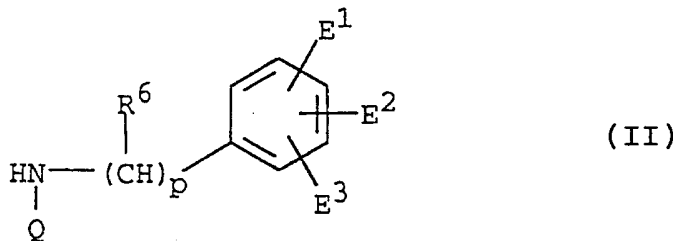
R<sup>13</sup> představuje vodík nebo halogen;

n představuje číslo 1 až 4; a

p představuje číslo 0 nebo 1;

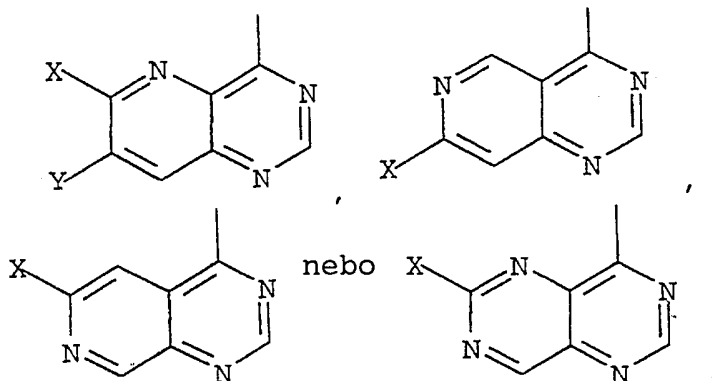
a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a prolečiva.

Předmětem vynálezu jsou dále také sloučeniny obecného vzorce II



kde

Q představuje skupinu obecného vzorce



p představuje číslo 0 nebo 1;

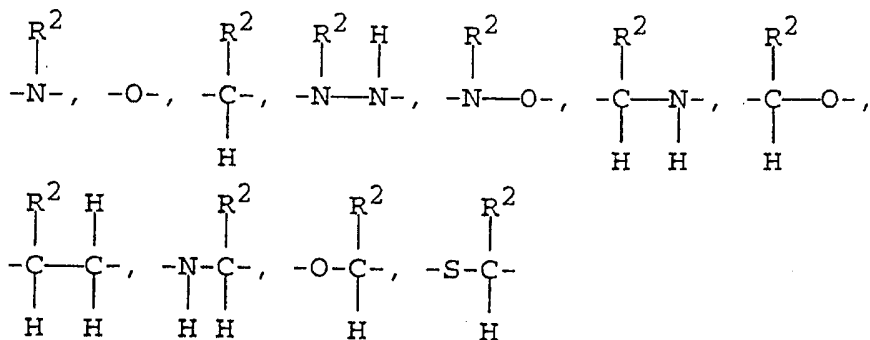
X představuje skupinu -D-E-F a

Y představuje skupinu  $-SR^4$ ,  $-OR^4$ ,  $-NHR^3$  nebo vodík; nebo

X představuje skupinu  $-SR^4$ ,  $-OR^4$ ,  $-NHR^3$  nebo vodík; a

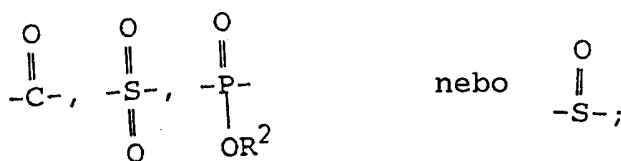
Y představuje skupinu -D-E-F;

D představuje skupinu obecného vzorce



nebo chybí;

E představuje skupinu obecného vzorce





F představuje skupinu obecného vzorce



příčemž, když E představuje skupinu vzorce



potom D nepředstavuje skupinu vzorce



$\text{R}^1$  představuje vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -piperidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -piperazinyl,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1$ -piperazinyl- $(\text{N}_4\text{-alkyl})$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -pyrrolidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-pyridinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -imidazolyl,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-imidazolyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -morfolino,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -thiomorfolino,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -hexahydroazepin nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  a  $-\text{N}(\text{A})-\text{B}$ , kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -piperidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}$ -piperazinyl,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-piperazinyl-}(\text{N}_4\text{-alkyl})$  s 1 až 6 atomy uhlíku



v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyrrolidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyridyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-imidazol}$  nebo  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-imidazol}$ ,

$\text{E}^1$ ,  $\text{E}^2$  a  $\text{E}^3$  představuje každý nezávisle halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, acyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{-NH-alkyl}$  s 1 až 6 atomy uhlíku,  $\text{-N(alkyl)}_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí,  $\text{-NH(cykloalkyl)}$  se 3 až 8 atomy uhlíku,  $\text{-N(cykloalkyl)}_2$  s 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, acylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, azidoskupinu, thioalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfinylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfonylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku nebo alkinylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;

$\text{R}^5$  představuje vodík, halogen, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-piperazinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-piperazinyl(N}_4\text{-alkyl)}$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyrrolidinyl}$ ,

$-(\text{CH}_2)_n$ -pyridinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-imidazolyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-morfolino,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-thiomorfolino,  $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-hexahydroazepin,  $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NH}(\text{alkyl})$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{N}(\text{alkyl})_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího ze  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  a monocyklické heteroarylskupiny, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován skupinou  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  nebo  $-\text{NAB}$ , kde A a B mají výše uvedený význam;

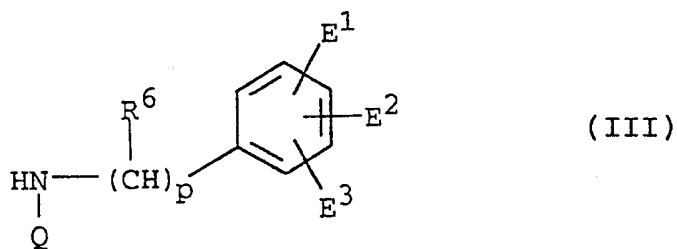
$R^6$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

n představuje číslo 1 až 4; a

p představuje číslo 0 nebo 1;

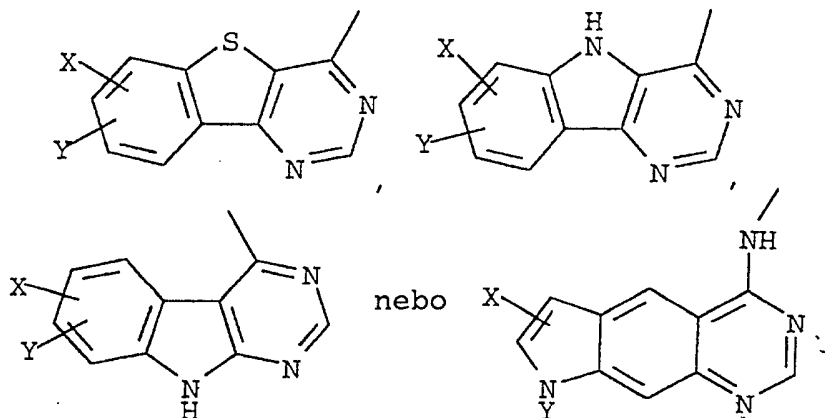
a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny obecného vzorce III



kde

Q představuje skupinu obecného vzorce



p představuje číslo 0 nebo 1;

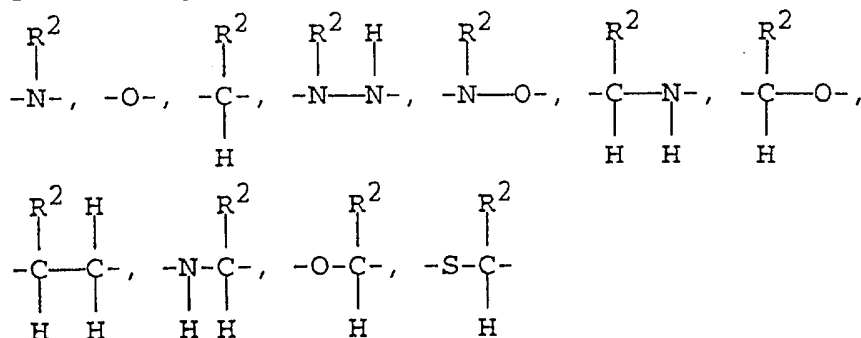
X představuje skupinu -D-E-F a

Y představuje skupinu  $-SR^4$ ,  $-OR^4$ ,  $-NHR^3$  nebo vodík;  
nebo

X představuje skupinu  $-SR^4$ ,  $-OR^4$ ,  $-NHR^3$  nebo vodík; a

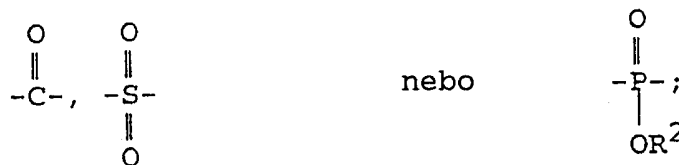
Y představuje skupinu -D-E-F;

D představuje skupinu obecného vzorce



nebo chybí;

E představuje skupinu obecného vzorce



F představuje skupinu obecného vzorce



přičemž, když E představuje skupinu vzorce

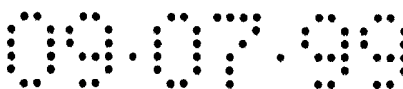


potom D nepředstavuje skupinu vzorce



$\text{R}^1$  představuje vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

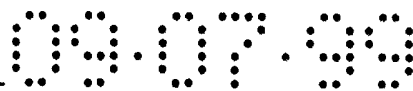
$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperazinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-piperazinyl}$  ( $\text{N}_4\text{-alkyl}$ ) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyrrolidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-pyridinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-imidazolyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-imidazolyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-morfolino}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-thiomorfolino}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-hexahydroazepin}$  nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  a  $-\text{N}(\text{A})-\text{B}$ , kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperazinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-piperazinyl}$  ( $\text{N}_4\text{-alkyl}$ ) s 1 až 6 atomy uhlíku



v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyrrolidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyridyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-imidazol}$  nebo  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-imidazol}$ ,

$\text{E}^1$ ,  $\text{E}^2$  a  $\text{E}^3$  představuje každý nezávisle halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, acyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{-NH-alkyl}$  s 1 až 6 atomy uhlíku,  $\text{-N(alkyl)}_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí,  $\text{-NH(cykloalkyl)}$  se 3 až 8 atomy uhlíku,  $\text{-N(cykloalkyl)}_2$  s 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, acylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, azidoskupinu, thioalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfinylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfonylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, thio-cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku nebo alkinylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;

$\text{R}^5$  představuje vodík, halogen, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-piperazinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-piperazinyl(N}_4\text{-alkyl)}$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyrrolidinyl}$ ,



$-(\text{CH}_2)_n$ -pyridinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-imidazolyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-morfolino,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-thiomorfolino,  $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-hexahydroazepin,  $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NH}(\text{alkyl})$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-(alkyl) $_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího ze  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  a monocyklické heteroarylskupiny, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován skupinou  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  nebo  $-\text{NAB}$ , kde A a B mají výše uvedený význam;

$R^6$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

n představuje číslo 1 až 4; a

a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

Pod pojmem "alkyl" se rozumí přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec. Jako reprezentativní příklady alkylskupin je možno uvést methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, isobutyl-, butyl-, terc.butyl-, sek.butyl-, pentyl- a hexylskupinu.

Pod pojmem "alkoxy" se rozumí alkylskupina připojená k atomu kyslíku. Jako reprezentativní příklady alkoxykupin je možno uvést methoxy-, ethoxy-, terc.-butoxy-, propoxy- a isobutoxykupinu.

Pod pojmem "halogen" se rozumí chlor, fluor, brom a jod.

Pod pojmem "alkenyl" se rozumí rozvětvený nebo přímý uhlovodíkový řetězec, který obsahuje alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík.

Pod pojmem "cykloalkyl" se rozumí cyklický uhlovodíkový zbytek. Jako příklady cykloalkylskupin je možno uvést cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl- a cyklohexylskupinu.

Pod pojmem "cykloalkoxy" se rozumí cykloalkylskupina připojená k atomu kyslíku.

Pod pojmem "perfluoralkyl" se rozumí alkylskupina, v níž jsou všechny atomy vodíku nahrazeny atomy fluoru.

Pod pojmem "acyl" se rozumí skupina odvozená od organické kyseliny odstraněním hydroxyskupiny (-OH).

Pod pojmem "acyloxy" se rozumí acylskupina připojená k atomu kyslíku.

Pod pojmem "thioalkyl" se rozumí alkylskupina připojená k atomu síry.

Pod pojmem "sulfinylalkyl" se rozumí sulfinylskupina připojená k alkylskupině.

Pod pojmem "sulfonylalkyl" se rozumí sulfonylskupina připojená k alkylskupině.

Pod pojmem "thiocykloalkyl" se rozumí cykloalkylskupina připojená k atomu síry.

Pod pojmem "sulfinylcykloalkyl" se rozumí sulfinylskupina připojená k cykloalkylskupině.

Pod pojmem "sulfonylcykloalkyl" se rozumí sulfonylskupina připojená k cykloalkylskupině.

Pod pojmem "merkpto" se rozumí skupina -SH.

Pod pojmem "alkoxykarbonyl" se rozumí alkoxykupina připojená ke karbonylskupině.

Pod pojmem "cykloalkoxykarbonyl" se rozumí cykloalkoxykupina připojená ke karbonylskupině.

Pod pojmem "cykloalkenyl" se rozumí cyklický uhlovodíkový zbytek obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík.

Pod pojmem "alkinyl" se rozumí uhlovodíkový zbytek obsahující alespoň jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík.

Pod pojmem "monocyklický heteroaryl" se rozumí heterocyklická arylová skupina, v jejíž struktuře je pouze jeden kruh. Tento cyklická skupina je aromatická a obsahuje alespoň jeden heteroatom. Jako neomezující příklady heteroatomů je možno uvést dusík, kyslík, síru a fosfor. Jako neomezující příklady monocyklických heteroarylskupin je možno uvést pyridyl, thienyl a imidazolyl.

Symbol "-" označuje kovalentní vazbu.

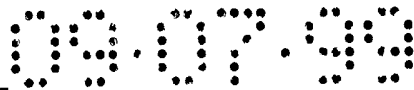
Sloučeniny obecných vzorců I, II a III jsou ireverzibilními inhibitory tyrosin kinas, zejména tyrosin kinasy EGF. Terapeuticky účinné množství sloučenin obecného vzorce I, II nebo III je možno podávat pacientu trpícímu rakovinou

nebo pacientu trpícímu nebo ohroženému restenosou nebo pacientu trpícímu psoriasou, atherosklerosou nebo endometriosou. Odborníci v tomto oboru jsou schopni snadno identifikovat pacienty, kteří trpí rakovinou, restenosou, psoriasis, atherosklerosou nebo endometriosou, nebo jsou ohroženi vývojem restenosy. Pod pojmem "pacient" se rozumí živočichové, jako psi, kočky, krávy, ovce, a také lidé.

Sloučeniny podle vynálezu je možno lidem a zvířatům podávat orálně, rektálně, parenterálně (intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně), intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně, intravesikálně, lokálně (ve formě prášků, mastí nebo kapek) nebo ve formě bukalního nebo nasálního spreje. Tyto sloučeniny je možno podávat samotné nebo tvoří součást farmaceuticky vhodných kompozic zahrnujících vhodné excipienty. Přitom je možno podávat více než jednu sloučeninu obecného vzorce I, II a III, a v tomto případě se tyto sloučeniny mohou podávat současně nebo následně.

Jako kompozice pro podávání parenterálními injekcemi je možno uvést fyziologicky vhodné sterilní vodné nebo nevodné roztoky, disperse, suspenze nebo emulze a sterilní prášky pro rekonstituci sterilního roztoku nebo disperse pro injekce. Jako příklad vhodných vodných a nevodných nosičů, ředidel, rozpouštědel nebo vehikul lze uvést vodu, ethanol, polyoly (propylenglykol, polyethylenglykol, glycerol apod.), jejich vhodné směsi, rostlinné oleje (jako olivový olej) a injektovatelné organické estery, jako ethyloléat. Vhodnou tekutost je možno zachovat například potahováním, například lecithinem, udržením požadované velikosti částice v případě disperzí a použitím povrchově aktivních látek.

Tyto kompozice mohou také obsahovat adjuvanty, jako konzervační, zvlhčovací, emulgační a dispergační činidla.



Prevence působení mikroorganismů může být zajištěna různými antibakteriálními a antifungálními činidly, jako jsou například parabeny, chlorbutanol, fenol, kyselina sorbová apod. Může být také žádoucí, aby kompozice zahrnovaly činidla pro úpravu isotonicity, jako cukry, chlorid sodný apod. Proloužené absorpce injekčních farmaceutických forem je možno dosáhnout za použití činidel zpomalujících absorpci, například stearanu hlinitého a želatiny.

Jako příklady pevných dávkovacích forem pro orální podávání je možno uvést tobolky, tablety, pilule, prášky a granule. V takových pevných dávkovacích formách je aktivní sloučenina smísená s alespoň jedním obvyklým inertním excipientem (nebo nosičem), jako je citran sodný nebo dikalciumfosfát nebo (a) plnivy nebo nastavovadly, například škrobem, laktosou, sacharosou, glukosou, mannitolem a kyselinou křemičitou; (b) pojivem, například karboxymethylcelulosou, algináty, želatinou, polyvinylpyrrolidonem, sacharosou a klovatinou; (c) zvlhčovadly, jako je například glycerol; (d) rozvolňovadly, jako je například agar-agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, určité komplexní silikáty a uhličitan sodný; (e) retardéry rozpouštění, jako je například parafin; (f) látkami urychlujícími absorpci, jako jsou například kvaterní amoniové sloučeniny; (g) zvlhčovadly, jako je cetylalkohol a glycerolmonostearát; (h) adsorbenty, jako je například kaolin a bentonit; a (i) lubrikanty, jako je například mastek, stearan vápenatý, stearan hořečnatý, pevné polyethylenglykoly, natriumlaurylsulfát nebo jejich směsi. V případě kapslí, tablet a pilulí mohou takové dávkovací formy také obsahovat pufry.

Pevných prostředků podobného typu je také možno použít jako náplní do měkkých a tvrdých želatinových tobolkek, přičemž tyto náplně mohou dále obsahovat excipienty,

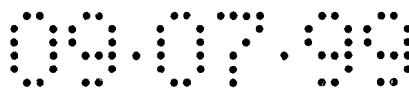


jako laktosu, jakož i vysokomolekulární polyethylenglykoly apod.

Pevné dávkovací formy, jako tablety, dražé, tobolky, pilule a granule je možno připravovat za použití vhodných povlaků a obalů, jako jsou enterické a další povlaky známé v tomto oboru. Tyto formy také mohou obsahovat činidla pro dosažení opacity a mohou mít rovněž formu prostředků, které opožděně uvolňují účinnou sloučeninu nebo účinné sloučeniny v určité části intestinálního traktu. Jako příklady zapouzdřovacích látek, jichž je možno použít, lze uvést polymery a vosky. Účinné sloučeniny mohou být také zpracovány do podoby mikrozapouzdřené formy, a takové prostředky mohou, v případě že je to vhodné, dále obsahovat jeden nebo více výše uvedených excipientů.

Jako kapalně dávkovací formy pro orální podávání je možno uvést farmaceuticky vhodné emulze, roztoky, suspenze, sirupy a elixíry. Kromě účinných sloučenin mohou tyto kapalně dávkovací formy obsahovat inertní ředidla, jichž se v tomto oboru obvykle používá, jako vodu nebo jiná rozpouštědla, solubilizátory a emulgátory, například ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje, konkrétně bavlníkový olej, arašídový olej, olej z kukuřičných klíčků, olivový olej, ricínový olej a sezamový olej, glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a sorbitanestery mastných kyselin nebo směsi těchto látek apod.

Vedle těchto inertních ředidel mohou tyto kompozice také obsahovat adjuvanty, jako smáčedla, emulgační a suspenzní činidla, sladidla, ochucovadla a aromačinná látky.



Suspenze mohou kromě účinných sloučenin obsahovat suspenzní činidla, například ethoxylované isostearylalkoholy, polyoxyethylensorbitol a sorbitanestery, mikrokrytalickou celulosu, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar-agar a tragant nebo směsi těchto látek apod.

Kompozicí pro rektální podávání jsou přednostně čípky, které je možno připravovat tak, že se sloučenina podle vynálezu smísí s vhodnými nedráždivými excipienty nebo nosiči. Takovými excipienty nebo nosiči jsou například kakaové máslo, polyethylenglykol nebo vosk pro čípky, které jsou tuhé při normální teplotě, ale kapalné při tělesné teplotě, a tudíž v rektu nebo vagíně tají a uvolňují účinnou složku.

Jako dávkovací formy pro topické podávání sloučenin podle vynálezu je možno uvést masti, prášky, spreje a inhalační formy. Tyto formy lze připravovat tak, že se účinná složka za sterilních podmínek smísí s fyziologicky vhodným nosičem a podle potřeby s jakýmkoliv konzervačním činidlem, pufrem nebo propelentem. Do rozsahu vynálezu také spadají oční prostředky, oční masti, prášky a roztoky.

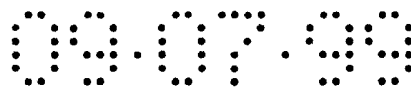
Pod pojmem "farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva" se rozumějí karboxylátové soli, adiční soli s aminokyselinami, estery, amidy a proléčiva sloučenin podle vynálezu, které jsou z lékařského hlediska vhodné pro kontakt s tkáněmi pacienta, aniž by vyvolávaly toxickou, dráždivou nebo alergickou odpověď apod., s rozumným poměrem užitek/riziko a účinné při zamýšleném použití. Spadají sem také zwitteriontové formy, pokud přicházejí v úvahu. Pod pojmem "soli" se rozumějí relativně netoxické adiční soli sloučenin podle vynálezu s anorganickými a organickými kyselinami. Tyto soli je možno připravovat in situ v průběhu závěrečné izolace a čištění sloučenin, nebo je možno je



připravovat odděleně tak, že se čistá sloučeniny ve formě volné báze nechá reagovat s vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou, a takto vzniklá sůl se izoluje. Jako příklady takových solí je možno uvést hydrobromidy, hydrochloridy, sulfáty, hydrogensulfáty, nitráty, acetáty, oxaláty, valeráty, oleáty, palmitáty, stearáty, lauráty, boráty, benzoáty, laktáty, fosfáty, toluensulfonáty, citráty, maleáty, fumaráty, sukcináty, tartráty, naftalensulfonáty, methansulfonáty, glukohoheptanoáty, laktobionáty a laurylsulfáty apod. Sloučeniny podle vynálezu také mohou tvořit soli s kationty, jako kationty alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako je sodík, lithium, draslík, vápník, hořčík apod., jakož i soli s netoxickými amoniiovými, kvaterními amoniiovými a aminovými kationty, jako jsou například amonium, tetramethylamonium, tetraethylamonium, amoniiové ionty odvozené od methylaminu, dimethylaminu, trimethylaminu, triethylaminu, ethylaminu apod. (viz například S. M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1 až 19).

Jako příklady farmaceuticky vhodných netoxických esterů sloučenin podle vynálezu je možno uvést alkylestery s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, kde alkylskupina má řetězec přímý nebo rozvětvený. Vhodnými estery jsou také například cykloalkylestery s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, jakož i arylalkylestery, jako jsou například benzylestery. Přednost se dává alkylesterům s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části. Estery sloučenin podle vynálezu je možno připravovat obvyklými postupy.

Jako příklady farmaceuticky vhodných netoxických amidů sloučenin podle vynálezu je možno uvést amidy odvozené od amoniaku, primárních alkylaminů s 1 až 6 atomy uhlíku a sekundárních dialkylaminů s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylových částí. Alkylskupiny v těchto aminech mají řetězec



přímý nebo rozvětvený. U sekundárních aminů také přicházejí v úvahu formy s pěti- nebo šestičlenným heterocyklem obsahujícím jeden dusíkový atom. Přednost se dává amidům odvozeným od amoniaku, primárních alkylaminů s 1 až 3 atomy uhlíku a sekundárních dialkylaminů s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí. Amidy sloučenin podle vynálezu lze připravovat obvyklými postupy.

Pod pojmem "proléčivo" se rozumí sloučeniny, které se in vivo rychle transformují za vzniku rodičovské sloučeniny výše uvedených obecných vzorců, například hydrolýzou v krvi. Proléčiva jsou obšírně diskutována v publikacích T. Higuchi a V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", sv. 14 A.C.S. Symposium Series a v Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association a Pergamon Press, 1987.

Sloučeniny podle vynálezu je pacientu možno podávat v denních dávkách v rozmezí od asi 0,1 do asi 1000 mg. Pro normálního dospělého člověka o hmotnosti 70 kg je tedy dostatečná denní dávka v rozmezí od asi 0,01 do asi 100 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávkování v konkrétních případech však samozřejmě může kolísat. Velikost dávky může závislet na mnoha faktorech, jako jsou potřeby pacienta, závažnost léčeného stavu a farmakologická účinnost použité sloučeniny. Způsoby jak stanovit optimální dávky pro konkrétního pacienta jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy.

Sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v různých stereoisomerních formách, což je dáno tím, že v těchto sloučeninách jsou přítomna centra asymetrie. Všechny stereoisomerní formy sloučenin podle vynálezu, jakož i jejich směsi, jako racemické směsi, tvoří součást tohoto vynálezu.

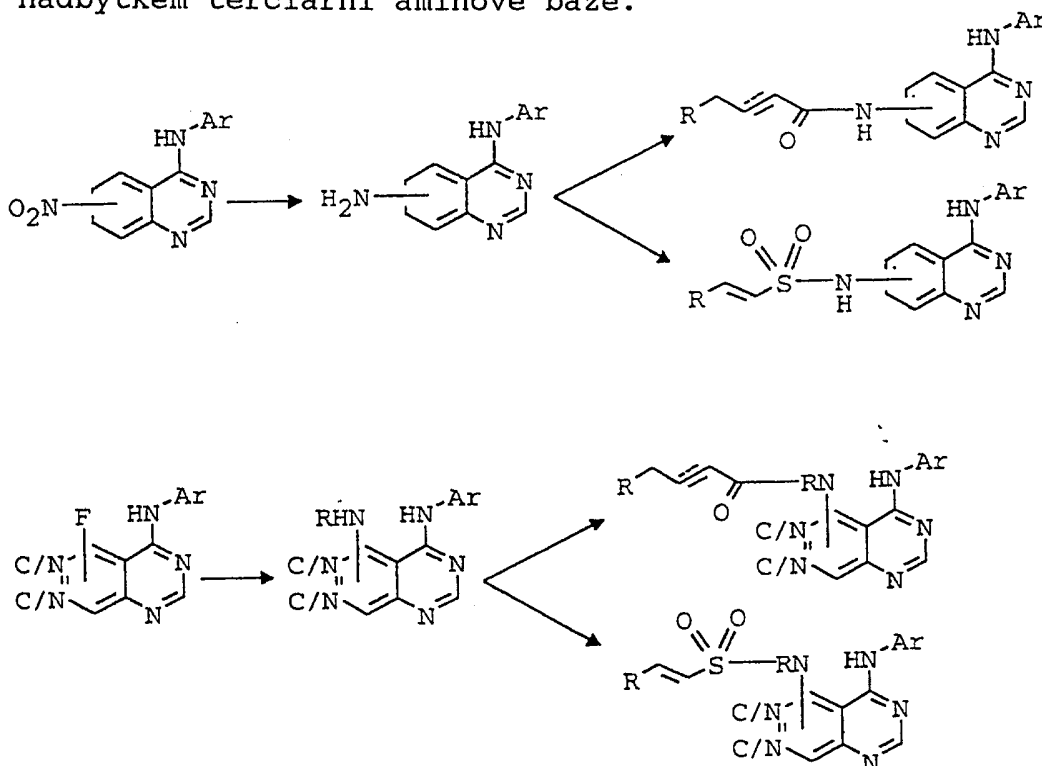
Kromě toho se mohou sloučeniny podle vynálezu nacházet v nesolvatovaných formách nebo ve formě solvátů s farmaceuticky vhodnými rozpouštědly, jako je voda, ethanol apod. Obecně se pro účely tohoto vynálezu solvatované formy považují za ekvivalentní formám nesolvatovaným.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I, II nebo III se mohou připravovat syntetickými postupy nebo biologickými procesy.

Následuje popis schemat obecných postupů syntézy.

Alkylační vedlejší řetězce Michaelova akceptoru připojené přes aminoskupinu

Amin se acyluje buď kyselinou za přítomnosti kopolylačního činidla, jako EDAC, nebo chloridem kyseliny. Amin je dále možno vyrobit redukcí odpovídající nitrosloučeniny, vytěsněním halogenu ekvivalentem aminu nebo amoniaku, nebo v případě pyrido[4,3-d]pyrimidinů přímým zavedením během syntézy. Z 2-halogenalkylsulfonylhalogenidů se vyrobí vinylsulfonamidy tak, že se nechají reagovat s arylaminem a nadbytkem terciární aminové báze.

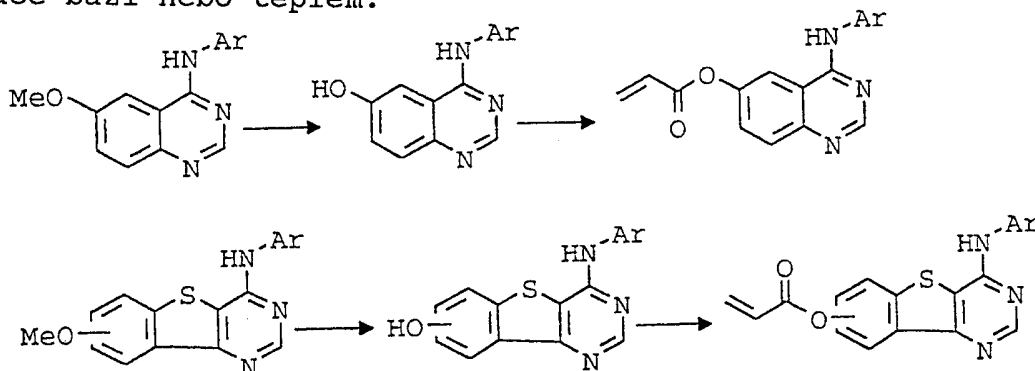


Symbol C/N označuje místo, v kde je přítomen buď atom uhlíku nebo dusíku.

Symbol --- označuje případnou přídatnou vazbu

Alkylační vedlejší řetězce Michaelova akceptoru připojené přes kyslík

Hydroxylová skupina se acyluje buď kyselinou za přítomnosti kopulačního činidla, jako EDAC, nebo chloridem kyseliny. Samotnou hydroxylovou sloučeninu je možno vyrobit štěpením odpovídajícího methyletheru. 3-Methylthioalkanovou kyselinou nebo její chloridy je možno použít pro acylaci kyslíku, po níž následuje S-alkylace nebo oxidace a eliminace bází nebo teplem.

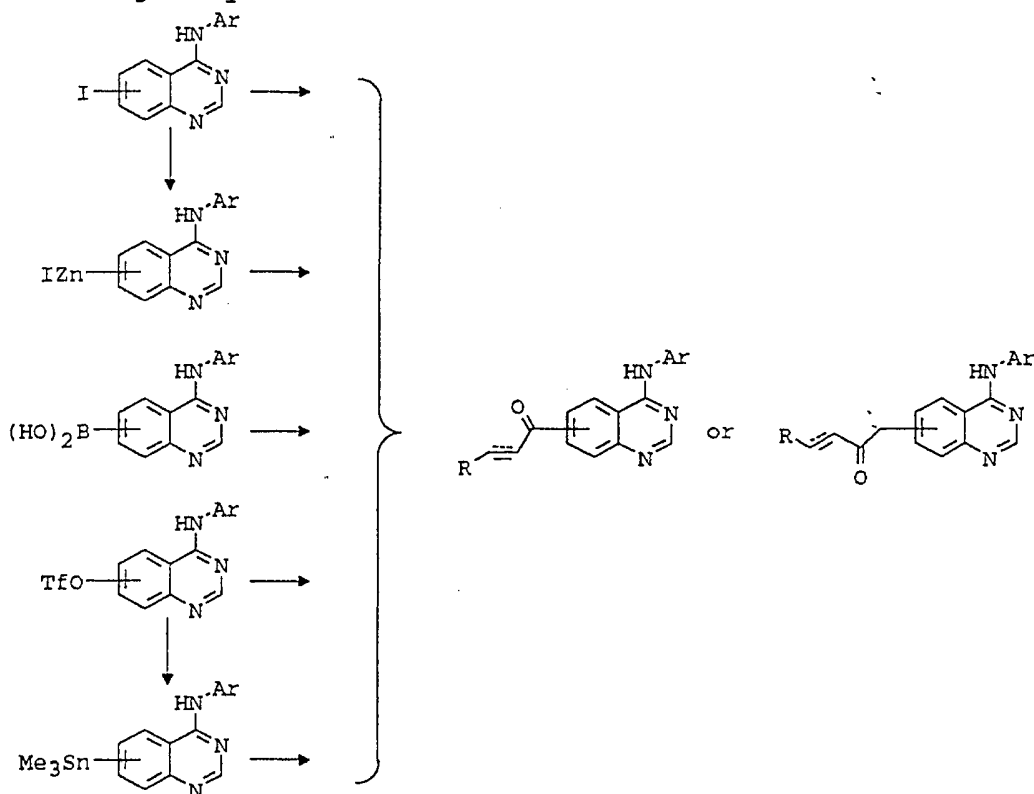


Ar představuje arylskupinu a R představuje organickou skupinu, například skupinu jejíž příklady jsou uvedeny v tomto popisu.

Alkylační vedlejší řetězce Michaelova akceptoru připojené přes uhlík

Pro kopulaci vedlejšího řetězce k vhodně substituované chinazolinové, pyridopyrimidinové nebo pyrimidinopyrimidinové tricyklické sloučenině je možno použít Stilleho nebo Suzukiho kopulace. Výchozí látky je možno vyrobit jako arylhalogenidy způsoby známými odborníkům v tomto oboru, nebo jako aryltrifluormethansulfonáty tak, že se trifluor-

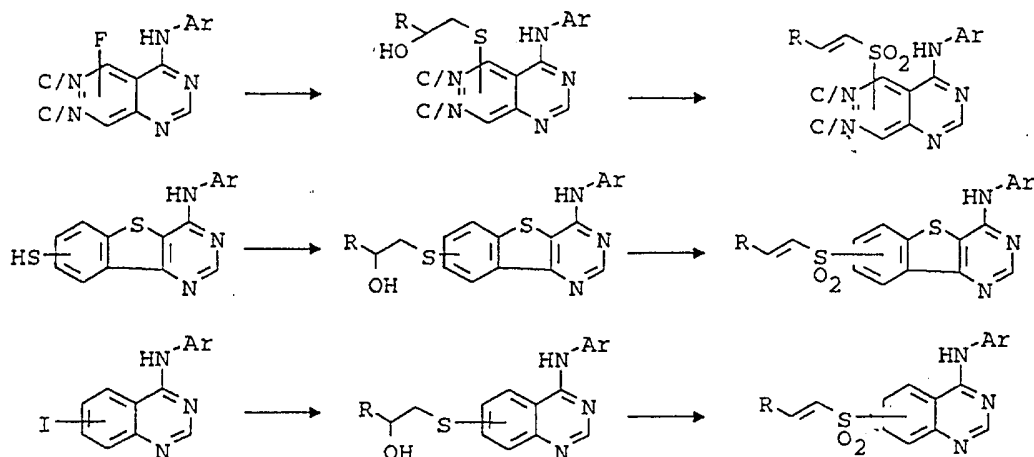
methansulfonují hydroxylové sloučeniny popsané výše, jako arylstannany tak, že se výše uvedené trifluormethansulfonáty nechají reagovat s hexamethyldistannany, nebo jako arylboronové kyseliny tak, že se aryljodidy převedou na arylorganokovové sloučeniny, načež následuje reakce s estery kyseliny borité a hydrolýza. Alternativně je aryljodidy možno převést na arylzinečnaté sloučeniny, které se kopulují s aktivovanými halogenidy.



Alkylační vedlejší řetězce Michaelova akceptoru připojené přes síru

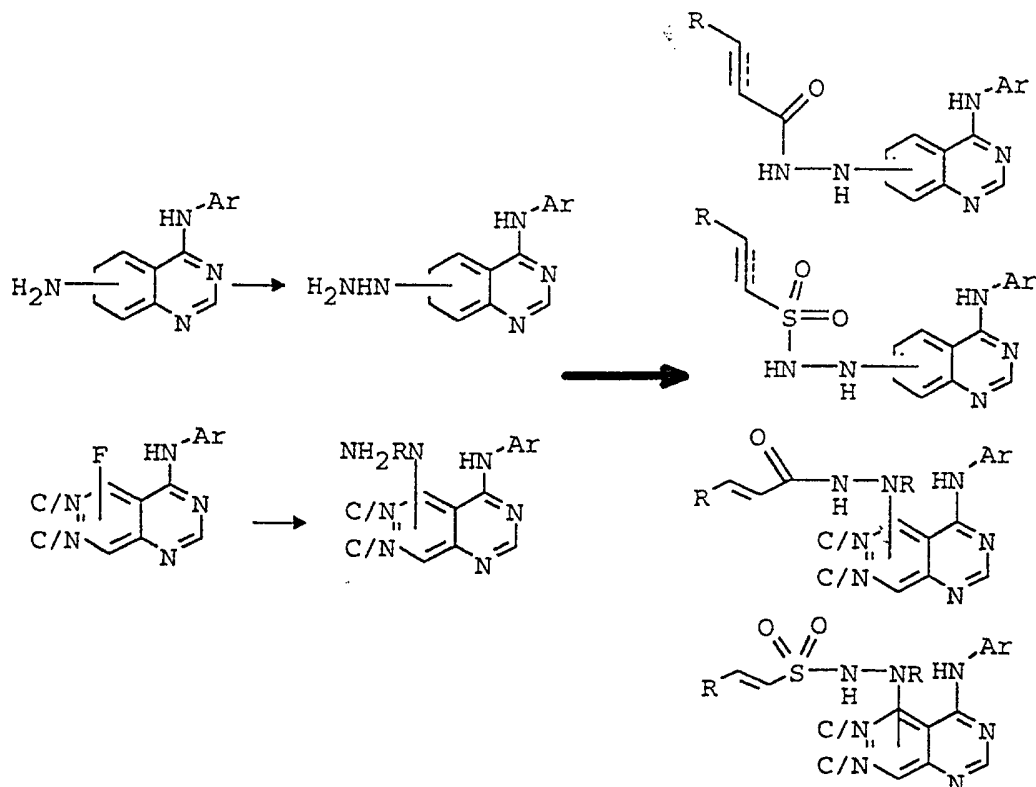
Aktivované halogenidy je v pyridopyrimidinech a pyrimidinopyrimidinech možno vytěsnit vhodnými 2-hydroxythioláty a vzniklé sloučeniny je možno oxidovat na sulfony, z nichž je možno působením methansulfonylchloridu a několika ekvivalentů báze odstranit vodu. U chinazolinů a nárokovaných tricyklických sloučenin je možno postupovat podle sekvence popsané bezprostředně výše pro pyridopyrimidiny za

použití aktivovaného halogenu, zejména fluoru, nebo je možno metalovat aryljodidový prekursor a po rozložení sírou nebo vhodným elektrofilním progenitorem síry, lze výsledného arylthiolu použít pro otevření terminálního epoxidu za vzniku 2-hydroxythioetheru. Tuto sloučeninu je možno oxidací a eliminací vody výše popsanými postupy převést na vinylsulfon.



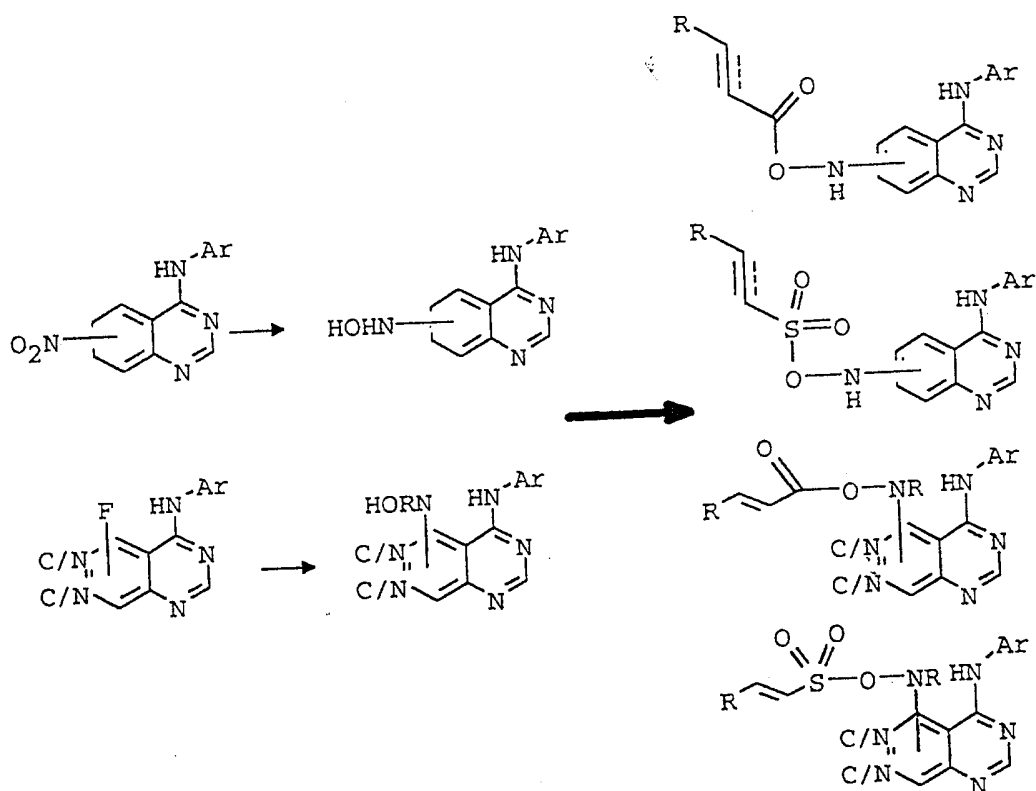
Alkylační vedlejší řetězce Michaelova akceptoru připojené přes hydrazinoskupinu

Aktivovaný halogenid v pyridopyrimidinech a pyrimidinopyrimidinech a vhodně substituovaných chinazolinech je možno vytěsnit (N-alkyl)hydrazinem. Alternativně je možno aminový derivát požadovaného cyklické struktury možno diazotovat a poté redukovat na hydrazin. Vzdálenější dusík hydrazinu je poté možno acylovat, sulfonylovat nebo fosforylovat způsoby známými odborníkům v tomto oboru.



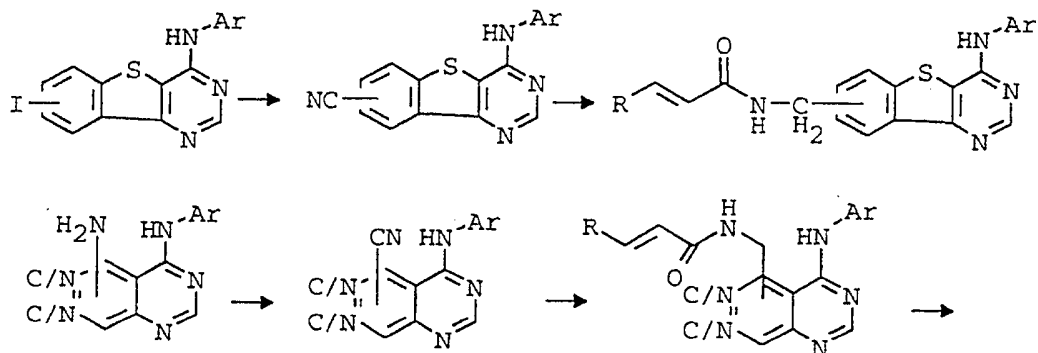
Alkylační vedlejší řetězce Michaelova akceptoru připojené přes skupinu hydroxylamino-O-

Aktivovaný halogenid v pyridopyrimidínech a pyrimidinopyrimidínech a vhodně substituovaných chinazolinech je možno vytěsňit vhodným O-chráněným (N-alkyl)hydroxylaminem. Alternativně je možno syntetizovat nitroderivát s požadovaným jádrem a tento nitroderivát za vhodných mírných redukčních podmínek redukovat na hydroxylamin. Kyslík vzniklého hydroxylaminu je poté možno acylovat, sulfonylovat nebo fosforylovat způsoby známými odborníkům v tomto oboru.



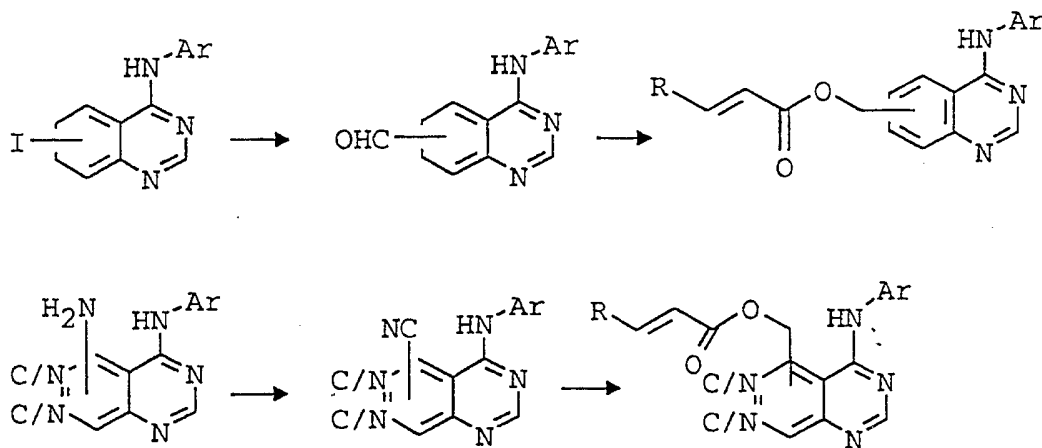
Alkylační vedlejší řetězce Michaelova akceptoru připojené přes skupinu methylenamino-N-

Aktivovaný halogenid v pyridopyrimidínech a pyrimidinopyrimidínech a vhodně substituovaných chinazolinech je možno vytěsnit kyanidem, přednostně za přítomnosti soli mědi nebo niklu, jako katalyzátoru. Alternativně je možno aminoderivát s požadovaným jádrem diazotovat a poté výše popsaným postupem převést na nitril. V tomto případě je také možno dříve během syntézy do heterocyklu zavést nitrilovou funkční skupinu, a to buď jako takovou nebo před karboxylovou kyselinu nebo aldehyd, které odborník v tomto oboru snadno může převést na nitrilové sloučeniny. Po redukci nitrilu na methylenamin následuje acylace, sulfonylace nebo fosforylace dusíku, která se provádí postupy dobře známými odborníkům v tomto oboru.



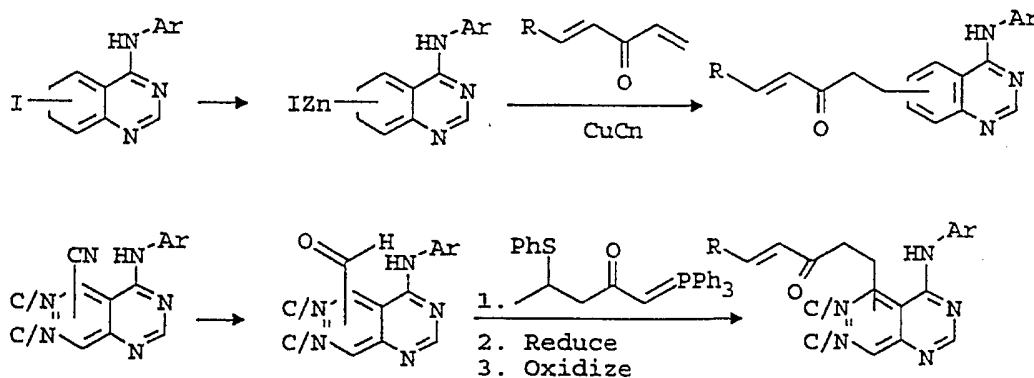
Alkylační vedlejší řetězce Michaelova akceptorů připojené přes skupinu methylenoxy-O-

Hydroxymethylové skupiny je možno zavádět do odpovídajících heterocyklů řadou postupů známých odborníkům v tomto oboru. Tak je například možno jodchinazoliny karboxylovat Heckovou reakcí a poté redukovat tetrahydroboritanem sodným na požadovaný prekursor. Aminopyridopyrimidiny je možno diazotovat, převádět na nitrily, částečně redukovat na iminy, hydrolyzovat a výsledný aldehyd redukovat na hydroxymethyl. Kyslík v hydroxymethylskupině je možno acylovat, sulfonylovat nebo fosforylovat postupy dobře známými odborníkům v tomto oboru.



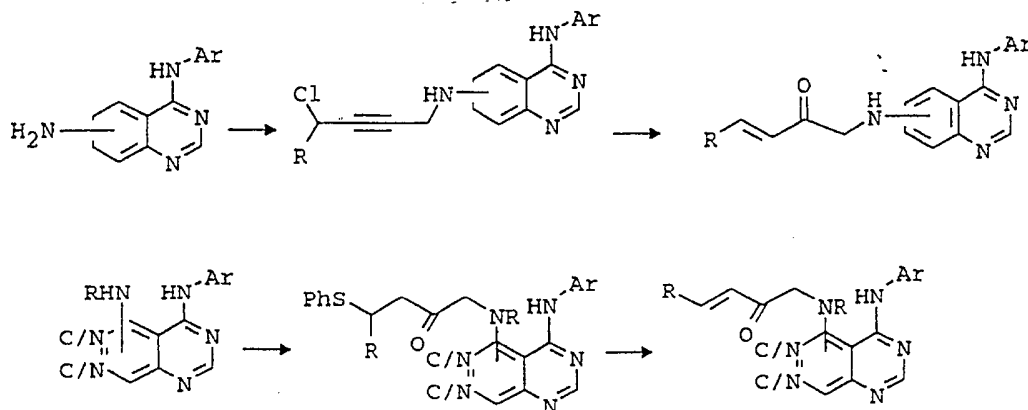
Alkylační vedlejší řetězce Michaelova akceptoru připojené přes ethanoskupinu

Sloučeniny požadovaného typu se získají Michaelovou adicí kuprátu, získaného z jodchinazolinu přes organozinečnatou sloučeninu, na divinylketon nebo vhodně monomaskovaný derivát, po níž následuje - je-li to potřebné - odmaskování druhé nenasycené funkční skupiny. Aldehydy odvozené od pyridopyrimidinů nebo pyrimidopyrimidinů popsaných výše je možno zpracovat na požadované homology řadou různých postupů známých odborníkům v tomto oboru, z nichž jeden je jako příklad znázorněn v následujícím schematu.



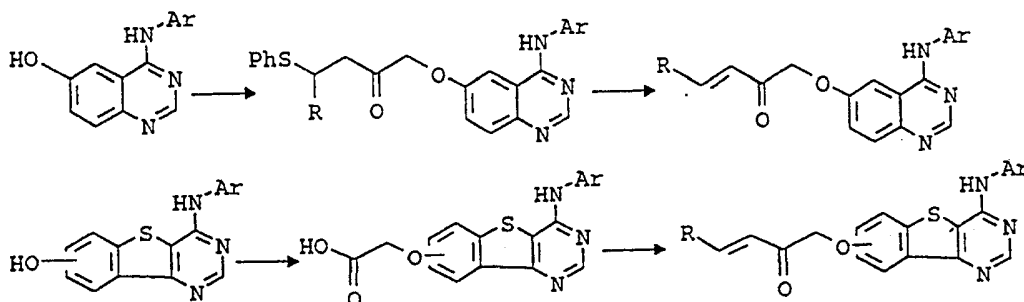
Alkylační vedlejší řetězce Michaelova akceptoru připojené přes skupinu aminomethyl-C-

Aminosubstituované heterocykly typu popsaného v tomto textu je možno alkylovat za použití různých ekvivalentů 1-brombut-3-en-2-onu s maskovanou dvojnou vazbou a následným odmaskováním nenasycené vazby postupy známými odborníkům v tomto oboru.



Alkylační vedlejší řetězce Michaelova akceptoru připojené přes skupinu hydroxymethyl-C

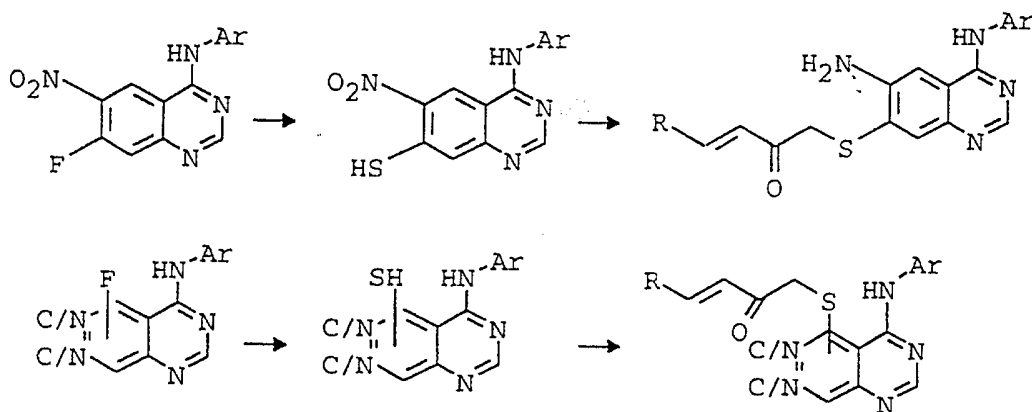
Hydroxysubstituované heterocykly připravené výše popsaným postupem z methoxyheterocyklů je možno alkylovat za použití různých ekvivalentů 1-brombut-3-en-2-onu s maskovanou dvojnou vazbou a následným odmaskováním nenasycené vazby postupy známými odborníkům v tomto oboru. Alternativně je možno provést alkylyaci fenolu za použití chloroctové kyseliny, vzniklý produkt převést na acylchlorid a výsledný acylhalogenid podrobit Stilleho kopulaci s vhodným alkenylstannanem.



Alkylační vedlejší řetězce Michaelova akceptoru připojené přes skupinu thiomethyl-C-

Vhodné merkaptosubstituované heterocykly, které byly připraveny vytěsněním aktivovaných halogenidů na hete-

roaromatickém kruhu, je možno alkylovat za použití různých ekvivalentů 1-brombut-3-en-2-onu s maskovanou dvojnou vazbou a následným odmaskováním nenasycené vazby postupy známými odborníkům v tomto oboru. Alternativně je možno provést alkylaci thiolu za použití chloroctové kyseliny, vzniklý produkt převést na acylchlorid a výsledný acylhalogenid podrobit Stilleho kopulaci s vhodným alkenylstannanem.



Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)akrylamid

Obecný postup A

N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)akrylamid je možno připravit acylací 7-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]pyrido[4,3-d]pyrimidinu (J. Med. Chem., 1995: 3780). Postupy pro tento způsob jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy. Tak je například možno acylaci akrylovou kyselinou možno provádět za použití standardního kondenzačního činidla, jako hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDAC) nebo akryloylchloridem za přítomnosti terciární báze, jako diisopropylethylaminu, jako zachycovače kyseliny.

Akrylamidy je možno N-alkylovat postupy známými odborníkům v tomto oboru. Tak je například možno amid převést na jeho monoanion působením standardních reakčních činidel, jako hydridu sodného, a následnou vytěsňující reakcí za použití vhodného halogenidu, jako N-(3-chlorpropyl)morfolinu nebo N-(4-chlorbutyl)morfolinu, čímž se získá požadovaný alkylovaný amid.

Obecný postup B

Alternativně je N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)akrylamid možno vyrobí reakcí 7-fluor-4-[(3-bromfenyl)amino]pyrido[4,3-d]pyrimidinu s N-(3-aminopropyl)morfolinem v dimethylsulfoxidu a následnou acylací akrylovou kyselinou za použití

kopulačního činidla, jako hydrochloridu 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDAC) nebo akryloylchloridem za přítomnosti terciární báze, jako diisopropylethylaminu, jako zachycovače kyseliny. Tyto postupy jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy, viz například WO 9519774 A1.

#### P ř í k l a d 2

N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)akrylamid

K míchanému roztoku 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[3-morfolinopropyl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidinu (400 mg, 0,90 mmol) (připraveného z 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidinu a 3-morfolinoprop-1-ylaminu), DMAP (40 mg) a triethylaminu (v nadbytku, 2,0 ml) se při 0°C pod dusíkem přidá akryloylchlorid (1,2 mol. ekv., 1,08 mmol, 89 µl). Vzniklá směs se 1 hodinu míchá a během 2 hodin se k ní přidají dvě dávky chloridu kyseliny (vždy 89 µl). Reakční směs se poté míchá 1 hodinu při 20°C, zředí vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 1 : 9 až 1 : 5, jako elučního činidla. Získá se N-[4-[(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)akrylamid] (142 mg, 32 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (dichlormethan/hexan) 178 až 180°C.

$^1\text{H NMR}$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]:  $\delta$  10,15 (s, 1H, NH), 9,15 (s, 1H, aromatický), 8,80 (s, 1H, aromatický) 8,47 (s, 1H, aromatický), 8,21 (brs, 1H, H-2'), 7,92 (brd, J = 7,6 Hz, 1H, H-6'), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H-5'), 7,37 (dt, J = 8,1 Hz, J = 1,6 Hz, J = 1,6 Hz, 1H, H-4'), 6,25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCO, CH<sub>2</sub>CHCO), 5,66 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCO), 3,98 (t, J = 7,5



Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NRCO), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 4H, methylen morfolinoskupiny), 2,29 (t, J = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NRCO), 2,24 (brs, 4H, methylen morfolinoskupiny), 1,73 (kvintet, J = 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR: δ 164,84, 156,69, 155,80, 151,83, 150,05, 143,01, 140,02, 130,51, 129,27, 127,88, 126,76, 124,32, 121,19, 120,82, 113,02, 66,02 (x2), 55,05, 53,02 (x2), 45,85, 24,63

Analýza pro C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O:

vypočteno: C 53,6, H 5,3, N 16,3 %

nalezeno: C 53,8, H 5,0, N 16,3 %

### P ř í k l a d 3

#### N-[4-(3-Bromfenylamino)chinazolin-7-yl]akrylamid

K ledem chlazenému roztoku 0,158 g (0,5mM) 7-amino-4-(3-bromanilino)chinazolinu [J. Med. Chem., 1995: 3482] a 0,108 g kyseliny akrylové v 5,0 ml suchého dimethylformamidu se přidá 0,288 g hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDAC). Po 5minutovém míchání reakční směs přejde do roztoku, ledová lázeň se odstaví a v míchání se pokračuje po dobu 3 hodin. Reakční směs se nalije do směsi ledu a vody. Vodná směs se zalkalizuje přidávkem nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje třikrát ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým. Výsledný roztok se přefiltruje a zkoncentruje za sníženého tlaku. Světle žlutý pevný zbytek se rozpustí v 100 ml methanolu, methanolický roztok se přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku na objem asi 10 ml. Pevná látka, která se vysráží z roztoku, se shromáždí a vysuší za sníženého tlaku při 80°C. Získá se 50 mg N-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-yl]akrylamidu o teplotě tání nad 265°C.

Hmotnostní spektrum (chemická ionizace): m/e 369

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-dimethylsulfoxid): δ 5,86 (dd, 1H, J = 10,1, J = 1,9), 6,36 (dd, 1H, J = 17,0, 1 = 1,9), 6,51 (dd, 1H,

$J = 16,9$ ,  $J = 10,1$ ),  $7,30$  (m, 1H),  $7,36$  (t, 1H,  $J = 8,1$ ),  $7,82$  (dd, 1H,  $J = 9,2$ ,  $J = 2,2$ ),  $7,9$  (d, 1H,  $J = 8,0$ ),  $8,25$  (dd, 1H,  $J = 3,6$ ,  $J = 1,9$ ),  $8,50$  (d, 1H,  $J = 8,9$ ),  $8,61$  (s, 1H),  $9,79$  (s, 1H, -NH),  $10,61$  (s, 1H, -NH).

Analýza vypočteno pro:  $C_{17}H_{13}BrN_4O$ :

C, 55,30; H, 3,55; N, 15,17.

Nalezeno: C, 55,49; H, 3,63; N, 15,26.

#### P ř í k l a d 4

N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]chinazolin-7-yl]-N-[3-morfolino-  
propyl]akrylamid

K roztoku 4-[(3-bromfenyl)amino]-7-fluorchinazolinu (0,60 g, 1,89 mmol) v dimethylsulfoxidu (DMSO) (10 ml) se přidá 4-(3-aminopropyl)morfolin (7,54 mmol, 1,10 ml). Reakční směs se 26 hodin zahřívá na  $110^{\circ}C$ , poté zředí vodou, zalkalizuje přidávkem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Po sloupcové chromatografii na alumině typu III za použití elučního gradientu ethylacetát až ethylacetát/methanol (98 : 2) a následném překrytlování ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá 4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[(3-morfolinopropyl)amino]chinazolin (0,65 g, 78 %) ve formě krémově zbarvených krystalů o teplotě tání  $162$  až  $162,5^{\circ}C$ .

$^1H$  NMR [ $(CD_3)_2SO$ , 200MHz]:  $\delta$  9,41 (s, 1H, NH), 8,43 (s, 1H, H-2), 8,24 (br s, 1H, H-2'), 8,18 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H-5), 7,87 (br d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-6'), 7,35-7,18 (m, 1H, H-4', 5'), 6,88 (dd,  $J = 1,9$  Hz,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H-6'), 6,65 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H,  $CH_2NH$ ), 6,62 (br s, 1H, H-8), 3,60 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H, methylen morfolinoskupiny), 3,19 (dt,  $J = 6,4$  Hz,  $J = 6,4$  Hz,  $J = 5,8$  Hz, 1H,  $CH_2CH_2NH$ ), 2,43-2,33 (m, 6H, methylen morfolinoskupiny,  $CH_2CH_2CH_2NH$ ),

1,75 (kvintet,  $J = 6,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  156,56, 154,27, 152,41, 152,32, 141,60, 130,15, 124,90, 123,41, 123,31, 121,06, 119,87, 116,51, 105,68, 102,21, 66,13 (x2), 55,81, 53,31, (x2), 40,46, 25,14.

K roztoku 4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[(3-morfoli-nopropyl)amino]chinazolinu získaného výše popsáním postupem (0,10 g, 0,230 mmol) v suchém dimethylformamidu (5,0 ml) se pod atmosférou dusíku přidá kyselina akrylová (0,565 mmol, 39  $\mu\text{l}$ ), triethylamin (100  $\mu\text{l}$ ) a hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI.HCl) (0,565 mmol, 108 mg). Reakční směs se 4 dny míchá při teplotě místnosti, přičemž se k ní každý den přidává kyselina akrylová (40  $\mu\text{l}$ ), triethylamin (100  $\mu\text{l}$ ) a EDCI.HCl (100 mg), načež se z ní za sníženého tlaku odstraní dimethylformamid. Výsledný zbytek se zředí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Po sloupcové chromatografii na silikagelu za použití elučního gradientu methanol/ethylacetát/dichlormethan 1 : 4 : 5 až 2 : 4 : 4 se jako produkt o vyšším  $R_f$  získá N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-7-yl]-N-[3-morfolinopropyl]akrylamid (39 mg, 35 %) ve formě bílého prášku o teplotě tání (ethylacetát/hexan) 86 až 88°C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 200 MHz]:  $\delta$  9,96 (s, 1H, NH), 8,68 (s, 1H, H-2), 8,63 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H-5), 8,23 (br s, 1H, H-2'), 7,91 (dt,  $J = 7,3$  Hz,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H-6'), 7,68-7,58 (m, 2H, aromatický), 7,42-7,31 (m, 2H, aromatický), 6,18 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5,63 (dd,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 10,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 3,90 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 3,51 (t,  $J = 4,3$  Hz, 4H, methylen morfolinoskupiny), 2,50 (br s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 2,28 (br s, 4H methylen morfolinoskupiny), 1,67 (kvintet,  $J = 6,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

Jako látka o nižším  $R_f$  se získá regenerovaná výchozí látka, 4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[(3-morfolinopropyl)amino]chinazolin (34 %), která je identická s autentickým vzorkem.

### P ř í k l a d 5

#### 3-[4-(3-Bromfenylamino)chinazolin-7-ylkarbamoyl]akrylová kyselina

K roztoku 0,158 g 7-amino-4-(3-bromanilino)chinazolinu (J. Med. Chem., 1995: 3482) v 10 ml tetrahydrofuranu o teplotě 5°C se přidá 0,059 g anhydridu kyseliny maleinové. Chladný roztok se 15 minut míchá a poté se chladicí lázeň odstaví. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a v míchání se pokračuje po dobu 15 hodin. Výsledná suspenze se 30 minut zahřívá ke zpětnému toku a poté dalších 15 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá další dávka anhydridu kyseliny maleinové (0,059 g) a 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se další 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Po 15 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs 15 hodin zahřívá ke zpětnému toku a přefiltruje. Oddělená světle zlatohnědá pevná látka se překrystaluje nejprve z dimethylformamidu a poté z methanolu. Získá se 0,036 g požadovaného produktu.

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  12,95 (br s, 1H, záměna s  $\text{D}_2\text{O}$ ), 11,04 (brs, 1H, záměna s  $\text{D}_2\text{O}$ ) 9,81 (br s, 1H, záměna s  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8,62 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,36 (r,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J = 1$  Hz, 9 Hz, 1H), 6,50 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H); CIMS (relativně, %): 411,3 (95), 412,3 (23), 413,3 (100), 414,3 (21).

Analýza vypočteno pro:  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_3$ :

C, 52,32; H, 3,17; N, 13,56.

Nalezeno: C, 52,57; H, 3,51; N, 13,16.

P ř í k l a d 6

Ethylester 3-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-ylkarbamoyl]-  
akrylové kyseliny

K ledově chladnému roztoku 0,158 g 7-amino-4-(3-bromanilino)chinazolinu a 0,216 g monoethylfumarátu ve 3 ml suchého dimethylformamidu se přidá 0,288 g hydrochloridu (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDAC). Způsobem dobře známým odborníkům v tomto oboru se připraví 7-(4-(3-bromanilino)chinazolin (viz např. J. Med. Chem., 1995: 3482). Po 5minutovém míchání při 5°C se ledová lázeň odstaví a reakční směs se za míchání během 15 hodin nechá zahřát na teplotu místnosti a nalije do chladné vody. Výsledná suspenze se zalkalizuje přidávkem nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vyloučená pevná látka se shromáždí filtrací, promyje vodou a poté překrystaluje z 50 ml ethanolu. Získá se 0,052 g požadovaného produktu o teplotě tání nad 260°C.

$^1\text{H}$  NM [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]:  $\delta$  10,99 (br s, 1H záměna s D<sub>2</sub>O), 9,82 (br s, 1H záměna s D<sub>2</sub>O), 8,62 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,7 Hz, 8,9 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,26 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,33 (q, J = 7,0 Hz), 14,2 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H);

CIMS m/z (relativně %): 440 (19%), 441 (100), 442 (37), 443 (78).

Elementární analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>:

Vypočteno: C, 54,44; H, 3,88; N, 12,70; Br, 18,11.

Nalezeno: C, 54,32; H, 3,85; N, 12,76; Br, 17,89.

P ř í k l a d 7

N-(3-Bromfenyl)chinazolin-4-ylamin



Způsobem dobře známým odborníkům v tomto oboru (viz např. J. Med. Chem., 1995, 38(18): 3482 - 3487) se vyrobí N-(3-bromfenyl)chinazolin-4-ylamin.

P ř í k l a d 8

4-(3-Bromfenylamin)-6,7-dimethoxychinazolin

Způsobem dobře známým odborníkům v tomto oboru (viz například Evropská patentová přihláška č. 566 226 A1) se vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu.

P ř í k l a d 9

[4-(3-Bromfenylamino)chinazolin-7-yl]amid but-2-enové kyseliny

K ledově chladnému roztoku 0,158 g 7-amino-4-(3-bromanilino)chinazolinu (J. Med. Chem., 1985: 3482) v 5 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok 0,105 g chloridu krotonové kyseliny v 5 ml tetrahydrofuranu. Po dokončení přidavku se ledová lázeň odstaví. Reakční směs se 15 hodin míchá při teplotě místnosti a prefiltruje. Oddělená žlutá pevná látka se promyje tetrahydrofuranem a překrystaluje z 20 ml vroucího methanolu. Získá se 0,060 g požadovaného produktu o teplotě tání nad 250°C.

$^1\text{H}$  NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  11,44 (br s, 1H, záměna s  $\text{D}_2\text{O}$ ), 11,04 (s, 1H, záměna s  $\text{D}_2\text{O}$ ), 8,92 (s, 1H), 8,78 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,05 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J = 2,1$  Hz, 9,3 Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,28 (dd,  $J = 1,7$  Hz, 15,1 Hz, 1H), 1,92 (dd,  $J = 1,6$  Hz, 6,9 Hz, 3H); CIMS: 382 (21), 383 (100), 384 (34), 385 (64).

Analýza vypočteno pro:  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ :

C, 50,43; H, 4,00; N, 13,07; Br, 18,64; Cl, 8,27.



Nalezeno: C, 50,71; H, 4,00; N, 12,98; Br, 18,93; Cl, 7,51.

P ř í k l a d 1 0

N-[4-(3-Bromfenylamino)-6-(3-morfolin-4-yl-propylamino)-  
chinazolin-7-yl]akrylamid

6-Chlor-7-nitrochinazolin-4-on (Aust. J. Chem., 1995, 48: 227 až 232) se nechá reagovat s thionylchloridem nebo oxychloridem fosforečným, čímž se získá 4,6-dichlor-7-nitrochinazolin. Tato sloučenina se nechá reagovat s 3-bromanilinem za vzniku směsi 4-(3-bromfenylamino)-6-chlor-7-nitrochinazolinu a 4-chlor-6-(3-bromfenylamino)-7-nitrochinazolinu, která se rozdělí sloupcovou chromatografií. Reakcí požadovaného 4-(3-bromfenylamino)-6-chlor-7-nitrochinazolinu s N-(3-aminopropyl)morfolinem a následné redukci nitroskupiny, například železem v kyselině octové, se získá 7-amino-4-(3-bromfenylamino)-6-(3-morfolin-4-ylpropylamino)chinazolin. Acylací podle příkladu 3 se získá akrylamid.

P ř í k l a d 1 1

N-[4-(3-Bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]akrylamid

K roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolinu (2,0 g, 6,35 mmol) v suchém dimethylformamidu (20 ml) se pod atmosférou dusíku přidá kyselina akrylová (12,7 mmol, 0,87 ml). Výsledný roztok se ochladí na 0°C a přidá se k němu hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbo-diimidu (EDCI.HCl) (7,62 mmol, 1,46 g). Reakční směs se 15 minut míchá při 0°C, poté nechá zahřát na teplotu místnosti, dále 2 hodiny míchá a přidá se k ní další kyselina akrylová (0,30 ml) a EDCI.HCl (0,30 g). Po dalších 2 hodinách se chromatografií na tenké vrstvě potvrdí úplnost reakce. Z reakční směsi se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo.

Zbytek se zředí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a opakovaně extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Po sloupcové chromatografii na alumině typu III za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 95 : 5, jako elučního činidla, a po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá houbovitá bílá pevná látka, z níž se po několika hodinách za vysokého vakua získá N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]akrylamid (1,06 g, 45 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání 258 až 261°C.  $^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 200 MHz]:  $\delta$  10,51 (s, 1H, CONH), 9,93 (s, 1H, NH), 8,83 (br s, 1H, H-5), 8,59 (s, 1H, H-2), 8,18 (br s, 1H, H-2'), 7,94-7,78 (m, 3H, H-6', 8, 5'), 7,40-7,27 (m, 2H, H-7, 4'), 6,54 (dd,  $J = 9,8$  Hz,  $J = 17,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 6,36 (dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 16,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5,85 (dd,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 9,7$  Hz, 1H  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ).  
Hmotnostní spektrum (CI): 371 (95,  $^{81}\text{BrMH}^+$ ), 370 (53,  $^{81}\text{BrMH}^+$ ), 369 (100,  $^{79}\text{BrMH}^+$ ), 368 (33,  $^{79}\text{BrMH}^+$ ).

Analýza pro:  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}$

Vypočteno: C, 55,30; H, 3,55; N, 15,17%.

Nalezeno: C, 55,19; H, 3,34; N, 14,88%.

## P ř í k l a d 1 2

### N-[4-(N,N-Dimethylamino)chinazolin-6-yl]akrylamid

Suspenze 6-nitrochinazolonu (3,50 g, 18,5 mmol) v thionylchloridu (bez rozpouštědla) (30 ml) obsahujícím 2 kapky dimethylformamidu se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, dokud se nevyčiří. Přebytek thionylchloridu se odstraní za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá suchý benzen. Poté se za sníženého tlaku odpaří všechny stopy thionylchloridu. Výsledný surový 4-chlor-6-nitrochinazolin se rozpustí v suchém dichlormethanu (50 ml) a vzniklý roztok

se promyje nasyceným uhličitánem sodným (2x) a přidá k roztoku 4-amino-2-brom-N,N-dimethylbenzylaminu (20,3 mmol, 4,64 g) v isopropylalkoholu (60 ml) obsahujícímu triethylamin (v přebytku, 7,0 ml). Vzniklá reakční směs se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředí vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným, zkoncentrují za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : ethylacetát v poměru 1 : 1 až methanol : dichlormethan : ethylacetát 2 : 9 : 9. Získá se 4-N,N-dimethylamino-6-nitrochinazolin (2,56 g, 64 %) ve formě žlutých krystalů o teplotě tání (dichlormethan) 131 až 133°C.

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ], (400 MHz):  $\delta$  9,02 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H, H-5), 8,59 (s, 1H, H-2), 8,47 (dd,  $J = 2,5$  Hz,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H-7), 7,85 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H-8), 3,46 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

Další elucí se získá 2-brom-N,N-dimethyl-4-(6-nitrochinazolin-4-yl)benzylamin (0,62 g, 8 %) ve formě žlutého prášku o teplotě tání (dichlormethan) 198 až 200°C.  $^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ], (400 MHz):  $\delta$  10,47 (br s, 1H, NH), 9,66 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H, H-5), 8,77 (s, 1H, H-2), 8,57 (dd,  $J = 9,2$  Hz,  $J = 2,5$  Hz, 1H, H-7), 8,21 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H-2'), 7,95 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H-8), 7,91 (dd,  $J = 8,4$  Hz, 1H, H-6'), 7,49 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-5'), 3,46 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,22 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

Analýza vypočteno pro:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{O}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

C, 47,6; H, 4,5; N, 16,3%.

Nalezeno: C, 47,7; H, 4,2; N, 15,7%.

K refluxujícímu roztoku 4-N,N-dimethylamino-6-nitrochinazolinaminu získaného podle předchozího odstavce (1,20 g, 5,50 mmol) ve směsi ethanolu a vody v poměru 2 : 1

(90 ml) obsahující ledovou kyselinu octovou (4,0 ml) se po částech přidá železný prach (4 mol. ekv., 1,24 g) čerstvě promytý 1M kyselinou chlorovodíkovou a poté destilovanou vodou. Po stejném reakčním postupu a zpracování jaké je popsáno výše a chromatografii na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : ethylacetát 1 : 1 až methanol : dichlormethan : ethylacetát 1 : 4 : 5 se získá 4-N,N-dimethylamino-6-aminochinazolin (0,87 g, 84 %) ve formě světle hnědého prášku o teplotě tání (dichydrochloridová sůl po překrytlování ze směsi methanolu a diethyl-etheru) 258 až 261°C.

$^1\text{H}$  NMR (dihydrochloridová sůl),  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ , (400 MHz):  $\delta$  14,8 (br s, 1H,  $\text{NH}^+$ , 8,65 (s, 1H, H-2), 7,79 (m, 2H, H-5, H-8), 7,57 (dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 8,9$  Hz, 1H, H-7), 5,70 (br s, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 3,55 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

K míchanému roztoku, který obsahuje 4-N,N-dimethylamino-6-aminochinazolin (0,65 g, 3,45 mmol), kyselinu akrylovou (4 mol. ekv., 13,8 mmol, 0,95 ml) a pyridin (v přebytku, 1,3 ml) v DMA (20 ml) se pod atmosférou dusíku přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbo-diimidu (2 mol. ekv., 6,90 mmol, 1,32 g). Po výše popsaném standardním postupu a chromatografii na silikagelu za použití elučního gradientu ethylacetát : dichlormethan 1 : 1 až methanol : dichlormethan : ethylacetát 1 : 4 : 5 se získá [4-(N,N-dimethylamino)chinazolin-6-yl]akrylamid (350 mg, 42 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (dichlormethan/hexan) 204 až 206°C.

$^1\text{H}$  NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ , (400 MHz):  $\delta$  10,49 (s, 1H, CONH), 8,80 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H, H-5), 8,46 (s, 1H, H-2), 7,88 (dd,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H-7), 7,73 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, H-8), 6,47 (dd,  $J = 17,9$  Hz,  $J = 2,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 6,34 (dd,  $J = 17,0$  Hz,  $J = 2,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5,83 (dd,  $J = 10,1$  Hz,  $J = 2,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 3,32 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

P ř í k l a d 1 3

N-[4-(3-Methylfenylamino)chinazolin-7-yl]akrylamid

K míchanému roztoku 7-amino-4-[(3-methylfenyl)amino]chinazolinu (123 mg, 0,49 mmol), kyseliny akrylové (0,04 ml, 0,58 mmol), triethylaminu (0,15 ml, 1,1 mmol) v dimethylformamidu (1,5 ml) se při 0°C přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (123 mg, 0,64 mmol). Výsledná světle žlutá směs se 20 hodin míchá při 25°C a rozloží vodou. Pevná látka se shromáždí a se směsí dichlormethanu, ethylacetátu a methanolu podrobí sonikaci. Získá se požadovaný produkt ve formě žluté pevné látky (75 mg, 49 %) o teplotě tání 269,7 až 270°C.

<sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 10,63 (s, 1H, NH), 9,68 (s, 1H, NH), 8,58 (s, 1H, H2), 8,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H, H6), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H8), 7,83 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H, H5), 7,71 (m, 2H, H2', H6'), 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H, H5'), 6,99 (d, J = 7,1 Hz, 1H, H4'), 6,56 (dd, J = 16,8, 10,0 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6,40 (dd, J = 17,1, 5,0 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,9 (dd, J = 10,3, 2,0 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Hmotnostní spektrum (CI): 305 (100, MH<sup>+</sup>), 304 (31,84, M<sup>+</sup>).

Analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O.0,4H<sub>2</sub>O:

Vypočteno: C, 69,39; H, 5,44; N, 17,94%.

Nalezeno: C, 69,19; H, 5,19; N, 17,67%.

P ř í k l a d 1 4

N-[4-(3-Chlorfenylamino)chinazolin-7-yl]akrylamid

Hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (288 mg, 1,5 mmol) se přidá k roztoku 6-amino-4-[(3-chlorfenyl)amino]chinazolinu (136 mg, 0,5 mmol) a akrylové kyseliny (108 mg, 1,5 mmol) v dimethylformamidu

(DMF) (5 ml) míchanému pod atmosférou dusíku při 0°C. Po 15 minutách se reakční směs 18 hodin míchá při 25°C a poté nalije do ledové vody (50 ml). Po 1 hodině se filtrací přes Büchnerovu nálevku shromáždí sraženina. Zbytek se promyje, vysuší vzduchem a rozpustí v minimálním množství methanolu (60 ml) o teplotě 25°C. Výsledný roztok se zkoncentruje za sníženého tlaku při 25°C na méně než 10 ml a zbytek se překrytaluje při 0°C. Získá se N-[4-(3-chlorfenylamino)-chinazolin-7-yl]akrylamid (33 mg, 20 %) ve formě světle oranžové pevné látky o teplotě tání 296,5 až 298,5°C.

Analýza pro  $C_{17}H_{13}ClN_4O \cdot 0,08 \cdot CH_3OH \cdot 0,25 H_2O$ :

Vypočteno: C, 61,82; H, 4,20; N, 116,89%.

Nalezeno: C, 61,92; H, 4,23; N, 116,72%.

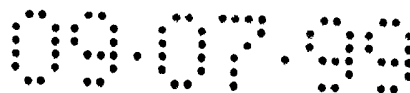
$^1H$  NMR[( $CD_3$ ) $_2$ SO]:  $\delta$  10,61 (br s, 1H, NH), 9,80 (s, 1H, NH), 8,62 (s, 1H, H2), 8,50 (d, J = 9,0 Hz, H5), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H8), 8,13 (t, J = 2,0 Hz, 1H, H2'), 7,87-7,78 (m, 2H, H6 & H6'), 7,42 (t, J = 8,2 Hz, 1H, H5'), 7,16 (dd, J = 2,2, 7,9 Hz, 1H, H4'), 6,51 (dd, J = 10,0, 17,1 Hz, 1H, CH=CH $_2$ ), 6,35 (dd, J = 1,8, 17,1 Hz, 1H, CH=CH $_2$ ), 5,86 (dd, J = 1,8, 10,1 Hz, 1H, CH=CH $_2$ ).

Hmotnostní spektrum (CI) 327 (32,  $^{37}ClMH^+$ ), 326 (25,  $^{37}ClM^+$ ,  $^{13}C$   $^{35}ClMH^+$ ), 325 (100,  $^{35}ClMH^+$ ), 322 (22,  $^{35}ClMH^+$ ).

#### P ř í k l a d 1 5

#### N-[4-(3-Bromfenylamino)chinazolin-7-yl]methakrylamid

K míchanému roztoku 7-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolinu (J. Med. Chem., 1995, 38: 3482) (150 mg, 0,48 mmol) v suchém dimethylformamidu (20 ml) se přidá methakrylová kyselina (200 mg) a hydrochlorid 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI.HCl) (2,5 mol. ekv., 228 mg). Reakční směs se přes noc míchá, načež se k ní přidá další množství EDCI.HCl (230 mg) a methakrylové kyseliny (200 mg). Vzniklá směs se míchá další 2 dny a za sníženého tlaku se z



ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se zředí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným, zkoncentrují za sníženého tlaku a chromatografují na silikagelu za použití elučního gradientu methanol : dichlormethan : ethylacetát 5 : 45 : 50 až 10 : 40 : 50. Získá se N-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-yl]-2-methakrylamid (43 mg, 24 %) ve formě světle hnědé pevné látky o teplotě tání (dichlormethan/hexan) 255 až 259°C.

$^1\text{H}$  NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ , (400 MHz):  $\delta$  10,22 (s, 1H, CONH), 9,76 (s, 1H, NH), 8,61 (s, 1H, H-2), 8,48 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H-5), 8,26 (m, 2H, H-2', 8), 7,92 (m, 2H, H-6'), 7,36 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-5'), 7,30 (br d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H-4'), 5,92 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$ ), 5,63 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$ ), 2,00 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$ :

Vypočteno: C, 56,4; H, 4,0; N, 14,6%.

Nalezeno: C, 56,1; H, 4,0; N, 14,1%.

#### P ř í k l a d 1 6

N-[4-(3-Bromfenylamino)chinazolin-7-yl]ethenylsulfonamid

Roztok 7-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolinu (J. Med. Chem. 1995; 38, 3482) (500 mg, 1,59 mmol), triethylaminu ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (0,60 ml) a dimethylaminopyridinu (DMAP) (jako katalyzátoru) v tetrahydrofuranu (30 ml) se po dobu 1 hodiny při 25°C za míchání pod atmosférou dusíku nechá reagovat s chlorethansulfonylchloridem (1,6 mol. ekv., 2,54 mmol, 265  $\mu\text{l}$ ). Reakční směs se zředí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu, dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 3 :

47 : 50, jako elučního činidla. Po překrystalování ze směsi dichlormethanu a hexanu se získá N-[4-(3-bromfenylamino)-chinazolin-7-yl]ethenylsulfonamid (80 mg, 12 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání 218°C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ], (400 MHz):  $\delta$  10,73 (s, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ), 9,80 (s, 1H, NH), 8,59 (s, 1H, H-2), 8,47 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H-5), 8,21 (br s, 1H, H-2'), 7,87 (br d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-6'), 7,47 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, H-8), 7,40 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J = 2,2$  Hz, 1H, H-6), 7,36 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-5'), 7,30 (br d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-4'), 6,93 (dd,  $J = 16,4$  Hz,  $J = 9,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHSO}_2$ ), 6,28 (d,  $J = 16,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHSO}_2$ ), 6,15 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHSO}_2$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ :

Vypočteno: C, 47,4; H, 3,2%.

Nalezeno: C, 47,3; H, 3,5%.

#### P ř í k l a d 1 7

#### N-[4-(3-Bromfenylamino)chinazolin-7-yl]propanamid

K roztoku 7-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolinu (163 mg, 0,52 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (3 ml) míchanému pod atmosférou dusíku se při 25°C přikape propionylchlorid (0,05 ml, 0,58 mmol), přičemž se najednou vyloučí žlutá pevná látka. Po 1 hodině se tato pevná látka shromáždí filtrací přes Büchnerovu nálevku, promyje etherem a vysuší. Po překrystalování z vlhkého methanolu se získá požadovaný produkt ve formě světle žluté pevné látky (81 mg, 38 %) o teplotě tání 282 až 283°C.

$^1\text{H}$  NMR[ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  11,4 (brs, 1H, NH), 10,76 (s, 1H, NH), 8,90 (s, 1H, H8), 8,64 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, H6), 8,42 (s, 1H, H2), 8,06 (s, 1H, NH'), 7,80 (dd,  $J = 9,2, 1,9$  Hz, 1H, H5), 7,74 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H4'), 7,50 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H6'), 7,45 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H5'), 2,48 (q,  $J = 7,6$

Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

Hmostnostní spektrum (APCI): 373 (100 <sup>81</sup>BrMH<sup>+</sup>), 372 (21, <sup>81</sup>BrM<sup>+</sup>), 371 (96, <sup>79</sup>BrMH<sup>+</sup>).

Analýza pro C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>BrO.HCl.0,2H<sub>2</sub>O:

Vypočteno: C, 49,64; H, 4,02; N, 13,63%.

Nalezeno: C, 49,48; H, 3,91; N, 13,57%.

### P ř í k l a d 1 8

#### N-[4-(3-Chlorfenyl)amino]chinazolin-6-yl]akrylamid

Hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (1902 mg, 1 mmol) se přidá k roztoku 6-amino-4-[(3-chlorfenyl)amino]chinazolinu (136 mg, 0,5 mmol), akrylové kyseliny (74 mg, 1,0 mmol) a pyridinu (201 mg, 2,5 mmol) ve směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu v poměru 4 : 1 (2,5 ml) míchanému pod atmosférou dusíku při 0°C. Po 20 minutách se reakční směs 3 hodiny míchá při 25°C a nalije do vody (12,5 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 10 ml). Spojené extrakty se smísí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (0,5M, 10 ml). Vyloučená sraženina se shromáždí filtrací přes Büchnerovu nálevku, promyje vodou (10 ml), etherem (2 x 10 ml) a vysuší na vzduchu. Získá se hydrochlorid N-[4-(3-chlorfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-akrylamidu (93 mg, 48 %) ve formě matně žluté pevné látky o teplotě tání 223 až 227°C.

Analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O.HCl.1,5H<sub>2</sub>O:

Vypočteno: C, 52,59; H, 4,41; N, 14,43%.

Nalezeno: C, 52,43; H, 4,37; N, 14,27%.

<sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 11,46 (brs, 1H, NH), 11,05 (s, 1H, NH), 9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H5), 8,90 (s, 1H, H2), 8,12 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz, 1H, H7), 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H8), 7,88 (t, J = 2,0 Hz, 1H, H2'), 7,68 (dd, J = 6,1, 1,0 Hz, 1H, H6'), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H5'), 7,37 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H, H-4'), 6,63 (dd, J = 10,3, 17,1 Hz, 1H,

CH=CH<sub>2</sub>), 6,37 (dd, J = 1,5, 17,1 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,87 (dd, J = 1,7, 10,0 Hz, 1H CH=CH<sub>2</sub>).

Hmostnostní spektrum (CI): 327 (8, <sup>37</sup>ClMH<sup>+</sup>), 325 (37, <sup>35</sup>ClMH<sup>+</sup>), 135 (100).

#### P ř í k l a d 1 9

##### N-[4-(3-Methylfenyl)amino]chinazolin-6-yl]akrylamid

Isobutylchlorformiát (20,35 g, 0,15 mol) se za míchání pod atmosférou dusíku při 0°C přikape k roztoku akrylové kyseliny (10,82 g, 0,15 mol) a triethylaminu (30,19 g, 0,30 mol) v tetrahydrofuranu (400 ml). Výsledná suspenze se 30 minut míchá při této teplotě, načež se k ní během 45 minut přikape 6-amino-4-[(3-methylfenyl)amino]chinazolin (27,71 g, 107 mmol) v dimethylformamidu (80 ml). Po dalších 4 hodinách se k reakční směsi v jedné dávce přidá další smíšený anhydrid [připravený z akrylové kyseliny (3,61 g, 50 mmol), isobutylchlorformiátu (6,80 g, 50 mmol) a triethylaminu (10,1 g, 100 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) při 0°C]. Po 15 minutách se reakční směs 30 minut míchá při 25°C a nalije do ledové vody (1 litr). K vodné směsi se přidá ether (200 ml) a oddělí se fáze. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (500 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (500 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (250 ml). Výsledný roztok se 2 minuty míchá s bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a k filtrátu se přidá silikagel (150 g). Vzniklá směs se odpaří do sucha a podrobí mžikové chromatografii na sloupci silikagelu (700 mg) za použití směsi acetonu v dichlormethanu (25% 4 litry, 35% 8 litrů a 40% 4 litry). Z vhodných frakcí se odpaří rozpouštědlo a zbytek se suspenduje v ethylacetátu (200 ml). Vzniklá suspenze se 5 minut zahřívá ke zpětnému toku a sonikuje 20 minut při 60°C. Produkt se shromáždí filtrací přes Büchnerovu nálevku, opláchne ethylacetátem (3 x 25 ml)

a 16 hodin suší ve vakuové sušárně při 75°C. Získá se N-[4-(3-methylfenyl)amino]chinazolin-6-yl]akrylamid (11,38 g, 35 %) ve formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 247 až 248°C.

Analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>0.0,1</sub>H<sub>2</sub>O:

Vypočteno: C, 70,61; H, 5,33; N, 18,30%.

Nalezeno: C, 70,33; H, 5,19; N, 18,17%.

<sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 10,49 (brs, 1H, NH), 9,76 (brs, 1H, NH), 8,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H5), 8,52 (s, 1H, H2), 7,89 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H, H7), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H8), 7,64-7,60 (m; 2H, H6' & H2'), 7,26 (dt, J<sub>d</sub> = 1,4 Hz, J<sub>t</sub> = 7,5 Hz, 1H, H5'), 6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H4'), 6,53 (dd, J = 10,1, 16,9 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6,34 (dd, J = 1,9, 16,9 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5,84 (dd, J = 1,9, 10,1 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 2,34 (s, 3H, Me).

Hmotnostní spektrum (CI): 305 (100, MH<sup>+</sup>), 304 (49, M<sup>+</sup>).

#### P ř í k l a d 2 0

N-[4-[(3-Trifluormethyl)fenyl]amino]chinazolin-6-yl]akrylamid

Hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (212 mg, 1,1 mmol) se přidá k roztoku 6-amino-4-[(3-(trifluormethyl)fenyl)amino]chinazolinu (153 mg, 0,5 mmol), kyseliny akrylové (73 mg, 1,0 mmol) a pyridinu (206 mg, 2,5 mmol) ve směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu v poměru 4 : 1 (2,5 ml) míchanému pod atmosférou dusíku při 0°C. Po 15 minutách se reakční směs 1 hodinu míchá při 25°C, poté znovu ochladí na 0°C a přidá se k němu zředěná kyselina chlorovodíková (0,5M, 10 ml). Po 15 minutách se filtrací přes Büchnerovu nálevku oddělí vyloučená sraženina. Zbytek se opláchne vodou (5 ml) a etherem (2 x 5 ml) a přes noc suší ve vakuové sušárně při 75°C. Získá se hydrochlorid N-[4-[(3-trifluormethyl)fenyl]amino]chinazolin-6-yl]akrylamidu (87 mg, 45 %) ve formě světle nazelenalé pevné látky



o teplotě tání 195 až 199°C.

Analýza pro  $C_{18}H_{13}F_3N_4O \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$ :

Vypočteno: C, 53,54; H, 3,74; N, 13,88%.

Nalezeno: C, 53,70; H, 3,72; N, 13,73%.

$^1H$  NMR  $[(CD_3)_2SO]$ :  $\delta$  11,59 (brs, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH), 9,17 (d,  $J = 2,0$  Hz, H5), 8,92 (s, 1H, H2), 8,12 (s, 1H, H2'), 8,10 (dd,  $J = 2,0, 9,2$  Hz, 1H, H7), 8,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H6'), 7,98 (d,  $J = 9,0$  Hz, J1, H8), 7,74 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H5'), 7,68 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H4'), 6,60 (dd,  $J = 10,1, 16,9$  Hz, 1H,  $CH=CH_2$ ), 6,38 (dd,  $J = 1,6, 16,9$  Hz, 1H,  $CH=CH_2$ ), 5,89 (dd,  $J = 1,6, 10,1$  Hz, 1H,  $CH=CH_2$ ).

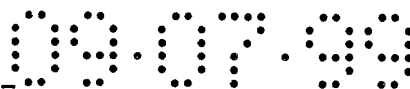
Hmotnostní spektrum (CI) 359 (45,  $MH^+$ ), 134 (100).

#### P ř í k l a d 2 1

#### N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[3-(4-morfolino)propoxy]-chinazolin-6-yl]akrylamid

Kovový sodík (27,6 mmol, 0,63 g) se pod atmosférou dusíku přidá k roztoku 3-morfolinopropan-1-olu (22,0 mmol, 3,20 g) v tetrahydrofuranu (60 ml). Výsledná suspenze se 2 hodiny míchá při 20°C a poté pod atmosférou dusíku kanylou přidá k roztoku 4-[(3-bromfenyl)amino]-7-fluor-6-nitrochinazolinu (J. Med. Chem., 1996(39): 918) (2,0 g, 5,51 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml). Reakční roztok se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku, zředí vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným, zkoncentrují za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na alumině za použití elučního gradientu ethylacetát : hexan 1 : 1 až methanol : dichlor-methan : ethylacetát 2 : 3 : 5. Získá se 4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[(3-morfolino)propoxy]-6-nitrochinazolin (1,75 g, 65 %) ve formě žlutého prášku o teplotě tání (methanol) 216 až 220°C.

$^1H$  NMR  $[(CD_3)_2SO]$ :  $\delta$  10,12 (s, 1H, NH), 9,24 (s, 1H,



aromatický), 8,69 (s, 1H, aromatický), 8,19 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H, H-2'), 7,88 (dt,  $J_d = 7,8$  Hz,  $J_t = 1,4$  Hz, 1H, H-6'), 7,49 (s, 1H, aromatický), 7,38 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-5'), 7,34 (dt,  $J_d = 8,1$  Hz,  $J_t = 1,4$  Hz, 1H, H-4'), 4,35 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,58 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H, methylen morfolinoskupiny), 2,45 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,37 (br s, 4H, methylen morfolinoskupiny), 1,94 (kvintet,  $J = 6,6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  157,76, 157,26, 153,76, 153,21, 140,32, 138,86, 130,37, 126,38, 124, 26, 121,70, 121,13, 120,72, 110,11, 107,88, 67,87, 66,13 (2x), 54,42, 53,28 (2x), 25,30.

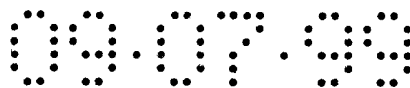
Analýza pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_4 \cdot 0,75 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

Vypočteno: C, 50,3; H, 4,7; N, 14,0%.

Nalezeno: C, 50,3; H, 4,4; N, 13,8%.

K refluxujícímu roztoku nitrochinazolinu připraveného výše popsaným postupem (1,50 g, 3,07 mmol) ve směsi ethanolu a vody v poměru 2 : 1 (80 ml) obsahujícímu ledovou kyselinu octovou (2,0 ml) se po částech přidá čerstvě promytý (1M kyselinou chlorovodíkovou a poté destilovanou vodou) železný prach (12 mmol, 0,686 g). Výsledná suspenze se 20 minut za intenzivního míchání zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí, zalkalizuje přidávkem koncentrovaného amoniaku a přefiltruje přes vrstvu celitu. Vrstva celitu se promyje ethanolem a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředí vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na alumině typu III za použití elučního gradientu dichlormethan : ethylacetát 1 : 1 až methanol : ethylacetát 2 : 98. Získá se 6-amino-4-[(3-bromfenyl)-amino]-7-[(3-morfolino)propyloxy)chinazolin (1,08 g, 77 %) ve formě světle hnědého prášku o teplotě tání (ethylacetát/hexan) 158 až 160°C.

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ], (400 MHz):  $\delta$  9,37 (s, 1H, NH), 8,40 (s,



$^1\text{H}$ , aromatický), 8,24 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H-2'), 7,86 (ddd,  $J = 8,2, 0,8, 1,8$  Hz, 1H, H-6'), 7,42 (s, 1H, aromatický), 7,30 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-5'), 7,21 (ddd,  $J = 8,2, 1,0, 1,9$  Hz, 1H, H-4'), 7,09 (s, 1H, aromatický), 5,36 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,20 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,59 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H, methylen morfolinoskupiny), 2,50 (t,  $J = 7,3$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,39 (br s, 4H, methylen morfolinoskupiny), 1,99 (kvintet,  $J = 6,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  154,88, 151,94, 150,19, 144,84, 141,94, 138,50, 130,16, 124,66, 123,02, 121,09, 119,65, 110,42; 106,37, 100,81, 66,45, 66,14 (2x), 54,77, 53,29 (x2), 25,50.

Analýza pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$ :

Vypočteno: C, 54,5; H, 5,3; N, 15,1%.

Nalezeno: C, 54,6; H, 5,5; N, 15,0%.

K míchanému roztoku 6-aminochinazolinu připraveného v předchozím stupni (0,50 g, 1,09 mmol), kyseliny akrylové (6 mol. ekv., 6,54 mmol, 449  $\mu\text{l}$ ) a triethylaminu (v přebytku, 2,0 ml) v dimethylformamidu (20 ml) pod atmosférou dusíku se přidá hydrichlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI.HCl) (3 mol. ekv., 3,27 mmol, 627 mg). Reakční směs se 15 minut míchá při  $0^\circ\text{C}$ , poté nechá zahřát na teplotu místnosti a po dobu dalších 2 hodin míchá. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se zředí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Výsledná směs se opakovaně extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Po chromatografii na alumině typu III za použití elučního gradientu ethylacetát : hexan 9 : 1 až methanol : ethylacetát 2 : 98 se získá N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-(4-morfolino)propoxy]chinazolin-6-yl]akrylamid (329 mg, 59 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (ethylacetát/diethylether/hexan)  $170$  až  $172^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  9,78 (s, 1H, CONH), 9,62 (s, 1H, NH),

8,89 (s, 1H, aromatický), 8,56 (s, 1H, aromatický), 8,18 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H-2'), 7,88 (br d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, H-6'), 7,34 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-5'), 7,30 (s, 1H, aromatický), 7,27 (ddd,  $J = 7,9, 1,4, 0,8$  Hz, 1H, H-4'), 6,72 (dd,  $J = 17,0, 10,2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 6,33 (dd,  $J = 17,0, 1,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5,83 (dd,  $J = 10,2, 1,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 4,27 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,58 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H, methylen morfolinoskupiny), 2,48 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,38 (br s, 4H, methylen morfolinoskupiny), 1,99 (kvintet,  $J = 6,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  163,49; 156,68, 154,96, 153,92, 149,19m 141,20, 131,58, 130,19, 127,16, 126,95, 125,52, 123,97, 121,03, 120,52, 116,78, 108,80, 107,28, 66,96, 66,14 (x2), 54,54, 53,28 (x2), 25,31.

Analýza pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{BrN}_5\text{O}_3 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ :

Vypočteno: C, 55,3; H, 5,2; N, 13,4%.

Nalezeno: C, 55,3; H, 4,9; N, 13,3%.

## P ř í k l a d 2 2

N-[4-[(3-Methylfenyl)amino]-7-[3-(4-morfolino)propoxy]-chinazolin-6-yl]akrylamid

Suspenze 7-fluor-6-nitrochinazolonu (2,40 g, 11,48 mmol) v neředěném thionylchloridu (25 ml) obsahujícím 2 kapky dimethylformamidu se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, dokud se nevyčirí. Přebytek thionylchloridu se odstraní za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá suchý benzen, který se poté odpaří za sníženého tlaku, aby se odstranily všechny stopy thionylchloridu. Výsledný surový 4-chlor-7-fluor-6-nitrochinazolin se rozpustí v suchém dichlormethanu (50 ml) a vzniklý roztok se přidá k míchanému roztoku m-toluidinu v isopropylalkoholu (i-PrOH, 30 ml). Reakční směs se míchá 30 minut při 20°C, načež se k ní přidá hexan (200 ml a dojde k vyloučení produktu ve formě hydrochloridové soli. Sraženina

se odfiltruje, promyje hexanem a poté za mírného zahřívání rozpustí ve směsi methanolu a vody v poměru 4 : 1 (150 ml). K výslednému roztoku se přidá triethylamin v přebytku a poté voda (400 ml). Produkt, který se vysráží ve formě volné báze se odfiltruje, promyje vodou a vysuší za sníženého tlaku. Získá se 7-fluor-4-[(3-methylfenyl)amino]-6-nitrochinazolin (3,01 g, 88 %) ve formě žlutého prášku o teplotě tání (dichlormethan/hexan) 191 až 192°C.

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,38 (s, 1H, NH), 9,62 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-5), 8,67 (s, 1H, H-2), 7,80 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H, H-8), 7,63 (br d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, H-6'), 7,60 (br s, 1H, H-2'), 7,31 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-5'), 7,03 (br d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-4'), 2,35 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ).

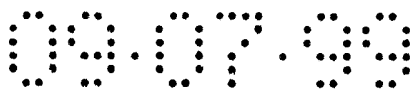
Analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_2$ :

Vypočteno: C, 60,4; H, 3,7; N, 18,8%.

Nalezeno: C, 60,6; H, 3,6; N, 19,0%.

K roztoku 3-morfolinopropan-1-olu (8,40 mmol, 1,22 g) v tetrahydrofuranu (40 ml) se pod atmosférou dusíku přidá kovový sodík (11,8 mmol, 0,27 g). Vzniklá suspenze se 2 hodiny míchá při 20°C, načež se kanylou pod atmosférou dusíku přikape k roztoku 7-fluor-4-[(3-methylfenyl)amino]-6-nitrochinazolinu (0,70 g, 2,35 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml). Reakční směs se podrobí výše popsanému reakčnímu postupu a zpracování. Po chromatografii na silikagelu za použití elučního gradientu  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  5 : 45 : 50 až  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{CO}.50/\text{EtOAc}$  3 : 7 : 10 se získá 4-[(3-methylfenyl)amino]-7-[(3-morfolino)propyloxy]-6-nitrochinazolin (0,87 g, 88 %) ve formě žlutého prášku o teplotě tání (dichlormethan/hexan) 169 až 170°C.

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,00 (s, 1H, NH), 9,26 (s, 1H, aromatický), 8,62 (s, 1H, aromatický), 7,64 (br d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-6'), 7,62 (br s, 1H, H-2'), 7,45 (s, 1H, aromatický), 7,29 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-5'), 6,99 (br d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-4'), 4,34 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,58 (t,  $J =$



4,6 Hz, 4H, methylen morfolinoskupiny), 2,46 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,38 (br s, 4H, methylen morfolinoskupiny), 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 1,94 (kvintet,  $J = 6,6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ :

Vypočteno: C, 62,4; H, 6,0; N, 16,5%.

Nalezeno: C, 62,2; H, 6,1; N, 16,5%.

Roztok nitrochinazolinu připraveného v předchozím stupni (0,71 g, 1,68 mmol) ve směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 2 : 1 (60 ml) se 6 hodin hydrogenuje za tlaku 412,2 kPa za přítomnosti palladia na uhlíku. Reakční směs se prefiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 6-amino-4-[(3-methylfenyl)amino]-7-[(3-morfolino)propyloxy]chinazolin, kterého se použije bez další charakterizace. K míchanému roztoku této sloučeniny (0,7 g, 1,8 mmol), kyseliny akrylové (6 mol. ekv., 10,8 mmol, 776  $\mu\text{l}$ ) a triethylaminu (v přebytku, 4,0 ml) v dimethylformamidu (20 ml) se pod atmosférou dusíku přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI.HCl) (3 mol. ekv., 5,38 mmol, 1,03 g). Reakční směs se podrobí standardnímu postupu popsanému výše. Po chromatografii na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : ethylacetát 1 : 1 až methanol : dichlormethan : ethylacetát 3 : 7 : 10 se získá N-[4-[(3-methylfenyl)amino]-7-[(3-morfolino)propyloxy]chinazolin-6-yl]akrylamid (175 mg, 22 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (ethylacetát/diethylether) 69 až 72°C.

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ], (400 MHz):  $\delta$  9,60 (s, 1H, zaměnitelný), 9,59 (s, 1H, NH), 8,86 (s, 1H, H5), 8,48 (s, 1H, H2), 7,62 (br d,  $J = 8,0$  Hz, H-6'), 7,61 (br s, 1H, H-2'), 7,26 (s, 1H, H8), 7,25 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-5'), 6,92 (br d,  $J = 7,4$  Hz, 1H, H-4'), 6,70 (dd,  $J = 16,9, 10,2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 6,32 (dd,  $J = 16,9, 1,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5,82 (dd,  $J = 10,2, 1,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 4,26 (t,  $J = 6,3$  Hz,

2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3,58 (t, J = 4,6 Hz, 4H, methylen morfolinoskupiny), 2,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,38 (br s, 4H, methylen morfolinoskupiny), 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ar), 1,99 (kvintet, J = 6,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

Analýza pro C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 0,25 H<sub>2</sub>O:

Vypočteno: C, 66,4; H, 6,6; N, 15,5%.

Nalezeno: C, 66,3; H, 6,9; N, 15,9%.

### P ř í k l a d 2 3

N-[4-[(3-Methylfenyl)amino]-7-[3-(4,N-methyl-1,N-piperazino)propoxy]chinazolin-6-yl]akrylamid

Kovový sodík (10,1 mmol, 0,23 g) se pod atmosférou dusíku přidá k roztoku 3-N-(4-methylpiperazinyl)propan-1-olu (6,71 mmol, 1,06 g) v tetrahydrofuranu (15 ml). Vzniklá suspenze se 2 hodiny míchá při 20°C a poté pod atmosférou dusíku kanylou přikape k roztoku 7-fluor-4-[(3-methylfenyl)amino]-6-nitrochinazolinu (0,50 g, 1,68 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml). Výsledný tmavě červený roztok se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na alumině za použití elučního gradientu ethylacetát : hexan 1 : 1 až ethylacetát 2 : 3 : 5. Získá se 4-[(3-methylfenyl)amino]-7-[3-N-(4-methylpiperazinyl)propoxy]-6-nitrochinazolin (0,67 g, 91 %) ve formě žlutého prášku o teplotě tání (diethylether/hexan) 155 až 156°C.

<sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 10,00 (s, 1H, NH), 9,26 (s, 1H, H5, H2H5), 8,61 (s, 1H, H2), 7,64 (br d, J = 8,4 Hz, 1H, H-6'), 7,62 (br s, 1H, H-2'), 7,43 (s, 1H, H8), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H-5'), 6,99 (br d, J = 7,4 Hz, 1H, H-4'), 4,32 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2,44 (t, J = 7,0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,39-2,28 (br s, 8H, methylen piperazinyl-

skupiny), 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ar), 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 1,92 (kvintet, J = 6,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

Analýza pro C<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>:

Vypočteno: C, 63,3; H, 6,5; N, 19,3%.

Nalezeno: C, 63,4; H, 6,8; N, 19,6%.

Roztok nitrochinazolinu připraveného v předchozím stupni (0,61 g, 1,40 mmol) ve směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 2 : 1 (50 ml) se 5 hodin hydrogenuje za tlaku 412,2 kPa za přítomnosti palladia na uhlíku. Reakční směs se přefiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na alumině typu III za použití směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 5 : 95, jako elučního činidla. Získá se 6-amino-4-[(3-methylfenyl)amino]-7-[3-N-(4-methylpiperazinyl)propyloxy]chinazolin (361 mg), který se rychle odbarví a použije se ho bez další charakterizace. K míchanému roztoku této sloučeniny (0,36 g, 0,89 mmol), kyseliny akrylové (6 mol. ekv., 5,53 mmol, 366 µl) a triethylaminu (v přebytku, 2,0 ml) v dimethylformamidu (20 ml) se pod atmosférou dusíku přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI.HCl) (3 mol. ekv., 2,66 mmol, 511 mg). Reakční směs se podrobí standardnímu postupu popsánému výše. Po chromatografii na alumině typu III za použití elučního gradientu ethylacetát až methanol : ethylacetát 2 : 98 se získá N-[4-[(3-methylfenyl)amino]-7-[3-N-(4-methylpiperazinyl)propyloxy]chinazolin-6-yl]akrylamid (65 mg, 16 %) ve formě bezbarvého skla o teplotě tání (diethylether/hexan) 60 až 66°C.

<sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 9,60 (s, 1H, NH), 9,59 (s, 1H, NH), 8,86 (s, 1H, H5), 8,48 (s, 1H, H2), 7,62 (br d, J = 8,0 Hz, 1H, H-6'), 7,62 (br s, 1H, H-2'), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1H, H-5'), 7,25 (s, 1H, H8), 6,92 (br d, J = 7,5 Hz, 1H, H-4'), 6,70 (dd, J = 17,0 Hz, J = 10,2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCO), 6,31 (dd, J = 16,9, 1,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCO), 5,83 (dd, J = 10,2, 1,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCO), 4,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2,47 (t,

$J = 7,1 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,41-2,28 (br s, 8H, piperazinylový methylen), 2,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1,97 (kvintet,  $J = 6,8 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

EI HRMS ( $\text{M}^+$ )  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$  Vypočteno: 460,2587. Nalezeno: 460,2576.

#### P ř í k l a d 2 4

N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[3-(4,N-methyl-1,N-piperazino)-propoxy]chinazolin-6-yl]akrylamid

K roztoku 3-N-(4-methylpiperazinyl)propan-1-olu (8,81 mmol, 1,39 g) v tetrahydrofuranu (40 ml) se pod atmosférou dusíku přidá kovový sodík (13,2 mmol, 0,30 g). Vzniklá suspenze se 2 hodiny míchá při  $20^\circ\text{C}$  a poté pod atmosférou dusíku kanylou přikape k roztoku 4-[(3-bromfenyl)amino]-7-fluor-6-nitrochinazolinu (J. Med. Chem. 1996 (39): 918) (0,80 g, 2,20 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml). Při následujícím reakčním postupu a zpracování se postupuje způsobem popsaným v předchozím příkladu. Po chromatografii na silikagelu za použití elučního gradientu methanol : dichlormethan : ethylacetát 1 : 9 : 10 až methanol : dichlormethan : ethylacetát 2 : 3 : 5 se získá 4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-N-(4-methylpiperazinyl)propyloxy]-6-nitrochinazolin (0,36 g, 33 %) ve formě žlutého prášku o teplotě tání (trihydrochlorid, methanol/diethylether)  $233^\circ\text{C}$  (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR (volná báze,  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ ):  $\delta$  10,12 (s, 1H, NH), 9,24 (s, 1H, H5), 8,69 (s, 1H, H2), 8,19 (br s, 1H, H-2'), 7,88 (br d,  $J = 7,8 \text{ Hz}$ , 1H, H-6'), 7,47 (s, 1H, H8), 7,38 (t,  $J = 7,8 \text{ Hz}$ , 1H, H-5'), 7,34 (dt,  $J_d = 8,0$ ,  $J_t = 1,3 \text{ Hz}$ , 1H, H-4'), 4,33 (t,  $J = 6,1 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,45 (t,  $J = 7,0 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,42-2,29 (br s, 8H, piperazinylový methylen), 2,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1,92 (kvintet,  $J = 6,7 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_6\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

Vypočteno: C, 42,0; H, 4,8; N, 13,4; Cl, 16,9%.

Nalezeno: C, 42,1; H, 4,5; N, 13,3; Cl, 16,9%.

K refluxujícímu roztoku nitrochinazolinu připraveného výše popsaným postupem (0,31 g, 0,62 mmol) ve směsi ethanolu a vody v poměru 2 : 1 (50 ml) obsahující ledovou kyselinu octovou (1,0 ml) se po částech přidá čerstvě promytý (1M kyselinou chlorovodíkovou a poté destilovanou vodou) železný prach (4 mol. ekv., 0,138 g). Výsledná suspenze se 20 minut za intenzivního míchání zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí, zalkalizuje přidávkem koncentrovaného amoniaku a přefiltruje přes vrstvu celitu. Vrstva celitu se promyje ethanolem a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředí vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na alumině typu III za použití směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 5 : 95, jako elučního činidla. Získá se 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[(3-N-(4-methylpiperazinyl)propyloxy)chinazolin (238 mg, 82 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (dichlormethan) 171 až 172°C.

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  9,36 (s, 1H, NH), 8,38 (s, 1H, H2), 8,22 (t, J = 1,9 Hz, 1H, H-2'), 7,86 (ddd, J = 8,2, 0,8, 1,9 Hz, 1H, H-6'), 7,40 (s, 1H, H5), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H-5'), 7,20 (ddd, J = 8,3, 1,0, 1,9 Hz, 1H, H-4'), 7,09 (s, 1H, H8), 5,34 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,19 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2,49 (zastřený t, J = 7 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,43-2,29 (br s, 8H, piperazinový methylen), 2,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 1,97 (kvintet, J = 6,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

Analýza pro C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>6</sub>O.1,25H<sub>2</sub>O:

Vypočteno: C, 53,5; H, 6,0; N, 17,0%.

Nalezeno: C, 53,5; H, 5,7; N, 17,0%.

Kyselina akrylová (6 mol. ekv., 2,84 mmol, 195  $\mu$ l)

a triethylamin (v přebytku, 1,0 ml) v DMA (20 ml) se pod atmosférou dusíku přidá k míchanému roztoku výše uvedeného aminochinazolinu (223 mg, 0,47 mmol) a hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (3 mol. ekv., 1,42 mmol, 273 mg). Dále se pracuje podle výše popsaného standardního postupu. Po chromatografii na alumině typu III za použití elučního gradientu ethylacetát : hexan 1 : 1 až methanol : ethylacetát 2 : 98 se získá N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-N-(4-methylpiperazinyl)propyloxy]chinazolin-6-yl]akrylamid (145 mg, 58 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (dichlormethan/diethylether/hexan) 105 až 107°C.

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  9,78 (s, 1H, CONH), 9,61 (s, 1H, NH), 8,89 (s, 1H, H5), 8,56 (s, 1H, H2), 8,17 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H-2'), 7,87 (br d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-6'), 7,34 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-5'), 7,28 (s, 1H, H8), 7,27 (br dt,  $J_d = 8$  Hz,  $J_t = 1$  Hz, 1H, H-4'), 6,72 (dd,  $J = 17,0, 10,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 6,32 (dd,  $J = 17,0, 1,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5,83 (dd,  $J = 10,2, 1,9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 4,26 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,47 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,42-2,27 (br s, 8H, piperazinový methylen), 2,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 1,98 (kvintet,  $J = 6,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrN}_6\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ :

Vypočteno: C, 56,2; H, 5,7; N, 15,7%.

Nalezeno: C, 56,3; H, 5,6; N, 15,5%.

#### P ř í k l a d 2 5

#### N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[3-(1,N-imidazolyl)propoxy]-chinazolin-6-yl]akrylamid

K suspenzi natriumhydridu předem promytého hexanem (5,50 mmol, 220 mg 60% disperse v minerálním oleji) v tetrahydrofuranu (20 ml) se kanylou přidá roztok 3-N-(imidazolyl)propan-1-olu (4,84 mmol, 0,61 g) v tetrahydrofuranu (30 ml).

Výsledná suspenze se 2 hodiny míchá pod atmosférou dusíku při 20°C, přičemž se z reakčního roztoku částečně vyloučí požadovaný alkoxid sodný. Ke vzniklé suspenzi se přidá pevný 4-[(3-bromfenyl)amino]-7-fluor-6-nitrochinazolin (J. Med. Chem., 1996 (39): 918) (0,80 g, 2,20 mmol). Výsledný tmavě červený roztok se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a zkontrolují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : ethylacetát 1 : 1 až methanol:dichlormethan:ethylacetát 3 : 7 : 10. Získá se 4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-N-(imidazolyl)propyloxy]-6-nitrochinazolin (524 mg, 51 %) ve formě žlutého prášku o teplotě tání (dichlormethan/hexan) 212 až 215°C.

H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 10,16 (s, 1H, NH), 9,30 (s, 1H, H5), 8,70 (s, 1H, H2), 8,19 (t, J = 1,6 Hz, 1H, H-2'), 7,88 (dt, J<sub>d</sub> = 7,8 Hz, J<sub>t</sub> = 1,5 Hz, 1H, H-6'), 7,63 (s, 1H, imidazolový methin), 7,48 (s, 1H, H8), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H-5'), 7,35 (dt, J<sub>d</sub> = 8,0 Hz, J<sub>t</sub> = 1,6 Hz, 1H, H-4'), 7,21 (s, 1H, imidazolový methin), 6,90 (s, 1H, imidazolový methin), 4,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 4,18 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,26 (kvintet, J = 6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>).

Analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>:

Vypočteno: C, 51,2; H, 3,6; N, 17,9%.

Nalezeno: C, 51,0; H, 3,6; N, 17,6%.

K refluxujícímu roztoku 6-nitrochinazolinu připraveného výše popsáním postupem (0,51 g, 1,08 mmol) ve směsi ethanolu a vody v poměru 2 : 1 (60 ml) obsahující ledovou kyselinu octovou (0,7 ml) se po částech přidá čerstvě promytý (1M kyselinou chlorovodíkovou a poté destilovanou vodou) železný prach (4 mol. ekv., 0,241 g). Reakce a zpracování se provede postupem popsáním v předchozím

příkladu. Po chromatografii na alumině typu III za použití směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 5 : 95 se získá 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-N-(imidazoyl)propyl-xy]chinazolin (389 mg, 82 %) ve formě špinavě bílého prášku o teplotě tání (dichlormethan/diethylether) 178 až 180°C.

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  9,37 (s, 1H, NH), 8,38 (s, 1H, H2), 8,22 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H, H-2'), 7,86 (br d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-6'), 7,66 (s, 1H, imidazoylový methin), 7,40 (s, 1H, H5), 7,30 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-5'), 7,23 (s, 1H, imidazoylový methin), 7,21 (br d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-4'), 7,06 (s, 1H, H8), 6,90 (s, 1H, imidazoylový methin), 5,45 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,10 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,27 (kvintet,  $J = 6,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ :

Vypočteno: C, 53,6; H, 4,5; N, 18,7%.

Nalezeno: C, 53,6; H, 4,5; N, 18,6%.

K míchanému roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-N-(imidazoyl)propyloxy]chinazolinu (383 mg, 0,87 mmol), kyseliny akrylové (6 mol. ekv., 5,23 mmol, 359  $\mu\text{l}$ ) a pyridinu (v přebytku, 1,0 ml) v DMA (20 ml) se pod atmosférou dusíku přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI.HCl) (5 mol. ekv., 4,36 mmol, 838 mg). Dále se pracuje podle výše popsaného standardního postupu. Po chromatografii na alumině typu III za použití elučního gradientu ethylacetát : hexan 1 : 1 až methano : ethylacetát 5 : 95, se získá N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-N-(imidazoyl)propyloxy]chinazolin-6-yl]akrylamid (9 mg, 2 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (dichlormethan/diethylether/hexan) 235 až 237°C.

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  9,79 (s, 1H, CONH), 9,60 (s, 1H, NH), 8,88 (s, 1H, H5), 8,55 (s, 1H, H2), 8,18 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H-2'), 7,87 (ddd,  $J = 8,2, 1,8, 1,0$  Hz, 1H, H-6'), 7,64 (s, 1H, imidazoylový methin), 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-5'), 7,28 (br dt,  $J_d = 8,0$  Hz,  $J_t = 1,2$  Hz, 1H, H-4'), 7,27 (s,

1H, H8), 7,21 (t, J = 1,3 Hz, 1H, imidazoylový methin), 6,89 (br s, 1H, imidazoylový methin), 6,73 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCO), 6,34 (dd, J = 17,0, 1,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCO), 5,85 (dd, J = 10,2, 1,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCO), 4,22 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,27 (kvintet, J = 6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

Analýza pro CH<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·0,75H<sub>2</sub>O:

Vypočteno: C, 54,5; H, 4,5; N, 16,6%.

Nalezeno: C, 54,5; H, 4,4; N, 16,2%.

#### P ř í k l a d 2 6

#### N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[4-(N,N-dimethylamino)butoxy]-chinazolin-6-yl]akrylamid

K suspenzi hydridu sodného předem promytého hexanem (11 mmol, 440 mg 60% disperse v minerálním oleji) v tetrahydrofuranu (20 ml) se kanylou přidá roztok 4-(N,N-dimethylamino)butan-1-olu (8,80 mmol, 1,03 g) v tetrahydrofuranu (30 ml). Výsledná suspenze se 2 hodiny míchá pod atmosférou dusíku při 20°C a poté kanylou pod atmosférou dusíku přidá k roztoku 4-[(3-bromfenyl)amino]-7-fluor-6-nitrochinazolinu (J. Med. Chem., 1996 (39): 928) (0,80 g, 2,20 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml). Výsledný tmavě červený roztok se přes noc zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se zpracuje výše popsaným způsobem. Po chromatografii na alumině typu III za použití elučního gradientu ethylacetát až methanol/ethylacetát 5 : 95 se získá 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[4-(N,N-dimethylamino)butyloxy]chinazolin (310 mg, 33 %) ve formě světle hnědého prášku o teplotě tání (dichlor-methan/hexan) 155 až 156°C.

<sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO], (400 MHz): δ 9,36 (s, 1H, NH), 8,39 (s, 1H, aromatický), 8,23 (t, J = 2,0 Hz, 1H, H-2'), 7,86 (br d, J = 8,0 Hz, 1H, H-6'), 7,41 (s, 1H, aromatický), 7,30 (t, J = 8,1 Hz, 1H, H-5'), 7,20 (ddd, J = 8,2 Hz, J = 0,8 Hz,

$J = 1,8 \text{ Hz}$ , 1H, H-4'), 7,09 (s, 1H, aromatický), 5,32 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,17 (t,  $J = 6,2 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,47 (t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,15 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,84 (kvintet,  $J = 6,4 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,62 (kvintet,  $J = 6,9 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O} \cdot 0,1/2\text{H}_2\text{O}$ :

Vypočteno: C, 54,7; H, 5,7; N, 15,9%.

Nalezeno: C, 54,3; H, 5,8; N, 15,8%.

K míchanému roztoku 6-aminochinazolinu získaného výše popsaným postupem (276 mg, 0,64 mmol), kyseliny akrylové (6 mol. ekv., 3,85 mmol, 264 ml) a triethylaminu (v přebytku, 1,0 ml) v DMA (10 ml) se pod atmosférou dusíku přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI.HCl) (3 mol. ekv., 1,92 mmol, 369 mg). Po chromatografii na alumině typu III za použití elučního gradientu ethylacetát : hexan 1 : 1 až methanol : ethylacetát 3 : 97 se získá N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[4-(N,N-dimethylamino)butoxy]chinazolin-6-yl]akrylamid (98 mg, 32 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (dichlormethan/diethylether) 112 až 115°C.

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ], (400 MHz):  $\delta$  9,77 (s, 1H, CONH), 9,62 (s, 1H, NH), 8,88 (s, 1H, aromatický), 8,56 (s, 1H, aromatický), 8,17 (t,  $J = 1,9 \text{ Hz}$ , 1H, H-2'), 7,87 (ddd,  $J = 8,2 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,8 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,0 \text{ Hz}$ , 1H, H-6'), 7,34 (t,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 1H, H-5'), 7,29 (s, 1H, aromatický), 7,27 (ddd,  $J = 8,2 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,8 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,0 \text{ Hz}$ , 1H, H-4'), 6,71 (dd,  $J = 17,1 \text{ Hz}$ ,  $J = 10,2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 6,32 (dd,  $J = 17,0 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5,82 (dd,  $J = 10,2 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4,24 (t,  $J = 6,6 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,27 (t,  $J = 7,2 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,12 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,85 (kvintet,  $J = 6,9 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,60 (kvintet,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

Analýza  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrN}_5\text{O}_2 \cdot 1,25 \text{H}_2\text{O}$ :

Vypočteno: C, 54,5; H, 5,7; N, 13,8%.

Nalezeno: C, 54,5; H, 5,3; N, 13,7%.

P ř í k l a d 2 7

N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-N-[3-morfolino-  
propyl]akrylamid

Míchaný roztok N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]akrylamidu (1,78 g, 4,82 mmol), morfolinu (v přebytku, 4,0 ml) a p-toluensulfonové kyseliny (v katalytickém množství) v tetrahydrofuranu (50 ml) se 4 hodiny zahřívá na 50°C a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředí vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu, dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 15 : 40 : 45, jako elučního činidla. Získá se N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-3-morfolinopropylamid (1,86 g, 78 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (ethylacetát) 184 až 186°C.

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,37 (s, 1H, CONH), 9,91 (s, 1H, NH), 8,72 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H-5), 8,58 (s, 1H, H-2), 8,17 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1H, H-2'), 7,86 (m, 2H, H-7, 6'), 7,78 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H, H-8), 7,35 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-5'), 7,29 (dt,  $J_t = 1,2$  Hz,  $J_d = 8,0$  Hz, 1H, H-4'), 3,40 (t,  $J = 4,5$  Hz, 4H, methylen morfolinoskupiny), 2,69 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 2,58 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 2,44 (br s, 4H, methylen morfolinoskupiny).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  170,24, 157,18, 152,86, 146,48, 141,13, 136,87, 130, 21, 128,39, 127,01, 125,74, 124,21, 121,03, 120,79, 115,40, 111,46, 66,09 (x2), 54,04, 53,00 (x2), 33,66.

Analýza pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_2$ :

Vypočteno: C, 55,3; H, 4,9; N, 15,3%.

Nalezeno: C, 55,1; H, 5,2; N, 15,2%.

K míchanému roztoku amidu získaného v předchozím stupni (0,85 g, 1,86 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) se pod atmosférou dusíku při 0°C přikape komplex boran-dimethylsulfoxid (2 mol. ekv., 372  $\mu$ l 10M roztoku). Výsledný roztok se nechá zahřát na 25°C, míchá 2 hodiny a opatrně rozloží přidavkem 1M kyseliny chlorovodíkové (40 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny při 50°C, zalkalizuje přidavkem nasyceného uhličitanu sodného a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu, dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 3 : 8 : 8, jako elučního činidla. Získá se 4-[(3-bromfeyl)amino]-6-[(3-morflinopropyl)amino]chinazolin (130 mg, 16 %) ve formě žlutého skla (o čistotě asi 90 % podle NMR). Tohoto produktu se použije bez dalšího přečištění.

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  9,40 (s, 1H, NHAr), 8,37 (s, 1H, H-2), 8,17 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H-2'), 7,91 (br d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, H-6'), 7,54 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, H-8), 7,34 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-5'), 7,27 (m, 2H, H-4', 7), 7,16 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H, H-5), 6,25 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,59 (t,  $J = 4,5$  Hz, methylen morfolinokupiny), 3,22 (q,  $J = 6,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,45 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,39 (br s, 4H, methylen morfolinokupiny), 1,82 (kvintet,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

K míchanému roztoku aminu získaného v přechozím stupni (133 mg, 0,30 mmol), kyseliny akrylové (4 mol. ekv., 1,20 mmol, 83  $\mu$ l) a triethylaminu (v přebytku, 0,5 ml) v dimethylformamidu (5,0 ml) se pod atmosférou dusíku přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI.HCl) (2,0 mol. ekv., 0,60 mmol, 115 mg). Dále se pracuje standardním postupem popsáným výše. Po chromatografii na silikagelu za použití elučního gradientu ethylacetát : di-

chlormethan 1 : 1 až methanol : dichlormethan : ethylacetát 3 : 7 : 10 se získá N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-N-[3-morfolinopropyl]akrylamid (39 mg, 26 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (dichlormethan/hexan) 171 až 175°C.

$^1\text{H}$  NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  9,86 (s, 1H, NH), 8,70 (s, 1H, H-2), 8,52 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H-5), 8,20 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H-2'), 7,91 (br d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, H-6'), 7,89 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H, H-8), 7,79 (dd,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 2,1$  Hz, 1H, H-7), 7,38 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-5'), 7,33 (dt,  $J_d = 8,4$  Hz,  $J_t = 1,7$  Hz, 1H, H-4'), 6,22 (dd,  $J = 16,7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 6,05 (br s, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5,61 (br d,  $J = 8,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 3,87 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NRCO}$ ), 3,49 (t,  $J = 4,5$  Hz, 4H, methylen morfolinoskupiny), 2,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NRCO}$ ), 2,27 (br s, 4H, methylen morfolinoskupiny), 1,69 (kvintet,  $J = 7,3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), DEI HRMS ( $\text{M}^+$ ). Vypočteno pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Br}^{81}\text{N}_5\text{O}_2$ : 497,1249, Nalezeno: 497,1250.

#### P ř í k l a d 2 8

##### N-[4-(3-Bromfenylamino)chinazolin-6-yl]propanamid

K roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolinu (157 mg, 0,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (3 ml) se pod atmosférou dusíku při 25°C přikape propionylchlorid (0,05 ml, 0,58 mmol). Najednou se vyloučí žlutá pevná látka, která se po 45 minutách shromáždí filtrací, promyje etherem a vysuší. Po překrytlování z vlhkého methanolu se získá požadovaný produkt (97 mg, 47 %) o teplotě tání 265 až 266°C.

$^1\text{H}$  NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  11,3 (brs, 1H, NH), 10,53 (s, 1H, NH), 9,02 (s, 1H, H5), 8,88 (s, 1H, H2), 8,00-7,97 (m, 2H, H7, H2'), 7,89 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H8), 7,71 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H6'), 7,50 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H4'), 7,45 (t,  $J = 8,1$



Hz, 1H, H5'), 2,45 (q, J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

Hmotnostní spektrum (CI): 373 (84, <sup>81</sup>BrMH<sup>+</sup>), 372 (43, <sup>81</sup>BrM<sup>+</sup>), 371 (100, <sup>79</sup>BrMH<sup>+</sup>), 370 (28, <sup>79</sup>BrM<sup>+</sup>).

Analýza pro C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>BrO.HCl.0,5H<sub>2</sub>O:

Vypočteno: C, 49,00; H, 4,11; N, 13,45%.

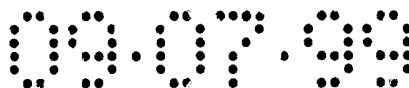
Nalezeno: C, 48,89; H, 3,97; N, 13,36%.

## P ř í k l a d 2 9

### N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]methakrylamid

K míchanému roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-chinazolinu (J. Med. Chem., 1995, 38:3482) (0,50 g, 1,59 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se pod atmosférou dusíku přikape triethylamin (v přebytku, 1,0 ml) a katalytické množství DMAP a methakryloylchlorid (1,1 mol. ekv., 1,75 mmol, 171 μl). Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při 25°C, přičemž se k ní přidají další dvě dávky methakryloylchloridu (50 μl). Poté se reakční směs zředí nasyceným hydrogenuhlíčanem sodným a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : ethylacetát 1 : 1 až methanol : dichlormethan : ethylacetát 5 : 45 : 50. Po překrystalování z ethylacetátu se získá N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-2-methakrylamid ve formě krémově zbarveného prášku (195 mg, 32 %) o teplotě tání 244 až 245°C.

<sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 10,15 (s, 1H, CONH), 9,90 (s, 1H, NH), 8,80 (br s, 1H, H-5), 8,60 (s, 1H, H-2), 8,20 (br s, 1H, H-2'), 7,97 (br d, J = 8,6 Hz, 1H, H-7), 7,89 (br d, J = 7,7 Hz, 1H, H-6'), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H-8), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H-5'), 7,30 (br d, J = 7,5 Hz, 1H, H-4'), 5,94 (s, 1H, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)CO), 5,62 (s, 1H,



$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$ ), 2,02 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  166,71, 157,17, 153,07, 146,69, 141,09, 139,93, 136,62, 130,23, 128,24, 128,11, 125,73, 124,11, 121,04, 120,66, 120,51, 115,19, 113,28, 18,60.

Analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$ :

Vypočteno: C, 56,4; H, 4,0; N, 14,6%.

Nalezeno: C, 56,1; H, 3,9; N, 14,5%.

### P ř í k l a d 3 0

#### N-[4-(3-Bromfenylamino)chinazolin-6-yl]ethenylsulfonamid

K míchanému roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-chinazolinu (J. Med. Chem., 1995, 38:3482) (0,30 g, 0,95 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se pod atmosférou dusíku přikape triethylamin (3,5 mol.ekv., 3,33 mmol, 245  $\mu\text{l}$ ) a katalytické množství DMAP a chlorethansulfonylchlorid (1,2 mol. ekv., 1,14 mmol, 119  $\mu\text{l}$ ). Reakční směs se 1 hodinu míchá při 25°C, zředí nasyceným hydrogenuhličitánem sodným a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu, dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 3 : 47 : 50. Po překrytlování ze směsi dichlormethanu a hexanu se získá N-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]ethenylsulfonamid (210 mg, 54 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání 217°C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,31 (s, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ), 9,96 (s, 1H, NH), 8,60 (s, 1H, H-2), 8,20 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H-5), 8,14 (br s, 1H, H-2'), 7,85 (br d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-6'), 7,81 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H, H-8), 7,67 (dd,  $J = 8,9, 2,1$  Hz, 1H, H-7), 7,37 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H-5'), 7,32 (br d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-4'), 6,90 (dd,  $J = 16,4, 9,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHSO}_2$ ), 6,17 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHSO}_2$ ), 6,06 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H,

CH<sub>2</sub>CHSO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ 157,18, 153,47, 147,17, 140,83, 136,02, 135,48, 130,25, 129,03, 128,44, 127,77, 126,08, 124,60, 121,18, 121,03, 115,43, 114,01.

Analýza pro C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S:

Vypočteno: C, 47,4; H, 3,2; N, 13,8%.

Nalezeno: C, 47,7; H, 3,1; N, 13,8%.

P ř í k l a d 3 1

N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E-but-2-enamid

K roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolinu (316 mg, 1,0 mmol) v tetrahydrofuranu (6 ml) míchanému pod atmosférou dusíku při 0°C se přidá transkrotonylchlorid. Během přidavku se vyloučí žlutá pevná látka. Tato pevná látka se po 2,5 hodiny shromáždí filtrací přes Büchnerovu nálevku a s ethylacetátem podrobí 2hodinové sonikaci. Získá se sloučenina uvedená v napdisu (216 mg, 52 %) o teplotě tání 279 až 281°C.

<sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 11,55 (brs, 1H, NH), 10,78 (s, 1H, NH), 9,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H5), 8,97 (s, 1H, H2), 8,12 (dd, J = 9,1, 2,0 Hz, 1H, H7), 8,05 (t, J = 1,9 Hz, 1H, H2'), 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H8), 7,76 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H, H6'), 7,58 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H, H4'), 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H, H5'), 7,03-6,94 (m, 1H, [(CO)CH=]), 6,34 (dd, J = 15,1, 1,7 Hz, 1H, CH=CHCH<sub>3</sub>), 1,98 (dd, J = 6,8, 1,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

Hmotnostní spektrum (CI): 385 (89, <sup>81</sup>BrMH<sup>+</sup>), 384 (51, <sup>81</sup>BrM<sup>+</sup>), 383 (100, <sup>79</sup>BrMH<sup>+</sup>), 382 (37, <sup>70</sup>BrM<sup>+</sup>).

Analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>BrO.HCl:

Vypočteno: C, 51,51; H, 3,84; N, 13,35%.

Nalezeno: C, 51,29; H, 3,52; N, 13,13%.

P ř í k l a d 3 2

N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-4,4,4-trifluor-  
-E-but-2-enamid

Hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbo-  
diimidu (192 mg, 1,0 mmol) se přidá k roztoku 6-amino-4-[(3-  
-bromfenyl)amino]chinazolinu (158 mg, 0,5 mmol) a 4,4,4-tri-  
fluorbut-2-enové kyseliny (153 mg, 1,1 mmol) ve směsi tetra-  
hydrofuranu a dimethylformamidu v poměru 4 : 1 (2,5 ml).  
Vzniklá směs se míchá při 0°C pod atmosférou dusíku a po 1  
hodině se k ní přidá voda (10 ml). Po 15 minutách se vyloučí  
sraženina, která se shromáždí filtrací přes Büchnerovu  
nálevku. Zbytek se opláchne vodou (2 x 5 ml) a etherem (10  
ml) a vysuší na vzduchu. Výsledná pevná látka se suspenduje  
v ethylacetátu (10 ml). Vzniklá suspenze se krátce zahřívá  
ke zpětnému toku, 10 minut sonikuje a přefiltruje přes  
Büchnerovu nálevku. Shromážděná pevná látka se opláchne  
ethylacetátem (5 ml) a 1,5 hodiny suší ve vakuové sušárně  
při 75°C. Získá se N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-  
yl]-4,4,4-trifluor-but-2-enamid.0,4HCl (76 mg, 33 %) ve  
formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 273 až 278°C.  
Analýza pro C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O:0,4 HCl:

Vypočteno: C, 47,85; H, 2,77; N, 12,40%.

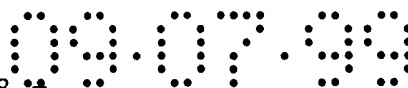
Nalezeno: C, 47,89; H, 2,66; N, 12,27%.

<sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 11,09 (brs, 1H, NH), 10,43 (s, 1H, NH),  
8,90 (s, 1H, H2), 8,70 (s, 1H, H5), 8,11 (s, 1H, H2'), 7,97  
(dd, J = 2,5, 9,2 Hz, 1H, H7), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H,  
H8), 7,81 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H6'), 7,41-7,33 (m, 2H, H5'  
& H4'), 7,11 (d, J = 16,4 Hz, 1H, CH=CHCF<sub>3</sub>), 7,03 (dg, J<sub>d</sub>  
= 16,4, Hz, J<sub>q</sub> = 6,4 Hz, 1H, CH=CHCF<sub>3</sub>).

Hmotnostní spektrum (CI) 439 (78 <sup>81</sup>BrM), 437 (100 <sup>79</sup>BrM<sup>+</sup>).

P ř í k l a d 3 3

N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]propinamid



Hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (200 mg, 1,04 mmol) se přidá k roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolinu (158 mg, 0,5 mmol) a propiolové kyseliny (0,08 ml, 1,1 mmol) v dimethylformamidu (1,5 ml) míchanému pod atmosférou dusíku při 0°C. Výsledný roztok se 30 minut míchá při 0°C a rozloží vodou. Vyloučená jemná pevná látka se shromáždí filtrací přes Büchnerovu nálevku a rozpustí v methanolu. Po přečištění preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu za použití 10% methanolu v chloroformu, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky (21 mg, 12 %) o teplotě tání nad 310°C.

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  11,18 (brs, 1H, NH), 9,94 (s, 1H, NH), 8,75 (s, 1H, H5), 8,59 (s, 1H, H2), 8,15 (s, 1H, H2'), 7,85-7,79 (m, 3H, H7, H8, H6'), 7,37-7,28 (m, 2H, H5', H4'), 4,53 (s, 1H, CH).

Hmotnostní spektrum (CI): 369 (47,  $^{81}\text{BrMH}^+$ ), 368 (24,  $^{81}\text{Brm}^+$ ), 367 (50,  $^{79}\text{BrMH}^+$ ), 366 (13,  $^{79}\text{BrM}^+$ ), 91 (100).

Analýza pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{BrO}$ :

Vypočteno: C, 55,61; H, 3,02; N, 15,26%.

Nalezeno: C, 55,40; H, 2,84; N, 15,18%.

#### P ř í k l a d 3 4

#### N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]but-2-inamid

K roztoku 2-butinové kyseliny (196 mg, 2,3 mmol) a hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (385 mg, 2,0 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) míchanému 20 minut při 25°C se přidá 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin (316 mg, 1,0 mmol). Výsledný roztok se 14 hodin míchá při 25°C pod atmosférou dusíku, načež se k němu přidá další hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (206 mg, 1,0 mmol) a 2-butinová kyselina (82 mg, 1,0



mmol). Po dalších 8 hodinách se k reakční směsi přidá další dávka hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbo-diimidu (197 mg, 1,0 mmol) a kyseliny (93 mg, 1,0 mmol). Reakční směs se 12 hodin míchá při 25°C a rozloží vodou. Vyloučená žlutá sraženina se shromáždí, spolu acetonem podrobí sonikaci a smísí s triethylaminem. Po přečištění preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu za použití směsi ethylacetátu a acetonu v poměru 1 : 1, jako elučního činidla, se izoluje produkt ve formě žluté pevné látky (20 mg, 4,7 %) o teplotě tání 281 až 283°C.

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,97 (brs, 1H, NH), 9,93 (s, 1H, NH), 8,76 (s, 1H, H5), 8,57 (s, 1H, H2), 8,14 (s, 1H, H2'), 7,84-7,76 (m, 3H, H8, H4'), 7,34 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H5'), 7,29 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H6'), 2,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Hmotnostní spektrum (APCI): 383 (100,  $^{81}\text{BrMH}^+$ ), 382 (23  $^{81}\text{Brm}^+$ ), 381 (95,  $^{79}\text{BrMH}^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{BrO} \cdot 0,3\text{HCl} \cdot 0,6\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ :

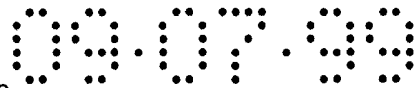
Vypočteno: C, 55,69; H, 3,99; N, 13,12%.

Nalezeno: C, 55,67; H, 3,96; N, 12,93%.

### P ř í k l a d 3 5

N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl]akrylamid

K míchanému roztoku 7-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-pyrido[4,3-d]pyrimidinu (J. Med. Chem., 1995, 38: 3780) (140 mg, 0,46 mmol), DMAP (14 mg) a triethylaminu (v přebytku, 2,0 ml) se při 0°C pod atmosférou dusíku během 4 hodin přikape akryloylchlorid (4,8 mol. ekv., 182  $\mu\text{l}$ ). Poté se reakční směs míchá při 20°C a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu, dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 5 : 45 : 50, jako



elučního činidla. Získá se N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl]akrylamid (12 mg, 7 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (dichlormethan/hexan) 215 až 220°C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  11,15 (s, 1H, CONH), 10,25 (s, 1H, NH), 9,67 (s, 1H, H5), 8,71 (s, 1H, H2), 8,40 (s, 1H, H8), 8,21 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H-2'), 7,88 (dt,  $J_d = 7,6$  Hz,  $J_t = 1,5$  Hz, 1H, H-6'), 7,38 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-5'), 7,36 (dt,  $J_d = 7,7$  Hz,  $J_t = 1,5$  Hz, 1H, H-4'), 6,68 (dd,  $J = 17,1, 10,2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 6,39 (dd,  $J = 17,0, 1,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5,86 (dd,  $J = 10,1, 1,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ).

#### P ř í k l a d 3 6

N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]akrylamid

Suspenze 6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)onu (US patentová přihláška 08/358 352, 1994) (1,65 g) v 50 ml thionylchloridu a několika kapek dimethylformamidu se zahřívá ke zpětnému toku, dokud nevznikne čirý roztok (20 minut) a poté po dobu dalších 30 minut. Těkavé látky se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. Dichlormethanový roztok se promyje vodným uhličitánem sodným, vysuší a odstraní se z něj rozpouštědlo. Výsledný surový 4-chlor-6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidin se rozpustí ve 2-propanolu (50 ml) s obsahem 3-bromanilinu (2,1 g). Reakční směs se 15 minut zahřívá ke zpětnému toku. Vyloučená sraženina se rozpustí dalším přídatkem triethylaminu. K reakční směsi se přidá voda a vzniklý roztok se zkoncentruje a ochladí. Získá se 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidin (2,29 g) o teplotě tání (methanol) 219,5 až 221°C.

Směs 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidinu (0,48 g) a 4-methoxybenzylaminu (10,3 g) v etha-

nolu (50 ml) se 5 dní zahřívá na 100°C. Výsledný produkt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1, jako elučního činidla. Získá se 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-[(4-methoxyfenyl)methylamino]pyrido[3,4-d]pyrimidin (0,18 g) o teplotě tání (vodný methanol) 178 až 179,5°C. Část (0,10 g) tohoto produktu se rozpustí v 5 ml trifluoroctové kyseliny a vzniklý roztok se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku a odpaří do sucha. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodný amoniak. Surový produkt se chromatografuje na alumině za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 97 : 3, jako elučního činidla. Získá se 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin (0,040 g) o teplotě tání (dichlormethan) 241,5 až 242°C.

K roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidinu (J. Med. Chem., 1996, 39:1823) (455 mg, 1,50 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (50 ml) se při 0°C pod atmosférou dusíku přidá triethylamin (22,5 mmol, 1,61 ml), katalytické množství DMAP (45 mg) a akryloylchlorid (4,50 mmol, 366  $\mu$ l). Reakční směs se 1 hodinu míchá, načež se k ní přidá další akryloylchlorid (100  $\mu$ l). Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, míchá další 1 hodinu a podrobí zpracování podle předchozího příkladu. Po chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu v poměru 5 : 95, jako elučního činidla, se získá N-[4-[(3-bromfenyl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]akrylamid (20 mg, 37 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (ethylacetát/methanol) 238 až 245°C (za rozkladu).  $^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  11,07 (s, 1H, CONH), 10,33 (s, 1H, NH), 9,05 (s, 1H, H5 nebo H2), 9,03 (s, 1H, H2 nebo H5), 8,66 (s, 1H, H8), 8,18 (br s, 1H, H-2'), 7,89 (br d, J = 7,6 Hz, 1H, H-6'), 7,40-7,33 (m, 2H, H-4'), 5'), 6,70 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 6,41 (dd, J = 1,2, 16,9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5,87 (dd, J = 1,2, 10,1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  163,35, 156,82, 154,13, 150,87, 147,92, 141,64, 140,40, 131,25, 130,26, 127,86, 126,49, 124,76, 121,30, 121,02, 120,97, 103,43.

Analýza pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O} \cdot 0,1,25 \text{ H}_2\text{O}$ :

Vypočteno: C, 51,3; H, 3,4; N, 18,7%.

Nalezeno: C, 51,1; H, 3,1; N, 18,4%.

### P ř í k l a d 3 7

N-[4-(3-Methylfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylakrylamid

K míchanému roztoku 6-amino-4-[(3-methylfenyl)-amino]pyrido[3,4-d]pyrimidinu, získaného z m-toluidinu a 4-chlor-6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidinu za použití p-methoxybenzylaminu a trifluooctové kyseliny způsobem popsaným v předchozím příkladu (140 mg, 0,56 mmol), DMAP (14 mg) a triethylaminu (v přebytku, 0,5 ml) se při 0°C pod atmosférou dusíku se během 3 hodin přikape akryloylchlorid (2,7 mol. ekv., 123  $\mu\text{l}$ ). Reakční směs se 1 hodinu míchá při 20°C, zředí vodou a vodá směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan : ethylacetátu 1 : 1 až methanol : dichlormethan : ethylacetát 2 : 48 : 50. Získá se N-[4-(3-methylfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylakrylamid (41 mg, 24 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (ethylacetát/hexan) 221 až 223°C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  11,03 (s, 1H, CONH), 10,18 (s, 1H, NH), 9,02 (s, 1H, H5 nebo H2), 9,01 (s, 1H, H2 nebo H5), 8,59 (s, 1H, H8), 7,63 (m, 2H, H-2', 6'), 7,29 (m, 1H, H-5'), 6,89 (br d, J = 7,5 Hz, H-4'), 6,69 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 6,37 (dd, J = 17,0, 1,9 Hz,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5,85 (dd, J = 10,2, 1,9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ).



Analýza pro  $C_{17}H_{15}N_5O$ :

Vypočteno: C, 66,9; H, 5,0; N, 22,9%.

Nalezeno: C, 67,3; H, 5,2; N, 22,9%.

P ř í k l a d 3 8

N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-N-methylakrylamid

Hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (294 mg, 1,5 mmol) se v jedné dávce přidá k roztoku 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-methylaminopyrido[3,4-d]pyrimidinu (100 mg, 0,3 mmol), redestilované kyseliny akrylové (75  $\mu$ l, 1,05 mmol) a pyridinu (0,3 ml) ve směsi tetrahydrofuranu a DMA v poměru 3 : 1 (1,8 ml) míchané při 0°C pod atmosférou dusíku. Po 30 minutách se reakční směs zahřeje na 25°C a po 3,75 hodiny se k ní přidá další akrylová kyselina (25  $\mu$ l). Reakční roztok se míchá další 3 hodiny a rozloží vodou. Pevná látka se shromáždí filtrací, vysuší na vzduchu a trituruje s horkou směsí dichlormethanu a ethylacetátu. Shromáždí se produkt (67 mg, 56 %) o teplotě tání 215 až 223°C (za rozkladu).

$^1H$  NMR [( $CD_3$ ) $_2$ SO]:  $\delta$  10,11 (s, 1H záměna s  $D_2O$ ), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (br d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 6,36-6,23 (m, 2H), 5,66 (dd, J = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H).

CIMS m/z (relativně %) 383 (23), 384 (100), 385 (40), 386 (99), 387 (20).

Analýza pro  $C_{17}H_{14}N_5OBr \cdot 0,4 H_2O$ :

Vypočteno: C, 52,16; H, 3,81; N, 17,89%.

Nalezeno: C, 52,25; H, 3,51; N, 17,76%.

P ř í k l a d 3 9

N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-

### methakrylamid

K roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]pyrido-[3,4-d]pyrimidinu (J. Med. Chem., 1996, 39: 1823) (250 mg, 0,82 mmol), triethylaminu (v přebytku, 2,0 ml) a DMAP (v katalytickém množství) v tetrahydrofuranu (30 ml) se pod atmosférou dusíku přidá metakryloylchlorid (3 x 1,1 mol ekv., celkem 264  $\mu$ l). Dále se použije reakčních podmínek a zpracování popsaných výše. Po sloupcové a preparativní chromatografii na vrstvě silikagelu za použití směsi ethylacetátu a dichlormethanu v poměru 1 : 1, jako elučního činidla, se získá N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido-[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-2-methylakrylamid (18 mg, 6 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (dichlormethan/ /hexan) 177 až 178°C).

$^1\text{H}$  NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]:  $\delta$  10,61 (s, 1H, CONH), 10,29 (s, 1H, NH), 9,06 (s, 1H, H5), 8,93 (s, 1H, H2), 8,67 (s, 1H, H8), 8,19 (t, J = 1,6 Hz, 1H, H-2'), 7,91 (dt, J<sub>d</sub> = 7,6 Hz, J<sub>t</sub> = 1,6 Hz, 1H, H-6'), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H-5'), 7,34 (dt, J<sub>d</sub> = 8,1 Hz, J<sub>t</sub> = 1,4 Hz, 1H, H-4'), 6,04 (s, 1H, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)CO), 5,64 (s, 1H, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)CO), 2,03 (s, 1H, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)CO).

EI HRMS (M+) C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Br<sup>81</sup>N<sub>5</sub>O: Vypočteno 385,0361.

Nalezeno 385,0360.

### P ř í k l a d 4 0

#### N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]ethenyl-sulfonamid

Roztok 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]pyrido-[3,4-d]pyrimidinu (J. Med. Chem., 1996, 39: 1823) (250 mg, 0,82 mmol), triethylaminu (0,23 ml) a DMAP (v katalytickém množství) v tetrahydrofuranu (20 ml) se výše popsaným postupem nechá reagovat s chlorethansulfonylchloridem (1,4

mol. ekv., 1,15 mmol, 120  $\mu$ l). Po chromatografii na silikagelu za použití směsi methanolu, dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 2 : 48 : 50, jako elučního činidla, a překrytování ze směsi dichlormethanu a hexanu se získá N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]vinylsulfonamid (53 mg, 16 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání 261 až 265 °C

$^1\text{H}$  NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]:  $\delta$  11,02 (s, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 10,25 (s, 1H, NH), 9,02 (s, 1H, H5), 8,67 (s, 1H, H2), 8,15 (br s, 1H, H-2'), 8,00 (s, 1H, H8), 7,87 (dt,  $J_d = 7,2$  Hz;  $J_t = 1,9$  Hz, 1H, H-6'), 7,40 (br t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-5'), 7,37 (br dt,  $J_d = 7,8$  Hz,  $J_t = 1,9$  Hz, 1H, H-4'), 7,07 (dd,  $J = 16,5$ , 9,9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHSO<sub>2</sub>), 6,30 (d,  $J = 16,5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHSO<sub>2</sub>), 6,09 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHSO<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  156,59, 154,34, 151,23, 147,43, 141,54, 140,18, 137,02, 130,36, 127,06, 126,73, 124,88, 121,43, 121,24, 121,07, 103,57.

Analýza pro C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S:0,25 H<sub>2</sub>O:

Vypočteno: C, 43,9; H, 3,1; N, 17,0%.

Nalezeno: C, 44,2; H, 3,0; N, 16,5%.

#### P ř í k l a d 4 1

#### N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl]-akrylamid

K míchanému roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]pyrido[3,2-d]pyrimidinu (J. Med. Chem., 1996, 39: 1823) (46 mg, 0,15 mmol) a akrylové kyseliny (6 mol. ekv., 0,91 mmol, 62  $\mu$ l) v DMA (5,0 ml) se pod atmosférou dusíku přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI.HCl) (4,0 mol. ekv., 0,61 mmol, 116 mg). Reakční směs se 48 hodin míchá, přičemž se k ní každých 12 hodin přidává další množství kyseliny akrylové a EDCI.HCl (62  $\mu$ l/116 mg). Po výše popsáném zpracování a chromatografii na silikagelu



za použití elučního gradientu ethylacetát : dichlormethan 1 : 1 až methanol : dichlormethan : ethylacetát 2 : 48 : 50 se získá N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl]akrylamid (14 mg, 26 %) ve formě krémově zbarveného prášku o teplotě tání (dichlormethan/hexan) 226 až 228°C.  $^1\text{H}$  NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  11,13 (s, 1H, CONH), 9,57 (s, 1H, NH), 8,72 (s, 1H, H2), 8,69 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H8), 8,43 (t,  $J = 1,0$  Hz, 1H, H-2'), 8,30 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H7), 7,87 (br d,  $J = 6,9$  Hz, 1H, H-6'), 7,39 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-5'), 7,33 (dt,  $J_d = 8,2$  Hz,  $J_t = 1,3$  Hz, 1H, H-4'), 6,68 (dd,  $J = 17,0, 10,2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 6,43 (dd,  $J = 17,0, 1,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5,91 (dd,  $J = 10,2, 1,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}$ :

Vypočteno: C, 51,9; H, 3,3; N, 18,9%.

Nalezeno: C, 51,7; H, 3,3; N, 18,8%.

#### P ř í k l a d 4 2

#### N-[4-(3-Bromfenylamino)benzo[b]thieno[3,2-d]pyrimidin-8-yl]akrylamid

K roztoku 8-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]benzothienopyrimidinu (viz patentová přihláška WO 95/19970, 1995) (100 mg, 0,26 mmol), kyseliny akrylové (0,04 ml, 0,58 mmol) a triethylaminu (0,07 ml, 0,5 mmol) v dimethylformamidu (1,5 ml) míchané pod atmosférou dusíku při 25°C se přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (127 mg, 0,66 mmol). Po 24 hodinách se reakční směs rozloží vodou. Světle zlatohnědá sraženina se shromáždí filtrací přes Büchnerovu nálevku a přečistí preparativní chromatografií na silikagelu za použití 10% methanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se požadovaný produkt (25 mg, 23 %) ve formě zlatohnědé pevné látky o teplotě tání 249,0 až 250,5°C.



$^1\text{H}$  NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  10,50 (s, 1H, NH), 9,86 (s, 1H, NH), 8,86 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H9), 8,79 (s, 1H, H2), 8,19 (s, 1H, H2'), 8,17 (dd,  $J = 8,0, 1,9$  Hz, 1H, H7), 7,91 (dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz, 1H, H6), 7,84 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H6'), 7,35 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H5'), 7,29 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H4'), 6,50 (dd,  $J = 16,9, 10$  Hz, 1H, =CH), 6,33 (dd,  $J = 16,8, 2,1$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5,82 (dd,  $J = 10, 1,9$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>).

Hmotnostní spektrum (APCI): 427 (100,  $^{81}\text{BrMH}^+$ ), 426 (21,  $^{81}\text{BrM}^+$ ), 425 (93,  $^{79}\text{BrMH}^+$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{BrOS} \cdot 0,3\text{HCl} \cdot 0,25\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ :

Vypočteno: C, 52,49; H, 3,18; N, 12,19%.

Nalezeno: C, 52,62; H, 3,31; N, 12,40%.

#### P ř í k l a d 4 3

N-[4-(3-Bromfenylamino)benzo[b]thieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl]akrylamid

6-Amino-4-(3-bromanilino)benzothieno[3,2-d]pyrimidin

2-Chlor-3-nitrobenzamid

Dimethylformamid (3 kapky) se při 25°C za míchání pod atmosférou dusíku přidá ke směsi 2-chlor-3-nitrobenzoové kyseliny (0,99 g, 4,9 mmol), oxalylchloridu (0,47 ml, 5,4 mmol) v dichlormethanu (20 ml). Po odeznění vývoje plynu veškerá pevná látka přejde do roztoku. Po 3 hodinách se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo a světle žlutý pevný zbytek se smísí s chladným hydroxidem amonným (20 ml).

2-Chlor-3-nitrobenzamid se shromáždí ve formě špinavě bílé pevné látky (1,02 g, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  8,12 (brs, 1H, NH<sub>2</sub>), 8,06 (dd,  $J = 8,0, 1,7$  Hz, 1H, H4), 7,87 (brs, 1H, NH<sub>2</sub>), 7,73 (dd,  $J = 7,8, 1,7$  Hz, 1H, H6), 7,63 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H5).



### 2-Chloro-3-nitrobenzonitril

Roztok 2-chlor-3-nitrobenzamidů (1,02 g, 4,9 mmol) ve směsi  $P_2O_5/(TMS)_2O/1,2$ -dichlorethan (30 ml) se 18 hodin zahřívá na  $85^\circ C$  a ochladí na  $25^\circ C$ . Výsledný roztok se přefiltruje přes vrstvu silikagelu (60 ml) za použití 5% methanolu v chloroformu (400 ml), jako elučního činidla. Spojené promývací roztoky se zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se 2-chlor-3-nitrobenzonitril ve formě špinavě bílé pevné látky (0,66 g, 74 %).

$^1H$  NMR [ $(CD_3)_2SO$ ]:  $\delta$  8,42 (dd,  $J = 8,1, 1,5$  Hz, 1H, H4), 8,33 (dd,  $J = 8,1, 1,7$  Hz, 1H, H6), 7,81 /t,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H5).

### 3-Amino-2-methylkarboxylát-7-nitrobenzothiofen

Triethylamin (0,16 ml, 1,15 mmol) se za míchání pod atmosférou dusíku při  $25^\circ C$  přikape k roztoku 2-chlor-3-nitrobenzinitrilu (191 mg, 1,05 mmol) a methylthioacetátu (0,1 ml, 1,1 mmol) v dimethylsulfoxidu (3 ml). Roztok se zbarví do tmavooranžova. Po 30 minutách se reakční směs rozloží ledovou vodou. Vyloučená pevná látka se shromáždí filtrací přes Büchnerovu nálevku a vysuší na vzduchu. Získá se methyl-3-amino-7-nitrobenzothiofen-2-karboxylát ve formě červenooranžové pevné látky (244 mg, 92 %).

$^1H$  NMR [ $(CD_3)_2SO$ ]:  $\delta$  8,67 (dd,  $J = 8,1, 1,0$  Hz, 1H, H6), 8,58 (dd,  $J = 7,8, 0,8$  Hz, 1H, H4), 7,72 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H5), 7,37 (brs, 2H, NH2).

### 6-Nitrobenzothieno[3,2-d]pyrimidon

Směs methyl-3-amino-7-nitrobenzothiofen-2-karboxylátu (242 mg, 0,96 mmol) a acetátu formamidinu (0,51 g, 4,9 mmol) se zahřeje na  $185^\circ C$  a přidá se k ní 1,5 ml

formamidu. Po 1 hodině při 185°C se reakční směs ochladí na 25°C. Vyloučená pevná látka se shromáždí, promyje vodou a vysuší. Izoluje se 6-nitrobenzothieno[3,2-d]pyrimidon ve formě žluté pevné látky (161,5 mg, 68 %).

$^1\text{H NMR}$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  8,72 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, H7, H9), 8,45 (s, 1H, H2), 7,91 (t,  $J = 7,8$  Hz, H8).

#### 4-Chloro-6-nitrobenzothieno[3,2-d]pyrimidin

Suchý dimethylformamid (5 kapek) se přidá ke směsi 6-nitrobenzothieno[3,2-d]pyrimidonu (161 mg, 0,65 mmol) a oxalylchloridu (0,28 ml, 3,2 mmol) v 1,2-dichlorethanu (5 ml). Reakční směs se 7,5 hodiny zahřívá na 85°C a poté ochladí na 25°C. Pevná látka se oddělí filtrací přes Büchnerovu nálevku, promyje dichlormethanem a vysuší. Získá se 4-chlor-6-nitrobenzothieno[3,2-d]pyrimidin ve formě šedé pevné látky (166 mg, 96 % surového produktu).

$^1\text{H NMR}$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  9,33 (s, 1H, H2), 8,99 (dd,  $J = 7,9, 1,3$  Hz, 1H, H7), 8,87 (dd,  $J = 8,1, 1,09$  Hz, 1H, H9), 8,03 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H8).

#### 4-([3-Bromfenyl]amino)-6-nitrobenzothieno[3,2-d]pyrimidin

Směs 4-chlor-6-nitrobenzothienopyrimidinu (166 mg, 0,62 mmol), m-bromanilinu (0,08 ml, 0,73 mmol) a hydrochloridu m-bromanilinu (144 mg, 0,69 mmol) v isopropylalkoholu (4,5 ml) se 7,5 hodiny za míchání pod atmosférou dusíku zahřívá na 85°C. Tmavohnědá pevná látka se shromáždí filtrací přes Büchnerovu nálevku, promyje isopropylalkoholem a vysuší na vzduchu. Získá se 4-([3-bromfenyl]amino)-6-nitrobenzothieno[3,2-d]pyrimidin (145 mg, 67 %) o teplotě tání 247,0 až 248,1°C.

$^1\text{H NMR}$   $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  10,21 (s, 1H, NH), 8,89 (s, 1H, H2), 8,84 (dd,  $J = 7,6, 1,1$  Hz, 1H, H7), 8,75 (dd,  $J = 8,0, 0,9$  Hz, 1H, H9), 8,25 (s, 1H, H2'), 7,92 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H,

H8), 7,89 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H, H4'), 7,39-7,31 (m, 2H, H5', H6').

MS (APCI): 403 (100,  $^{81}\text{Br}$ ,  $\text{MH}^+$ ), 402 (17,45,  $^{81}\text{Br}$ ,  $\text{M}^+$ ), 401 (03,01,  $^{79}\text{Br}$ ,  $\text{MH}^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$ :

Vypočteno: C, 43,90; H, 2,30; N, 12,80%.

Nalezeno: C, 44,00; H, 2,43; N, 12,48%.

6-Amino-4-([3-bromofenyl]amino)benzothieno[3,2-d]pyrimidin

Roztok 4-[(3-bromofenyl)amino]-6-nitrobenzothieno[3,2-d]pyrimidinu (160 mg, 0,4 mmol) v methanolu (10 ml) se po dobu 30 hodin při 25°C podrobí hydrogenaci za přítomnosti Raneyova niklu (0,07 g). Po dokončení reakce se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo a tmavohnědý zbytek se překrystaluje z vlhkého methanolu. Získá se 6-amino-4-([3-bromofenyl]amino)benzothieno[3,2-d]pyrimidin ve formě hnědé pevné látky (70 mg, 43 %) o teplotě tání 217,6 až 218,8°C.

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  9,89 (s, 1H, NH), 8,77 (s, 1H, H2), 8,19 (t,  $J = 1,9$  Hz, H2'), 7,85 (ddd,  $J = 8,1, 2,9, 1,2$  Hz, 1H, H4'), 7,64 (dd,  $J = 7,9, 1,0$  Hz, 1H, H9), 7,34 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H, H8, H5'), 7,28 (td,  $J = 8,1, 1,5$  Hz, 1H, H6'), 6,95 (dd,  $J = 7,4, 1,0$  Hz, 1H, H7), 5,71 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

MS (APCI): 373 (100,  $^{81}\text{Br}$ ,  $\text{MH}^+$ ), 372 (19,5,  $^{81}\text{Br}$ ,  $\text{M}^+$ ), 371 (96,87,  $^{79}\text{Br}$ ,  $\text{MH}^+$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{S}\cdot 0,3\text{HCl}\cdot 0,7\text{CH}_3\text{OH}$ :

Vypočteno: C, 49,57; H, 3,51; N, 13,85%.

Nalezeno: C, 49,47; H, 3,56; N, 13,84%.

K roztoku 6-amino-4-([3-bromofenyl]amino)benzothienochinazolinu (130 mg, 0,35 mmol), kyseliny akrylové (0,05 ml, 0,73 mmol) a triethylaminu (0,1 ml, 0,72 mmol) v dimethylformamidu (3 ml) míchanému pod atmosférou dusíku při 0°C se přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (144 mg, 0,75 mmol). Reakční směs se



zahřeje na 25°C, přičemž teplota se zvyšuje stupňovitě, a po 20 hodinách rozloží vodou. Vyloučená žlutá pevná látka se shromáždí a přečistí sonikací s acetonem. Získá se požadovaný produkt (40 mg, 27 %) o teplotě tání 216,4 až 217,2°C.

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,64 (s, 1H, NH), 9,84 (s, 1H, NH), 8,77 (s, 1H, H2), 8,73 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, H6), 8,31 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz, H8), 8,20 (s, 1H, H2'), 7,84 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H6'), 7,67 (dd,  $J = 8,6, 1,7$  Hz, 1H, H9), 7,34 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H5'), 7,28 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H4'), 6,50 (dd,  $J = 16,9, 10,0$  Hz; 1H, =CH), 6,34 (dd,  $J = 17,1, 1,7$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5,83 (dd,  $J = 10, 1,7$  Hz, 1H = CH<sub>2</sub>).

Hmotnostní spektrum (APCI): 426,7 (100,  $^{81}\text{BrMH}^+$ ), 425,7 (26,28,  $^{81}\text{BrM}^+$ ), 424,7 (92,  $^{79}\text{BrMH}$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{BrOS} \cdot 0,3\text{HCl} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$ :

Vypočteno: C, 52,28; H, 3,62; N, 12,26%.

Nalezeno: C, 52,42; H, 3,49; N, 12,41%.

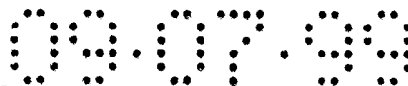
#### P ř í k l a d 4 4

N-[4-(3-Bromfenylamino)benzo[b]thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl]akrylamid

7-Nitrobenzo[b]thieno[3,2-d]-3H-pyrimid-4-on

2-Fluor-4-nitrobenzová kyselina

[25] K roztoku dvojchromanu sodného (3,87 g, 13 mmol) v kyselině octové (20 ml) se po částech přidá 2-fluor-4-nitrotoluen (1,55 g, 10 mmol) a poté přikape koncentrovaná kyselina sírová (10 g). Je pozorována silně exotermická reakce (100°C) a oranžové zbarvení reakční směsi se změní na zelené. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na 90°C, ochladí na 25°C a rozpustí ve vodě (30 ml). Vodný roztok se ochladí na 0°C, přičemž dojde k vyloučení bílých krystalů. Tyto



krystaly se shromáždí filtrací, promyjí chladnou vodou a vysuší. Získá se 2-fluor-4-nitrobenzoová kyselina (0,99 g, 53 %).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,16 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 2H)

#### 2-Fluor-4-nitrobenzamid

Ke směsi 2-fluor-4-nitrobenzové kyseliny (0,98 g, 5,3 mmol) a oxalylchloridu (0,48 ml, 5,5 mmol) v dichlormethanu (25 ml) se za míchání pod atmosférou dusíku při 25°C přidají 3 kapky dimethylformamidu (vývoj plynu!). Pevná látka se pomalu rozpustí a po 4 hodinách se z roztoku za sníženého tlaku odstraní těkavé látky. Ke zbytku se přidá nasycený vodný amoniak (5 ml). Reakční směs se 10 minut míchá a extrahuje chloroformem (3 x 20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se odstraní rozpouštědlo. Získá se 2-fluor-4-nitrobenzamid (0,83 g, 85 %) ve formě světle žluté pevné látky.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,15 (dd,  $J = 10,0, 2,2$  Hz, 1H), 8,06 (dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz, 1H), 8,02 (brs, 1H), 7,88 (brs, 1H), 7,81 (dd,  $J = 8,3, 7,0$  Hz, 1H)

#### 2-Fluor-4-nitrobenzonitril

Směs 2-fluor-4-nitrobenzamidů (0,83 g, 4,6 mmol) a oxidu fosforečného/hexamethyldisiloxanu v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se 4 hodiny pod atmosférou dusíku zahřívá na 100°C a poté ochladí. Výsledný roztok se nalije na vrstvu silikagelu a promyje hexanem (200 ml) a poté 5% methanolem v chloroformu (400 ml). Methanolicke/chloroformové promývací roztoky se shromáždí a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se 2-fluor-4-nitrobenzonitril (0,71 g, 95 %) ve formě béžové pevné látky.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,46 (dd,  $J = 9,5, 2,9$  Hz, 1H),  
8,37-8,22 (m, 2H).

#### Methyl-3-amino-6-nitrobenzothiofen-2-karboxylát

Methylthioglykolát (0,08 ml, 0,85 mmol) se přidá k roztoku 2-fluor-4-nitrobenzonitrilu (145 mg, 0,87 mmol) a triethylaminu (0,14 ml, 1,0 mmol) v acetonitrilu (20 ml) míchanému pod atmosférou dusíku při 25°C. Po 3 hodinách se ke vzniklému roztoku přidá další triethylamin (0,28 ml, 2,0 mmol) a v míchání při 25°C se pokračuje dalších 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Hnědý zbytek se trituruje s chloformem, čímž se získá methyl-3-amino-6-nitrobenzothiofen-2-karboxylát (103 mg, 54 %) ve formě červenohnědé pevné látky o teplotě tání 228,5 až 229,5°C.  
 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,87 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,15 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H), 7,26 (brs, 2H), 3,77 (s, 3H).

Hmotnostní spektrum (CI): 253 (100,  $\text{MH}^+$ ) 252 (52,  $\text{M}^+$ ).

#### 7-Nitrobenzo[b]thieno[3,2-d]-3H-pyrimid-4-on

Směs methyl-3-amino-6-nitrobenzothiofen-2-karboxylátu (20 mg, 0,08 mmol) a acetátu formamidinu (59 mg, 0,57 mmol) se 5 hodin zahřívá na 190°C a ochladí na 25°C. Zbytek po zpracování reakční směsi se trituruje s vodou. Po filtraci přes Büchnerovu nálevku se získá 7-nitrobenzo[b]thieno[3,2-d]-3H-pyrimid-4-on (7 mg, 36 %) ve formě tmavě hnědé pevné látky o teplotě tání nad 320°C.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,21 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,39 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H).

Hmotnostní spektrum (CI): 248 (100,  $\text{MH}^+$ ), 247 (30,  $\text{M}^+$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ :

Vypočteno: C, 48,58; H, 2,04; N, 17,00%.

Nalezeno: C, 48,19; H, 2,09; N, 16,77%.

K roztoku 7-amino-4-([3-bromofenyl]amino)benzothienopyrimidinu (88 mg, 0,24 mmol), kyseliny akrylové (0,03 ml, 0,44 mmol) a triethylaminu (0,09 ml, 0,64 mmol) v dimethylformamidu (3 ml) míchanému pod atmosférou dusíku při 0°C se přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (84 mg, 0,44 mmol). Reakční směs se zahřeje na 25°C, přičemž teplota se zvyšuje stupňovitě, a po 24 hodinách rozloží vodou. Vyloučená světle hnědá sraženina se shromáždí a přečistí sonikací s acetonem. Získá se požadovaný produkt ve formě béžové pevné látky (59 mg, 37 %) o teplotě tání 251,0 až 252,4°C.

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,58 (s, 1H, NH), 9,92 (s, 1H, NH), 8,84 (s, 1H, H2), 8,28-8,24 (m, 2H, H6, H2'), 7,88 (d, 1H,  $J = 6,8$  Hz, H6'), 7,70 (dd,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H, H8), 7,65 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H9), 7,33 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, H5'), 7,28 (dd,  $J = 6,9, 1,8$  Hz, 1H, H4'), 6,60 (dd,  $J = 16,8, 10,0$  Hz, 1H, =CH), 6,36 (dd,  $J = 17,1, 1,9$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5,88 (dd,  $J = 10,3, 1,7$  Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>).

Hmotnostní spektrum (APCI): 426,7 (100,  $\text{MH}^+$ ), 425,7 (1868,  $\text{M}^+$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{BrOS}\cdot\text{H}_2\text{O}$ :

Vypočteno: C, 51,47; H, 3,41; N, 12,64%.

Nalezeno: C, 51,42; H, 3,39; N, 12,40%.

#### P ř í k l a d 4 5

N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]buta-2,3-dienamid

K roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolinu (316 mg, 1,0 mmol) a 3-butinové kyseliny (173 mg, 2,06 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) míchanému pod atmosférou dusíku při 0°C se přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (384 mg, 2,0 mmol). Po 1,5 hodiny se reakční směs rozloží 0,1M roztokem kyseliny chlorovodí-

kové (10 ml). Žlutá sraženina se shromáždí filtrací přes Büchnerovu nálevku a promyje vodou a acetonem. Pevná látka se vyjme do acetonu s přidavkem triethylaminu. Vzniklý roztok se přefiltruje přes 5cm vrstvu silikagelu za použití 50% acetonu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žluté pevné látky (247 mg, 56 %) o teplotě tání 268 až 270°C.

$^1\text{H}$  NMR  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  10,39 (s, 1H, NH), 9,93 (s, 1H, NH), 8,76 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H, H5), 8,58 (s, 1H, H2); 8,18 (s, 1H, H2'), 7,87 (dt,  $J = 9,0, 1,9$  Hz, 2H, H7, H8), 7,79 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, H6'), 7,34 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H5'), 7,29 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H4'), 6,07 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5,49 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H,  $=\text{C}=\text{CH}_2$ ).

Hmostnostní spektrum (APCI): 382 (88,  $^{81}\text{BrMH}^+$ ), 381,8 (19,  $^{81}\text{BrM}^+$ ), 380,7 (100,  $^{79}\text{BrMH}^+$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{BrO} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O} \cdot 0,8\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ :

Vypočteno: C, 55,42; H, 4,42; N, 12,68%.

Nalezeno: C, 55,13; H, 4,17; N, 12,87%.

#### P ř í k l a d 4 6

#### N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-oxopent-2-enamid

6-Amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin (0,23 g, 0,75 mmol) a N-ethyl-diisopropylamin (0,26 ml, 1,5 mmol) se přidají k roztoku E,4-oxopent-2-enové kyseliny (171 mg, 1,5 mmol) a EDAC.HCl (288 mg, 1,5 mmol) ve směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu v poměru 3 : 1 (4 ml) míchanému pod atmosférou dusíku při 25°C. Ledová lázeň se odstaví a reakční směs se míchá 4 hodiny při 25°C a přidá se k ní další N-ethyl-diisopropylamin (0,13 ml, 0,75 mmol), E,4-oxopent-2-enová kyselina (86 mg, 0,75 mmol) a EDAC.HCl (144 mg, 0,75 mmol). Reakční směs se míchá dalších 14 hodin při 25°C

a poté přikape k míchané chladné vodě (100 ml). Pevná látka se shromáždí a rozpustí v methanolu (50 ml). Methanolický roztok se vysuší na silikagelu (3 g) a umístí do přední části sloupce pro mžikovou chromatografii na silikagelu (80 g) a chromatografuje za použití 10% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Čisté frakce se zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-oxopent-2-enamid (0,14 g, 45 %) ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 230°C (za rozkladu).

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,91 (s, 1H, NH), 9,99 (s, 1H, NH), 8,87 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H5), 8,60 (s, 1H, H2), 8,17 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H2'), 7,85 (m, 3H, H7, H8, H6'), 7,37 (m, 2H, H5', H4'), 7,15 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H, H3-pentenyl), 6,99 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H, H2-pentenyl), 2,40 (s, 3H, Me).

Hmotnostní spektrum (APCI): 412,7 (100,  $^{81}\text{BrMH}^+$ ), 410,8 (98,  $^{79}\text{BrMH}^+$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$ :

Vypočteno: C, 55,49; H, 3,68; N, 13,62%.

Nalezeno: C, 55,21; H, 3,72; N, 13,35%.

#### P ř í k l a d 4 7

#### N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-ethoxy-4-oxobut-2-enamid

6-Amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin (0,23 g, 0,75 mmol) a N-ethyl-diisopropylamin (0,26 ml, 1,5 mmol) se přidají k roztoku E,4-ethoxy-4-oxobut-2-enové kyseliny (216 mg, 1,5 mmol) a EDAC.HCl (288 mg, 1,5 mmol) ve směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu v poměru 3 : 1 (4 ml) míchané pod atmosférou dusíku při 25°C. Ledová lázeň se odstaví a reakční směs se míchá 4 hodiny při 25°C a přidá se k ní další N-ethyl-diisopropylamin (0,13 ml, 0,75 mmol), E,4-ethoxy-4-oxobut-2-enová kyselina (108 mg, 0,75 mmol) a EDAC.HCl (144 mg, 0,75 mmol). Reakční směs se míchá

dalších 14 hodin při 25°C a poté přikape k míchané chladné vodě (100 ml). Pevná látka se shromáždí a rozpustí v methanolu (50 ml). Methanolický roztok se vysuší na silikagelu (3 g) a umístí do přední části sloupce pro mžikovou chromatografii na silikagelu (80 g) a chromatografuje za použití 10% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Čisté frakce se zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-ethoxy-4-oxobut-2-enamid (0,19 g, 58 %) ve formě žluté pevné látky o teplotě tání nad 255°C.

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,93 (s, 1H, NH), 9,99 (s, 1H, NH), 8,89 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H5), 8,60 (s, 1H, H2), 8,16 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H, H2'), 7,85 (m, 3H, H7, H8, H6'), 7,33 (m, 3H, H5', H4', H3-pentenyl), 6,79 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H, H2-pentenyl), 4,24 (q,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, Me).

Hmotnostní spektrum (APCI): 442,8 (99,  $^{81}\text{BrMH}^+$ ), 440,8 (100,  $^{79}\text{BrMH}^+$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_3$ :

Vypočteno: C, 54,44; H, 3,88; N, 12,70%.

Nalezeno: C, 54,59; H, 3,83; N, 12,67%.

#### P ř í k l a d 4 8

N-[4-[(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]penta-2,4-dienamid

K míchanému roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]pyrido[3,4-d]pyrimidinu (160 mg, 0,5 mmol), 80% trans-2,4-pentadienové kyseliny (245 mg, 2 mmol) a pyridinu (0,5 ml) ve směsi tetrahydrofuranu v poměru 2 : 1 a DMA (3 ml) ochlazenému na 0 až 5°C se pod atmosférou dusíku v jedné dávce přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (490 mg, 2,5 mmol). Chlazení se odstaví a viskosní směs se míchá při 25°C a po 23 hodinách se smísí

s další dávkou trans-2,4-pentadienové kyseliny (125 mg), hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (240 mg) a směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu v poměru 2 : 1 (2 ml). Reakční směs se míchá dalších 19 hodin a zředí vodou a ethylacetátem. Dvojfázová směs se zahřeje a poté přefiltruje přes celit a filtrační vrstva se důkladně promyje vodou a horkým ethylacetátem. Filtrát se extrahuje ethylacetátem (3 x). Spojené organické fáze se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Pevný zbytek se rozpustí v horkém ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a zkoncentrují. Pevný zbytek se trituruje s teplým ethylacetátem. Po ochlazení se shromáždí pevná látka, která se poté vysuší. Získá se produkt (27 mg, 13 %) o teplotě tání 210 až 215°C.

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  11,04 (s, 1H, záměna  $\text{D}_2\text{O}$ ), 10,34 (s, 1H, záměna  $\text{D}_2\text{O}$ ), 9,04 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,17 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,89 (dt,  $J = 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 3H), 6,60 (dt,  $J = 16,9, 10,6$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H), 5,75 (d,  $J = 16,9$  Hz, 1H), 5,56 (d,  $J = 11,1$  Hz, 1H).

Hmotnostní spektrum (APCI) m/z (relativně %): 395,9 (89), 396,9 (10), 397,9 (100), 398,9 (20).

Analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OBr} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,2 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ :

Vypočteno: C, 53,86; H, 3,89; N, 16,70%.

Nalezeno: C, 54,02; H, 3,77; N, 16,33%.

#### P ř í k l a d 4 9

N-[4-[(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]]-N-(2-(N,N-dimethylamino)ethyl)akrylamid

K míchanému roztoku 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-(2-

dimethylaminoethyl)aminopyrido[3,4-d]pyrimidinu (387 mg, 1 mmol) a předestilované kyseliny akrylové (0,25 ml, 3,6 mmol) v pyridinu (5 ml) ochlazenému na 0 až 5°C se pod atmosférou dusíku přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylkarbodiimidu (980 mg, 5 mmol). Po 30 minutách se chlazení odstaví. Vzniklý roztok se 45 minut míchá a zředí 1% vodným hydrogenuhličitanem sodným. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem (4 x). Spojené extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Olejovitý zbytek se přes noc při 5°C nechá vykrytalovat z ethylacetátu. Získá se produkt (122 mg, 28 %) o teplotě tání nad 160°C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,16 (s, 1H, záměna  $\text{D}_2\text{O}$ ), 9,15 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,29-6,22 (m, 2H), 5,66 (dd,  $J = 9,0, 3,5$  Hz, 1H), 4,05 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,42 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,11 (s, 6H).

Hmotnostní spektrum (APCI) m/z (relativně %): 440,9 (99), 441,8 (23), 442,8 (100), 443,9 (24).

Analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{OBr}$ :

Vypočteno: C, 54,43; H, 4,80; N, 19,04.

Nalezeno: C, 54,15; H, 4,65; N, 18,76.

#### P ř í k l a d 5 0

N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
E-but-2-enamid

K míchanému roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (32 mg, 0,1 mmol), trans-krotonové kyseliny (35 mg, 0,4 mmol) v pyridinu (0,4 ml) ochlazenému na 0 až 5°C se pod atmosférou dusíku přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (98 mg, 0,5 mmol). Chlazení se odstaví a reakční směs se míchá při 25°C. Po 2 hodinách se vzniklý roztok zředí vodou a výsledná

suspenze se 15 minut míchá. Pevná látka se shromáždí a rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje přes vrstvu silikagelu. Filtrát se zkoncentruje a pevný zbytek se trituruje s horkým ethylacetátem. Shromáždí se produkt (11 mg, 28 %) o teplotě tání nad 260°C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,87 (s, 1H, záměna  $\text{D}_2\text{O}$ ), 10,31 (s, 1H, záměna  $\text{D}_2\text{O}$ ), 9,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 6,99-6,90 (m, 1H), 6,39 (dd,  $J = 15,4, 1,7$  Hz), 1H), 1,91 (dd,  $J = 7,0, 1,4$  Hz, 3H).

Hmotnostní spektrum (APCI)  $m/z$  (relativně %): 381,8 (74), 382,8 (27), 383,8 (100), 384,8 (30), 385,9 (10).

Analýza pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OBr} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$ :

Vypočteno: C, 52,40; H, 3,78; N, 17,97.

Nalezeno: C, 52,37; H, 3,65; N, 17,70.

#### P ř í k l a d 5 1

N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]cinnamid

K míchanému roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (32 mg, 0,1 mmol), trans-skořicové kyseliny (60 mg, 0,4 mmol) v pyridinu (0,4 ml) ochlazenému na 0 až 5°C se pod atmosférou dusíku přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (98 mg, 0,5 mmol). Chlazení se odstaví a reakční směs se míchá při 25°C. Po 2 hodinách se vzniklý roztok zředí vodou a výsledná suspenze se 15 minut míchá. Pevná látka se shromáždí a rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje přes vrstvu silikagelu. Filtrát se zkoncentruje a pevný zbytek se trituruje s horkým ethylacetátem. Shromáždí se produkt (23 mg, 51 %) o teplotě tání

253 až 256°C (za rozkladu).

<sup>1</sup>H NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 11,07 (s, 1H, záměna D<sub>2</sub>O), 10,36 (s, 1H, záměna D<sub>2</sub>O), 9,06 (s, 2H, s promytím D<sub>2</sub>O, zhroucení na 9,06 [s, 1H] a 9,02 [s, 1H]), 8,67 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,51-7,34 (m, 5H), 7,14 (d, J = 15,7, 1H).

Hmotnostní spektrum (APCI) m/z (relativně %): 445,9 (97), 446,9 (24), 447,9 (100), 448,9 (26).

Analýza pro C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>OBr.0,2 H<sub>2</sub>O:

Vypočteno: C, 58,73; H, 3,67; N, 15,57.

Nalezeno: C, 58,79; H, 3,66; N, 15,37.

## P ř í k l a d 5 2

N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-E,3-  
-chlorakrylamid

K míchanému roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (128 mg, 0,4 mmol), cis-3-chlorakrylové kyseliny (172 mg, 1,6 mmol) v pyridinu (2 ml) ochlazenému na -20°C se pod atmosférou dusíku přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (392 mg, 1,51 mmol). Po 4,5 hodiny se k reakční směsi přidá další dávka cis-3-chlorakrylové kyseliny (57 mg) a hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (130 mg) a teplota se zvýší na -10°C. Po reakci, která trvá celkem 7 hodin, se vzniklá tmavá viskosní směs zředí dimethylformamidem a výsledný roztok se nalije do směsi ethylacetátu a vody v poměru 1 : 1. Takto připravená směs se intenzivně třepe a oddělí se fáze. Vodná fáze se znovu extrahuje (2 x). Spojené organické fáze se promyjí vodným roztokem chloridu sodného (2x), vysuší síranem hořečnatým a přefiltrují přes vrstvu silikagelu. Filtrát se zkoncentruje a pevný zbytek se rozpustí v teplém ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu za použití

ethylacetátu, jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a zkoncentrují. Pevný zbytek se trituruje se směsí ethylacetátu a terc.butylmethyletheru v poměru 1 : 1. Pevná látka se shromáždí a vysuší za tlaku 13,3 Pa při 25°C. Získá se 30 mg (18 %) produktu o teplotě tání (po překrytalování z ethylacetátu) 165 až 175°C (za rozkladu).  $^1\text{H}$  NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]:  $\delta$  11,09 (s, 1H, záměna D<sub>2</sub>O), 10,38 (s, 1H, záměna D<sub>2</sub>O), 9,04 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,16 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (dt, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Hmotnostní spektrum (APCI) m/z (relativně %): 365,8 (29), 366,8 (36), 367,8 (35), 368,8 (35), 401,8 (82), 402,8 (18), 403,8 (100), 404,8 (20), 405,8 (29).

Analýza pro C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>OBrCl.0,2 H<sub>2</sub>O.0,2 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>:

Vypočteno: C, 47,38; H, 3,08; N, 16,44.

Nalezeno: C, 47,53; H, 3,15; N, 16,25.

### P ř í k l a d 5 3

#### N-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-propinamid

K míchanému roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (94 mg, 0,3 mmol) a propiolové kyseliny (66  $\mu$ l, 1,05 mmol) v pyridinu (1,2 ml) ochlazenému na -20°C se pod atmosférou dusíku přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (294 mg, 1,5 mmol). Po 2,25 hodiny se k chladnému roztoku přidá další dávka propiolové kyseliny (33  $\mu$ l) a hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (147 mg). Po reakci, která trvá celkem 7,5 hodiny, se vzniklá viskosní tmavá směs zředí dimethylformamidem a výsledný roztok se nalije do směsi ethylacetátu a vody v poměru 1 : 1. Takto připravená směs se intenzivně třepe a oddělí se fáze. Vodná fáze se znovu

extrahuje (2 x). Spojené organické fáze se promyjí vodným roztokem chloridu sodného (2x), vysuší síranem hořečnatým a přefiltrují přes vrstvu silikagelu (flash). Filtrát se zkoncentruje a pevný zbytek se rozpustí v teplém ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a zkoncentrují. Pevný zbytek se trituruje se směsí ethylacetátu a terc.butylnmethyletheru v poměru 1 : 1. Pevná látka se shromáždí a vysuší za tlaku 13,3 Pa při 25°C. Získá se 16 mg (14 %) produktu o teplotě tání nad 150°C (za rozkladu).

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  11,69 (s, 1H, záměna  $\text{D}_2\text{O}$ ), 10,31 (s, 1H, záměna  $\text{D}_2\text{O}$ ), 9,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (d,  $J = 7,2$  Hz), 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,54 (s, 1H).

Hmotnostní spektrum (APCI) m/z (relativně %): 365,8 (69), 366,8 (28), 367,8 (100), 368,9 (50), 369,9 (14).

Analýza pro:  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{OBr} \cdot 0,1 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ :

Vypočteno: C, 52,00; H, 2,93; N, 18,49.

Nalezeno: C, 51,89; H, 2,78; N, 18,50.

#### P ř í k l a d 5 4

Tris(trifluoracetát) N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-(3-(N,N-dimethylamino)propoxy-4-oxobut-2-enamidu

Roztok 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolinu (158 mg, 0,5 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se během 15 minut přikape k roztoku fumaroylchloridu (382 mg, 2,5 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) míchanému pod atmosférou dusíku při 0°C. Po 1 hodině při 0°C se vzniklá suspenze nechá usadit a supernatant se dekantuje. Přidá se čerstvý tetrahydrofuran (5 ml) a výsledná suspenze se míchá při 0°C, přičemž se k ní přikape roztok 3-(N,N-dimethylamino)propan-1-olu (1,18 ml, 10 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml). Reakční

suspenze se 1 hodinu míchá při 25°C, načež se z ní za sníženého tlaku odpaří rozpouštědlo. Zbytek se smísí s chladnou vodou. Filtrací přes Büchnerovu nálevku se shromáždí pevná látka, která se rozpustí v minimálním dimethylformamidu, vzniklý roztok se naadsorbuje na silikagel (2 g) a vysuší. Pevný zbytek se se naplní do sloupce pro mžikovou chromatografii na silikagelu (50 g) a eluuje směsí dichlormethanu a methanolu v poměru 2 : 1. Nejlepší frakce se shromáždí a odpaří. Zbytek se rozpustí ve směsi kyseliny octové a vody v poměru 3 : 2 (2,5 ml) a výsledný roztok se nechá projít filtrem o velikosti pórů 0,45 µm. Filtrát se přečistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií s obrácenými fázemi na sloupci Vidac C17 218TP1022 za použití elučního gradientu 10% až 50% 0,1% trifluoroctové kyseliny ve vodě až 0,1% trifluoroctová kyselina v acetonitrilu během 60 minut. Čistě frakce se shromáždí a lyofilizují. Získá se tristrifluoracetát N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-(3-(N,N-dimethylamino)propoxy-4-oxobut-2-enamidu (51 mg, 12 %) ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 60°C.

$^1\text{H}$  NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]:  $\delta$  11,14 (s, 1H, NH), 10,85 (br s, 1H, NH), 9,57 (br s, 1H, NH), 9,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H5), 8,79 (s, 1H, H2), 8,07 (s, 1H, H2'), 8,02 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H, H7), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H8), 7,78 (d, J = 6,5 Hz, H6'), 7,43 (m, 2H, H4' & H5'), 7,34 (d, J = 15,4 Hz, 1H, H3-butenyl), 6,84 (d, J = 15,4 Hz, 1H, H2-butenyl), 4,26 (t, J = 6,2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2,81 (d, J = 4,6 Hz, 6H, Me), 2,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

Hmotnostní spektrum (APCI): 499,8 (100,  $^{81}\text{BrMH}^+$ ), 497,9 (97,  $^{79}\text{BrMH}^+$ ).

Analýza pro C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>.3CF<sub>3</sub>COOH:

Vypočteno: C, 40,15; H, 3,49; N, 8,07%.

Nalezeno: C, 40,06; H, 3,36; N, 8,25%.

3-[4-(3-Bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]akrylová  
kyselina (Z)

K roztoku 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolinu (0,78 g, 2,5 mmol) v 8 ml dimethylformamidu se přidá anhydrid kyseliny maleinové (0,266 g, 2,7 mmol). Vzniklá směs se za míchání zahřívá v olejové lázni o teplotě 70°C. Výsledná suspenze se ochladí na teplotu místnosti a zředí vodou. Pevná látka se shromáždí, promyje postupně směsí toluenu a dimethylformamidu v poměru 1 : 1, vodou a isopropylalkoholem a 16 hodin suší za vakua při 60°C. Získá se 3-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]akrylová kyselina (Z) (0,87 g, 86 %) ve formě světle žlutého prášku o teplotě tání 224 až 225°C (rozklad za vývoje plynu).

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  13,00 (br s, 1H, COOH), 10,85 (br s, 1H, NH), 9,96 (br s, 1H, NH), 8,73 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H, H5), 8,54 (s, 1H, H2), 8,11 (br s, 1H,  $\text{Me}_2\text{NCHO}$ ), 7,91-7,75 (m, 4H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,46 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6,35 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 2,84 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{NCHO}$ ), 2,68 (s, 3H  $\text{Me}_2\text{NCHO}$ ).

Hmotnostní spektrum (APCI): 412,8 (100,  $^{81}\text{BrM}^+$ ), 410,7 (96,  $^{79}\text{BrM}^+$ ), 413,8 (26,  $^{81}\text{BrMH}^+$ ), 411,8 (24,  $^{79}\text{BrMH}^+$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_3 \cdot 0,81$  DMF:

Vypočteno: C, 51,94; H, 3,98; N, 14,26%.

Nalezeno: C, 51,97; H, 3,98; N, 14,40%.

P ř í k l a d 5 6

N-[4-[(3-Bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-(3-(N,N-  
-dimethylamino)propylamino-4-oxobut-2-enamid

Roztok 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolinu (158 mg, 0,5 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se během 15 minut přikape k roztoku fumaroylchloridu (382 mg, 2,5 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) míchanému pod atmosférou dusíku

při 0°C. Po 1 hodině při 0°C se vzniklá suspenze nechá usadit a supernatant se dekantuje. Přidá se čerstvý tetrahydrofuran (5 ml) a výsledná suspenze se míchá při 0°C, přičemž se k ní přikape roztok 3-(N,N-dimethylamino)prop-1-ylaminu (1,26 ml, 10 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml). Reakční suspenze se 1 hodinu míchá při 25°C, načež se z ní za sníženého tlaku odpaří rozpouštědlo. Zbytek se smísí s chladnou vodou. Filtrací přes Büchnerovu nálevku se shromáždí pevná látka, která se rozpustí ve vroucím methanolu (25 ml), vzniklý roztok se přefiltruje a za sníženého tlaku se z něj odpaří rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí ve směsi kyseliny octové a vody v poměru 3 : 2 (2,5 ml) a přečistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií s obrácenými fázemi na sloupci Vidac C18 218TP1022 za použití elučního gradientu 10% až 50% 0,1% trifluoroctové kyseliny ve vodě až 0,1% trifluoroctová kyselina v acetonitrilu během 60 minut. Čisté frakce se shromáždí a lyofilizují. Získá se tristrifluoracetát N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-(3-(N,N-dimethylamino)prop-1-ylamino-4-oxobut-2-enamidu (154 mg, 37 %) ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 40°C.

$^1\text{H NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  11,02 (s, 1H, NH), 9,50 (br s, 1H, NH), 9,02 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H, H5), 8,82 (s, 1H, H2), 8,74 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H, NH), 8,05 (s, 1H, H2'), 8,02 (dd,  $J = 2,1, 9,0$  Hz, 1H, H7), 7,89 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H, H8), 7,76 (d,  $J = 7,2$  Hz, H6'), 7,45 (m, 2H, H4' & H5'), 7,17 (d,  $J = 14,9$  Hz, 1H, H3-butenyl), 7,05 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H, H2-butenyl), 3,26 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,08 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,79 (d,  $J = 4,8$  Hz, 6H, Me), 1,83 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

Hmotnostní spektrum (APCI): 498,8 (100,  $^{81}\text{BrMH}^+$ ), 496,9 (97,  $^{79}\text{BrMH}^+$ ).

Analýza pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrN}_6\text{O}_2 \cdot 3\text{CF}_3\text{COOH}$ :

Vypočteno: C, 41,49; H, 3,36; N, 10,01%.

Nalezeno: C, 41,44; H, 3,60; N, 10,33%.

## P ř í k l a d 5 7

4-[(3-Bromfenyl)amino]-6-(ethensulfonyl)pyrido[3,4-d]-  
pyrimidin

2-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylsulfonyl]-  
ethanol

Roztok 2-merkptoethanolu (1,75 ml, 25 mmol) a 4-[(3-bromfenyl)amino]-6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidinu (1,6 g, 5 mmol) v dimethylsulfoxidu (10 ml) promytý dusíkem se smísí s bezvodým uhličitanem cesným (3,26 g, 10 mmol). Vzniklý roztok se za míchání 2 hodiny zahřívá na 50°C a poté nalije do 2% vodné kyseliny chlorovodíkové (180 ml). Výsledná suspenze se 15 minut míchá. Pevná látka se shromáždí filtrací, promyje důkladně vodou a rozpustí v dimethylformamidu. Dimethylformamidový roztok se nalije do směsi vody a ethylacetátu v poměru 1 : 1 a vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a přefiltrují přes silikagel (flash). Filtrát se zkoncentruje a pevný zbytek se trituruje s ethylacetátem. Shromáždí se 1,24 g (66 %, ze dvou frakcí) produktu o teplotě 182 až 185°C a 98 mg (5 %) produktu ze třetí frakce o teplotě tání 179 až 183°C.  $^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,03 (s, 1H, záměna  $\text{D}_2\text{O}$ ), 9,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,91 (dt,  $J = 7,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 5,04 (t,  $J = 5,5$  Hz, záměna  $\text{D}_2\text{O}$ , 1H), 3,68 (dd,  $J = 6,8, 5,7$  Hz, 2H), 3,36 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H).  
Hmotnostní spektrum (APCI) m/z (relativně %): 374,7 (49), 375,8 (10), 376,9 (100), 377,8 (23), 378,9 (63), 379,8 (14).  
Analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OSBr}$ :  
Vypočteno: C, 47,76; H, 3,47; N, 14,85.  
Nalezeno: C, 47,65; H, 3,38; N, 14,55.



2-[4-(3-Bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-sulfonyl]-ethanol

Suspenze 2-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylsulfonyl]ethanolu (755 mg, 2 mmol) v chloroformu (30 ml) ochlazená na 0 až 5°C se za míchání smísí s meta-chlorperoxobenzoovou kyselinou (1,27 g, 57 až 86%). Reakční suspenze se během 4 hodin pomalu zahřeje na 25°C a po 14,5 a 17,5 hodiny se k ní přidá další dávka oxidačního činidla (vždy 720 mg). Po celkem 19,5 hodinách reakce se řídka suspenze ochladí na 0 až 5°C a smísí s dimethylsulfoxidem (2 ml). Chlazení se odstaví a výsledný roztok se 30 minut míchá. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetát a 5% vodný hydrogenuhličitan sodný. Organická fáze se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje na nižší objem. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu (flash) za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a zkoncentrují. Pevný zbytek se nechá vykrytalovat z ethylacetátu. Získá se produkt (460 mg, 56 %) o teplotě tání 210 až 212°C. Filtrát se dále zpracuje, čímž se získá druhá frakce produktu (84 mg, 10 %) o teplotě tání 208 až 209°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ):  $\delta$  10,96 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,16 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 9,05 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,83 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,81 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 5,43 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H).

Hmotnostní spektrum (APCI)  $m/z$  (relativně %): 378,7 (39), 380,7 (45), 408,7 (100), 409,7 (15), 410,7 (97), 411,7 (17).

Analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{SBr}$ :

Vypočteno: C, 44,02; H, 3,20; N, 13,69.

Nalezeno: C, 44,09; H, 3,14; N, 13,44.

4-[(3-Bromfenyl)amino]-6-(ethensulfonyl)pyrido[3,4-d]-pyrimidin

K míchané suspenzi 2-[4-(3-bromfenylamino)pyrido-[3,4-d]pyrimidin-6-sulfonyl]ethanolu (41 mg, 0,1 mmol) a triethylaminu (31  $\mu$ l, 0,22 mmol) v dichlormethanu (0,5 ml) ochlazené na 0 až 5°C se pod atmosférou dusíku přikape methansulfonylchlorid (9,3  $\mu$ l, 0,12 mmol). Po 45 minutách a 1,5 hodiny se ke vzniklé směsi přidají další dávky methansulfonylchloridu (vždy 9,3  $\mu$ l) a poté triethylaminu (50  $\mu$ l). Po celkem 2,5hodinové reakci se chladný roztok rozloží 5% vodným hydrogenuhlíčanem sodným a extrahuje ethylacetátem (2 x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a přefiltrují přes vrstvu silikagelu (flash). Filtrát se zkoncentruje a pevný zbytek se nechá vykrytalovat z ethylacetátu. Získá se produkt (17 mg, 44 %) o teplotě tání 214 až 217°C

$^1\text{H}$  NMR [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  10,64 (s, 1H, záměna s  $\text{D}_2\text{O}$ ), 9,30 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,17 (dd,  $J = 10,0, 16,5$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H).

#### P ř í k l a d 5 8

N-(3-Bromfenyl)-N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydropyrrol-1-yl)-chinazolin-4-yl]acetamid

Octan sodný (0,10 g, 1,2 mmol) se přidá k suspenzi 3-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]akrylové kyseliny (Z) (0,25 g, 0,61 mmol) v 5 ml acetanhydridu. Reakční směs se 30 minut zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a přefiltruje. Filtrát se za sníženého tlaku odpaří do sucha. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a vzniklý roztok se promyje postupně nasyceným hydrogenuhlíčanem sodným, vodou a vodným roztokem chloridu sodného. Ethylacetátová část se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a zkoncentruje. Slabě narůžovělý pevný zbytek se

překrystaluje dvakrát z ethylacetátu. Získá se N-(3-bromfenyl)-N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydropyrrol-1-yl)chinazolin-4-yl]acetamid (0,104 g, 39 %) ve formě špinavě bílého prášku o teplotě tání 174 až 175°C.

<sup>1</sup>H NMR [CDCl<sub>3</sub>]: δ 9,24 (s, 1H, H2), 8,16 (d, J = 9 Hz, 1H, H8), 8,10 (d, J = 2 Hz, 1H, H5), 8,03 (dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 1H, H7), 7,59 (t, 1H, J = 2 Hz, H2'), 7,45 (m, 1H, H4'), 7,38 (m, 1H, H6'), 7,27 (d, 1H, J = 7 Hz, H5'), 6,91 (s, 2H, CH=CH), 2,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Hmotnostní spektrum (APCI): 438,7 (89, <sup>81</sup>BrMH<sup>+</sup>), 436,7 (79, <sup>79</sup>BrMH<sup>+</sup>), 439,7 (17, <sup>81</sup>BrM<sup>+</sup>), 437,7 (19, <sup>79</sup>BrM<sup>+</sup>), 470,7 (100, <sup>81</sup>BrM<sup>+</sup>MeOH), 468,8 (95, <sup>79</sup>BrM<sup>+</sup>MeOH).

Analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>:

Vypočteno: C, 54,94; H, 3,00; N, 12,81%.

Nalezeno: C, 54,90; H, 2,97; N, 12,61%.

Způsoby znázorněnými výše ve schemech a popsaných v příkladech je možno vyrobit následující sloučeniny:

1-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]pyrrol-2,5-dion;

1-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]prop-2-en-1-on;

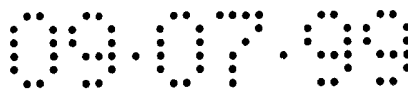
4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylester akrylové kyseliny;

methyl-N-[4-[3-bromfenyl)amino]-P-ethenylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]fosfonamidát;

4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-ylester akrylové kyseliny;

1-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]but-3-en-2-on;

4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-methoxychinazolin-6-ylester akrylové kyseliny;



N-[4-(3-bromfenylamino)-7-(3-morfolin-4-ylpropoxy)pyrido-  
[3,2-d]pyrimidin-6-yl]akrylamid;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid penta-2,3-dienové  
kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid propa-1,2-dien-  
1-sulfonové kyseliny;

methyl-N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-6-chinazolinyli]-P-(1,2-  
-propadienyl)fosfonamidát;

N-[1-(3-bromfenylamino)-9H-2,4,9-triazafluoren-7-yl]akryl-  
amid;

N-[4-(3-bromfenylamino)-9H-1,3,9-triazafluoren-6-yl]akryl-  
amid;

N-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]akrylamid;

N-(4-fenylmethylaminochinazolin-6-yl)akrylamid;

(S)-N-[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]akrylamid;

(R)-N-[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]akrylamid;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid  
(3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

N-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-  
-6-yl]akrylamid;

N-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-  
-6-yl]-N-methylakrylamid;

- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid (3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid (3-imidazol-1-ylpropyl)amid but-2-endiové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 4,4-difluor-8-morfolin-4-ylokt-2-enové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 8-dimethylamino-4,4-difluorokt-2-enové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 6-morfolin-4-ylhex-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 7-dimethylaminohept-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 7-morfolin-4-ylhept-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 5-dimethylaminopent-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 5-morfolin-4-ylpent-2-inové kyseliny;



[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 5-imidazol-1-ylpent-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-amid 5-(4-methylpiperazin-1-ylpent-2-inové kyseliny;

2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylester 4-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

2-(imidazol-1-yl)ethylester 4-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-{{4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl}amid} 5-{{3-morfolin-4-ylpropyl}amid} pent-2-endiové kyseliny;

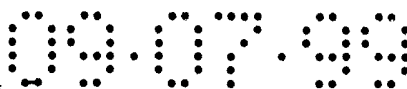
1-{{4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl}amid} 5-{{3-diethylaminopropyl}amid} pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 4-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-{{4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl}amid} 5-{{3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl}amid} pent-2-endiové kyseliny;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-(6-[2-(3-dimethylaminopropoxy)ethensulfonyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-(6-{2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-butylamino]ethensulfonyl}pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin;



(3-chlor-4-fluorfenyl)-[6-(5-morfolin-4-ylpent-1-en-1-sulfonyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]amin;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-(6-ethensulfinylpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]amin;

2-morfolin-4-ylethylester 3-[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]akrylové kyseliny;

(4-imidazol-1-ylbutyl)amid [4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid but-2-endiové kyseliny;

3-diethylaminopropylester 4-[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

5-{{2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl}amid} 1-{{4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl}amid} pent-2-endiové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-imidazol-1-ylhept-2-inové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-dimethylamino-hex-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid (3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid (3-imidazol-1-ylpropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

- [4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 4,4-difluor-8-morfolin-4-yllokt-2-enové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 8-dimethylamino-4,4-difluorokt-2-enové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 6-morfolin-4-ylhex-2-inové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 7-dimethylaminohept-2-inové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 7-morfolin-4-ylhept-2-inové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 5-dimethylaminopent-2-inové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 5-morfolin-4-ylpent-2-inové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 5-imidazol-1-ylpent-2-inové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 5-(4-methylpiperazin-1-yl)pent-2-inové kyseliny;



2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

2-imidazol-1-ylethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid) 5-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

1-([4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid) 5-[(3-diethylaminopropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid) 5-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amid] pent-2-endiové kyseliny;

(3-bromfenyl)-(6-[2-(3-dimethylaminopropoxy)ethensulfonyl]-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin;

(3-bromfenyl)-(6-{2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)butylamino]-ethensulfonyl}pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin;

(3-bromfenyl)-[6-(5-morfolin-4-ylpent-1-en-1-sulfonyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]amin;

(3-bromfenyl)-(6-ethensulfinylpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-amin;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid (3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid (3-imidazol-1-ylpropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-8-morfolin-4-ylokt-2-enové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 8-dimethylamino-4,4-difluorokt-2-enové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-morfolin-4-ylhex-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylaminohept-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-morfolin-4-ylhept-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-dimethylaminopent-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-morfolin-4-ylpent-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-imidazol-1-ylpent-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-  
-(4-methylpiperazin-1-yl)pent-2-inové kyseliny;

1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid)  
5-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid)  
5-[(3-diethylaminopropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 4-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-  
chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid)  
5-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amid] pent-2-endiové  
kyseliny;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-{6-[2-(3-dimethylaminopropoxy)-  
ethensulfonyl]chinazolin-4-yl}amin;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-(6-{2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-  
butylamino]ethensulfonyl}chinazolin-4-yl)amin;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid (3-dimethyl-  
aminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid (3-imidazol-1-  
-ylpropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-8-  
-morfolin-4-ylokt-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 8-dimethylamino-  
-4,4-difluorokt-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-dimethylamino-hex-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-morfolin-4-yl-hex-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylamino-hept-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-morfolin-4-yl-hept-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-dimethylamino-pent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-morfolin-4-yl-pent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-imidazol-1-yl-pent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-(4-methylpiperazin-1-yl)pent-2-inové kyseliny;

2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

2-imidazol-1-ylethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid) 5-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

1-([4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid) 5-[(3-diethylaminopropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid) 5-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amid] pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 3-[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]akrylové kyseliny;

(4-imidazol-1-ylbutyl)amid [4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid but-2-endiové kyseliny;

3-diethylaminopropylester 4-[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

5-[[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amid] 1-([4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid) pent-2-endiové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 7-imidazol-1-ylhept-2-inové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid  
6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-fluorchinazolin-6-yl]amid  
(3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[7-chlor-4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid  
(3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

N-[4-[3-(bromfenyl)amino]-5-fluor-7-[3-(4-morfolino)pro-  
poxy]chinazolin-6-yl]akrylamid; a

N-[4-[(3-(chlor-4-fluorfenyl)amino)-5-fluor-7-(1,N-imida-  
zoyl)propoxy]chinazolin-6-yl]akrylamid.

#### Biologické postupy

##### Tkáňová kultura

Buňky lidského epidermoidního karcinomu A431 byly získány ze sbírky American Type Culture Collection, Rockville, Maryland, USA a byly uchovávány v podobě mono-vrstev v dMEM (Dulbeccem modifikované Eaglovo médium)/F12, 50 : 50 (Gibco)/BRL) s obsahem 10% fetálního hovězího séra. Za účelem zkoušky inhibice růstu se do 24-jamkových desek Linbro (1,7 x 1,6 cm, s plochým dnem) po 10  $\mu$ l navzorkuje příslušná sloučenina v různých zředěních. Poté se do jamek zavzorkují buňky ( $2 \times 10^4$ ) ve 2 ml média. Desky se inkubují 72 hodin při 37°C ve vlhké atmosféře 5% oxidu uhličitého ve vzduchu. Růst buněk se stanoví spočítáním buněk za použití elektronického počítače buněk Coulter Model AM (Coulter Electronics, Inc. Hialeah, Florida, USA).

Purifikace tyrosin kinasy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGF)

Z buněk lidského epidermoidního karcinomu A 431 se izoluje lidská receptorová tyrosin kinasa EGF pomocí následujícího postupu:

Buňky se nechají růst v převalovaných lahvích v Dulbecem modifikovém Eaglově médiu/F12 (Gibco/BRL) s obsahem 10% fetálního telecího séra. Přibližně  $10^9$  buněk se podrobí lysi ve dvou objemech pufru obsahujícího 20mM N-[2-hydroxyethyl]piperazin-N'-(2-ethansulfonovou kyselinu) (Hepes) o pH 7,4, 5mM ethylenglykolbis( $\beta$ -aminoethylether) N,N,N',N' tetraoctové kyseliny (EGTA), 1% Triton X-100, 10% glycerol, 0,1mM orthovanadičnan sodný, 5mM fluorid sodný, 4mM difosforečnan, 4mM benzamid, 1mM dithiothreitol (DTT), aprotinin (80  $\mu$ g/ml), leupeptin (40  $\mu$ g/ml) a 1mM fenylmethylsulfonylfluorid (PMSF). Lysát se 10 minut odstřeďuje při 25 000 x g, supernatant se umístí na sloupec Q Sepharose (Pharmacia Biotech., Inc., Piscataway, NJ, USA) pro rychlou chromatografii a eluuje lineárním gradientem 0,1M chlorid sodný až 0,4M chlorid sodný v 50mM Hepes, 10% glycerol, o pH 7,4. Enzymaticky aktivní frakce se spojí, rozdělí na alikvoty a skladují při  $-100^\circ\text{C}$ . Receptor růstového faktoru fibroblastu (FGFR), růstový faktor odvozený z destiček (PDGF), insulin a c-src tyrosin kinasy se získají postupy dobře známými odborníkům v tomto oboru, viz například Fry et al., "Strategies For The Discovery Of Novel Tyrosin Kinase Inhibitors With Anticancer Activity, Anticancer Drug Design, 1994; 9: 331 až 351.

#### Zkouška s tyrosin kinasou

Enzymatická stanovení hodnot  $\text{IC}_{50}$  se provádějí za použití 96-jamkových filtračních misek (Millipore, MADVN6550, Millipore, Bedford, MA, USA) v celkovém objemu 0,1 ml, v němž je obsažen 20mM Hepes o pH 7,4, 50 $\mu$ M vanadičnan sodný, 40mM chlorid hořečnatý, 10 $\mu$ M adenosin

trifosfát (ATP) obsahující 0,5  $\mu\text{Ci}$  [ $^{32}\text{P}$ ]ATP, 20  $\mu\text{g}$  polyglutamové kyseliny/tyrosinu (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), 10 ng receptorové tyrosin kinasy EGF a inhibitor ve vhodných ředěních. Do jamek se navzorkují všechny složky s výjimkou ATP a desky se za třepání inkubují po dobu 10 minut při 25°C. Reakce se zahájí přidávkem [ $^{32}\text{P}$ ]ATP a desky se inkubují 10 minut při 25°C. Reakce se ukončí přidávkem 0,1 ml 20% trichloroctové kyseliny (TCA). Desky se alespoň 15 minut udržují při 4°C, aby se umožnilo vysrážení substrátu. Poté se jamky promyjí 5 x 0,2 ml 10% TCA a pomocí čítače beta rozpadů Wallac (Wallac, Inc., Gaithersburg, PA, USA) se stanoví vázaný  $^{32}\text{P}$ . Zkoušky za použití intracelulárních kinasových domén receptorů PDGF, FGF a insulinu, jakož i za použití c-src, se provádějí postupem popsáním výše pro receptor EGF s tím rozdílem, že reakční směs obsahuje 10mM chlorid manganatý.

#### Western Blot

Extrakty se připraví lysí monovrstev v 0,2 ml vroucího Laemliho pufru (2% natriumdodecylsulfát, 5% beta-merkapt ethanol, 10% glycerol a 50mM tris(hydroxymethyl)aminomethan (Tris), o pH 6,8). Lysáty se 5 minut zahřívají na 100°C. Protein se z lysátů izoluje elektroforézou na polyakrylamidovém gelu a elektroforeticky převede na nitrocelulosu. Membrána se jednou promyje v 10mM Tris, pH 7,2, 150mM chloridu sodném, 0,01% azidu (TNA) a přes noc blokuje v TNA obsahujícím 5% hovězí sérový albumin a 1% vaječný albumin. Potom se membrány 2 hodiny blotují v antifosfotyrosinovou protilátkou (UBI, 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) v blokovacím pufru) a potom 2 x promyjí v TNA, jednou v TNA s obsahem 0,05 % detergentu Tween 20 a 0,05 % detergentu nonidet P-40 a 2 x v TNA. Membrány se inkubují 2 hodiny v blokovacím pufru s obsahem 0,1  $\mu\text{Ci}/\text{ml}$  [ $^{125}\text{I}$ ]-jodovaného proteinu A a znovu promyjí výše uvedeným způsobem. Když jsou

bloty suché, zavedou se do kazety s filmem a exponují na rentgenografický film X-AR (Eastman Kodak Co., Rochester, NY, USA) po dobu 1 až 7 dnů. Pomocí laserového densitometru Molecular Dynamics se stanoví intenzita pásů.

#### Autofosforylační stanovení

Buňky lidského epidermoidního karcinomu A431 v 6-jamkových deskách se nechají růst do asi 80% konfluence a poté 18 hodin inkubují v médiu neobsahujícím sérum. Na buňky se 15 minut působí sloučeninami zkoušenými na inhibiční účinnost. Pro každou koncentraci spadající do předem určeného rozmezí se použije dvou sad buněk. Buňky se 5 minut stimulují 100 ng/ml EGF. Extrakce se provádí způsobem popsáným výše pro Western Blot.

#### Protokol o zkoušce ireversibility

Buňky lidského epidermoidního karcinomu A431 v 6-jamkových deskách se nechají růst do asi 80% konfluence a poté 18 hodin inkubují v médiu neobsahujícím sérum. Na buňky se 1 nebo 2 hodiny působí sloučeninami zkoušenými na ireversibilní inhibiční účinnost. Použije se koncentrace 2  $\mu$ M a 2 sad buněk. Jedna sada buněk se 5 minut stimuluje 100 ng/ml EGF, načež se způsobem popsáným výše pro Western Blot provede extrakce. Druhá sada buněk se promytím zahřátým médiem neobsahujícím sérum zbaví sloučeniny, 2 hodiny inkubuje, znovu promyje, inkubuje další 2 hodiny, opět promyje a inkubuje další 4 hodiny. Tato sada buněk se poté stimuluje EGF a způsobem popsáným pro první sadu buněk se připraví extrakty.

#### Výsledky

V tabulce 1 jsou uvedeny hodnoty  $IC_{50}$  různých

sloučenin, a to při inhibici izolované receptorové tyrosin kinasy EGF v prvním sloupci a při inhibici EGF-stimulované autofosforylace receptoru EGF v buňkách A431 ve druhém sloupci. Většina sloučenin podle tohoto vynálezu inhibuje izolovaný enzym při nízké nanomolární nebo subnanomolární koncentraci a rovněž většina z nich inhibuje buněčnou autofosforylaci v nízké nanomolární koncentraci. Z údajů z tabulky 2 vyplývá že buňky A431 jsou schopny regenerovat autofosforylační aktivitu receptoru EGF poté, co byly odstraněny z média a enzym byl zcela potlačen sloučeninami podle vynálezu. První sada buněčných extraktů (druhý sloupec) ukazuje, že řada zkoušených sloučenin po počáteční 2hodinové inkubaci zcela potlačuje autofosforylaci receptoru EGF. Ve třetím sloupci tabulky 2 jsou uvedena procenta obnovení autofosforylační aktivity receptoru EGF po promytích a inkubaci v médiu neobsahujícím sloučeninu, jak je to uvedeno výše.. Alespoň 30 z těchto sloučenin si po tomto zpracování podrželo 50% nebo vyšší inhibici aktivity kinasy, přičemž alespoň 23 z těchto sloučenin vykazuje 90 až 100% inhibici původní enzymatické aktivity. Buňky ošetřené všemi dalšími zkoušenými sloučeninami jsou schopny obnovit svou EGF-depen- dentní autofosforylační aktivitu z 86 až 100%. Studie reversibility, při nichž bylo použito inkubační doby, ukazují, že doba potřebná pro obnovení 50 % aktivity je 21 hodin (tabulka 3). Specifický požadavek na vedlejší řetězec z hlediska ireversibilní interakce je ilustrován tím, že sloučenina 9, velmi blízký analog sloučeniny 3 se stejnou inhibiční účinností na enzym, je zcela reversibilním inhibitorem. Požadavek na konjugovaný alken v postranním řetězci je demonstrován porovnáním sloučenin 3 a 11 s jejich nasycenými analogy 17 a 28. V tomto případě všechny sloučeniny vykazují podobnou účinnost proti izolovanému enzymu a neliší se příliš při autofosforylační zkoušce. Sloučeniny 17 a 28 však na konci 8hodinového promývání nemají žádný inhibiční účinek, zatímco ireversibilní

inhibitory, sloučeniny 3 a 11, v tomto okamžiku vykazují 89% až 100% inhibici enzymu.

Tabulka 4 ilustruje, že sloučenina 3 si zachovává velmi vysokou specifitu pro receptorovou tyrosin kinasu EGF oproti jiným tyrosin kinasovým enzymům a dále, že aktivní vedlejší řetězec ve sloučenině z příkladu 3 nespecificky neinteraguje s jinými enzymy.

Sloučenina z příkladu 3 byla zkoušena na schopnost inhibovat proliferaci buněk lidského epidermoidního karcinomu A431. Získané hodnoty  $IC_{50}$   $0,30 \pm 0,09 \mu M$  ukazují, že je schopna zastavit růst nádoru.

Ireversibilní inhibitory jsou z hlediska svých vlastností atraktivní, jelikož mohou napomoci vyhnout se nebo vyřešit potenciální problémy vyplývající z krátkého poločasu v plasmě a/nebo požadavky na prodloužené potlačení cílové entity. U ireversibilního inhibitoru jedna injekce bolu ve vhodné dávce může být svým účinkem dostatečná pro zrušení stávající cílové aktivity a obnovení této aktivity by záviselo na rychlosti resyntézy cílové entity. Jelikož je známo, že poločas obratu receptoru EGF je v buňkách A431 20 hodin, může inhibitor podávaný jednou nebo dvakrát denně udržovat receptor v potlačeném stavu. Tato vlastnost odstraňuje nutnost několikanásobných injekcí nebo použití infuse nebo osmotické pumpy. Alternativně může umožnit snížení dávkování při několikanásobném nebo kontinuálním režimu, přičemž dosáhne požadované ireversibilní inhibice, poněvadž aktivita receptoru již není potlačena za rovnovážných vazebných podmínek.

T a b u l k a 1

Hodnoty  $IC_{50}$  sloučenin z příkladů při inhibici izolované EGFR kinasové aktivity a EGFR autofosforylace v buňkách A431

Příklad č.	EGFR tyrosin kinasa $IC_{50}$ (nM)	Autofosforylace $IC_{50}$ (nM)
2	2,7	156
3	0,36	14
4	89	2090
5	11	
6	104	
7	27	130
8	0,029	13
9	0,46	20
11	0,84	2,7
12	910	>10000
13	1,6	90
14	0,25	53
15	1,2	16
16	3,7	2450
17	1,9	60
18	1,6	2,3
19	0,42	4,7
20	0,91	4,5
21	3,6	5,3
22	1,5	27
23	2	18
24	4	7,9
25	3	21
26	1,7	3
27	3,3	194
28	0,52	15
29	1,2	28
30	1,4	2,7
31	0,55	8,7
32	1,75	35
33	0,89	10
34	0,47	5,5
35	0,54	108
36	0,91	3,4
37	0,48	8,3
38	0,17	13
39	1,6	44

T a b u l k a 1 - pokračování

Hodnoty  $IC_{50}$  sloučenin z příkladů při inhibici izolované EGFR kinasové aktivity a EGFR autofosforylace v buňkách A431

Příklad č.	EGFR tyrosin kinasa $IC_{50}$ (nM)	Autofosforylace $IC_{50}$ (nM)
40	0,76	2,4
41	1,1	5,6
42	23	173
43	1,4	24
44	21	327
45	1,6	1039
46	1,2	120
47	2,7	67
48	1,1	27
49	4,2	2280
50	0,5	7,7
51	9,1	77
52	0,69	20
53	0,81	52
54	2,4	108
55	0,37	>500
56	0,44	59
57	0,43	>500
58	124	>500

T a b u l k a 2

Obnovení autofosforylační aktivity receptoru EGF v buňkách  
A431 po vystavení 2 $\mu$ M inhibitoru

Příklad č.	% Kontroly po 2h inkubaci	% Kontroly po 8h inkubaci v médiu bez léčiva	Ireversibilní
2	0	92	N
3	1	13	Y
4	55	98	N
5			N
6			N
7			N
8	0	95	N
9	0	99	N
11	0	0	Y
12	85	100	N
13	1	90	N
14	0	50	Y
15	0	85	N
16	30	85	N
17	0	100	N
18	0	0	Y
19	0	0	Y
20	0	0	Y
21	0	0	Y
22	0	0	Y
23	0	0	Y
24	0	0	Y
25	0	0	Y
26	0	0	Y
27	0	96	N
28	0	100	N
29	0	100	N
30	0	0	Y
31	0	35	Y
32	0	0	Y
33	0	0	Y
34	0	0	Y
35	0	20	Y
36	0	0	Y
37	0	0	Y
38	0	0	Y
39	0	80	N
40	0	0	Y
41	0	0	Y

N = ne  
Y = ano

## T a b u l k a 2 - pokračování

Obnovení autofosforylační aktivity receptoru EGF v buňkách  
A431 po vystavení 2 $\mu$ M inhibitoru

Příklad č.	% Kontroly po 2h inkubaci	% Kontroly po 8h inkubaci v médiu bez léčiva	Ireversibilní
42	12	50	Y
43	0	0	Y
44	13	42	Y
45	0	21	Y
46	19	59	Y
47	0	26	Y
48	0	53	Y
49	50	75	N
50	0	32	Y
51	12	32	Y
52	0	0	Y
53	0	0	Y
54	0	3	Y
55	32	32	Y
56	0	0	Y
57	43	39	Y
58	81	95	N

## T a b u l k a 3

Reversibilita inhibitoru autofosforylace receptoru EGF  
v buňkách A431 ošetřovaných po dobu 2 hodin 2 $\mu$ M sloučeninou  
z příkladu 9 nebo sloučeninou z příkladu 3, jako inhibitorem

Počet hodin v médiu bez léčiva	Sloučenina z příkladu 3 % kontrolní autofosforylace	Sloučenina z příkladu 9 % kontrolní autofosforylace
0	0	4
4	12	24
8	23	100
23	54	100

## T a b u l k a 4

Účinnost sloučeniny z příkladu 3 při inhibici různých tyrosin kinas, IC<sub>50</sub> (nM)

EGFR	C-SRC	Insulin	PDGF	FGF1
0,36	>2 500	>50 000	>50 000	>50 000

## Vlastnosti in vivo

Samice lysých myší (NCr nu/nu, Taconic Farms) o hmotnost 18 až 20 g, jimž byly v den 0 subkutánně do pravé axily implantovány nádorové fragmenty (asi 30 mg). Při studii bylo jako nádorových buněk použito NIH 3T3 fibroblastu transfekovaného receptorem h-EGF (Decker et al., J. Biol. Chem., 1990, 265: 7009 až 7015). Tento model má velkou schopnost tvořit nádory, poskytuje 100% poměr uchycení (take rate) a ke zdvojnásobení objemu dochází během méně než 2 dnů. Sloučenina z příkladu 3 se podává intraperitoneálně každých 12 hodin během období dnů 3 až 7, celkem v 10 injekcích (5 myší na skupinu). Vehikulum tvoří 6% dimethylacetamid v 50mM laktátovém pufru o pH 4,0. Objem nádorů se zaznamenává třikrát týdně tak, že se měří délka a šířka jednotlivých nádorů, a podle vzorce  $(a \times b^2)/2$ , kde a představuje délku a b šířku nádoru, se vypočítá hmotnost nádoru v mg. Na základě poměru středního objemu léčených nádorů se středním objemem kontrolních nádorů v konkrétní dny měření se vypočítá procento T/C (ošetření/kontrola).

Ošetření v dávce 100 i 30 mg/kg/injekce inhibuje růst nádoru ze 40 až 50 %, jak bylo stanoveno v den 7, 10 a 12 zkoušky. U dávek 10 nebo 3 mg/kg/injekce nebyla pozorována žádná účinnost. Při jakékoliv úrovni dávky nebyly

zjištěny žádné hmotnostní úbytky, úmrtnost nebo klinické známky toxicity.

T/C (%)

Skupina	Den		
	7	10	12
Kontrolní	100	100	100
sloučenina z příkladu 3 v dávce 100 mg/kg/injekce	57	70	57
sloučenina z příkladu 3 v dávce 30 mg/kg/injekce	48	66	53
sloučenina z příkladu 3 v dávce 3 mg/kg/injekce	115	138	113

Další zkoušky in vivo

Podle podobného protokolu, jaký byl popsán výše, avšak za použití 6 myší ve skupině, přičemž dávkovací režim růstává zachován, se zkouší několik sloučenin proti různým xenoštěpům nádorů. Těmito nádory jsou výše popsány h-EGF receptorem transfekovaný NIH 3T3 transfekovaný fibroblastový model; lidský epidermoidní karcinom A431, který výrazně nadexprimuje receptor EGF; lidský karcinom prsu MCF7, který je citlivý na inhibitory receptoru EGF a o němž je známo, že exprimuje receptor EGF a erbB-2 a erbB-3; lidský karcinom vaječníku SK-OV-3, který vysoce nadexprimuje erbB-2; malobuněčný nádor plic AH-125, který nadexprimuje receptor EGF; a myší adenokarcinom mléčné žlázy 16/C.

Sloučenina z příkladu 3

Nádor EGFR

IP podávání dávky ve dny 3 až 7

při 100 mg/kg vyvolává opoždění růstu o 4 dny

při 30 mg/kg vyvolává opoždění růstu o 2,5 dne

IP podávání dávky ve dny 1 až 13

při 300 mg/kg žádná účinnost

při 190 a 120 mg/kg vyvolává opoždění růstu o 1 den

při 75 mg/kg vyvolává opoždění růstu o 5 dnů

Sloučenina z příkladu 11

Tumor MCF-7

IP podávání dávky ve dny 1 až 5, 8 až 12, 15 až 19

při 47 mg/kg opoždění růstu o 17,4 dne

při 28 mg/kg opoždění růstu o 22,9 dne

Myší adenokardinom mléčné žlázy 16/C

při dávkách až 120 mg/kg neúčinná

Tumor EGFR

IP podávání po dobu 14 dnů

při 75 mg/kg vyvolává opoždění růstu o 8,7 dne

při 47 mg/kg vyvolává opoždění růstu o 6,6 dne

při 29 mg/kg vyvolává opoždění růstu o 2,3 dne

při 18 mg/kg vyvolává opoždění růstu o 1,8 dne

při 150 mg/kg je toxická

při 75 mg/kg je toxická

IP podávání ve dny 3 až 7, 10 až 14, 17 až 21, 24 až 28

při 75 mg/kg opoždění růstu o 19,9 dne

při 150 mg/kg toxická

IP podávání jednou denně ve dny 3 až 17

při 75 mg/kg opoždění růstu o 11,7 dne

IP podávání jednou denně ve dny 3 až 7, 10 až 14, 17 až 21  
při 75 mg/kg opoždění růstu o 5,3 dny  
při 150 mg/kg toxická

Tumor A431

IP podávání ve dny 7 až 11, 14 až 18, 21 až 25  
při 28 mg/kg se dosáhne opoždění růstu o 28,2 dne  
PO podávání jednou denně ve dny 7 až 21  
při 200 mg/kg se dosáhne opoždění růstu o 3,5 dne  
při 100 mg/kg se dosáhne opoždění růstu o 2 dny

Nádor SK-OV-3

ID podávání ve dny 10 až 14, 17 až 21, 24 až 28  
při 30 mg/kg se dosáhne opoždění růstu o 1,2 dne

Sloučenina z příkladu 19

Nádor EGFR

IP podávání podobu 14 dnů  
při 124 mg/kg se dosáhne opoždění růstu o 11,8 dne  
při 77 mg/kg opoždění růstu o 7,9 dne  
při 48 mg/kg opoždění růstu o 6,4 dne  
při 200 mg/kg toxická

Nádor SK-OV-3

ID podávání ve dny 10 až 14, 17 až 21, 24 až 28  
při 30 mg/kg se dosáhne opoždění růstu o 1,3 dne

Nádor A431

SC infuze (Alzet) ve dny 9 až 23  
při 24 mg/kg/den se dosáhne opoždění růstu o 14 dnů  
při 12 mg/kg/den se dosáhne opoždění růstu o 15 dnů

Sloučenina z příkladu 21

IP podávání při 48 mg/kg toxická

Nádor EGFR

IP podávání po dobu 14 dnů

při 12,5 mg/kg se dosáhne opoždění růstu o 16,8 dne

při 6,25 mg/kg opoždění růstu o 9,3 dne

při 25 mg/kg toxická

SC infuze (Alzet)

při 200, 124, 77 a 48 mg/kg/den toxická

Nádor AH-125

SC infuze (Alzet) ve dny 19 až 33

při 20,6 mg/kg/den se dosáhne opoždění růstu o 10,0 dne

při 10,4 mg/kg/den se dosáhne opoždění růstu o 9,5 dne

při 5,5 mg/kg/den se dosáhne opoždění růstu o 9,5 dne

Tumor A431

SC infuze (Alzet) ve dny 9 až 23, 42 až 56

při 48 mg/kg/den se dosáhne opoždění růstu o 55 dnů

při 24 mg/kg/den se dosáhne opoždění růstu o 60 dnů

při 12 mg/kg/den se dosáhne opoždění růstu o 51 dnů

Sloučenina z příkladu 36

Nádor EGFR

IP podávání po dobu 7 dnů

při 48 mg/kg se dosáhne opoždění růstu o 10,3 dne

IP podávání po dobu 14 dnů

při 25 mg/kg se dosáhne opoždění růstu o 8,7 dne

při 12,5 mg/kg se dosáhne opoždění růstu o 3,5 dne

při 50 mg/kg toxická

09.07.99  
- 166 -

SC infuze (Alzet):

při 200, 124, 77 mg/kg/den toxická

Sloučenina z příkladu 40

IP podávání

při 48 a 20 mg/kg toxická

Nádor EGFR

při 10 a 5 mg/kg po dobu 14 dnů neúčinná

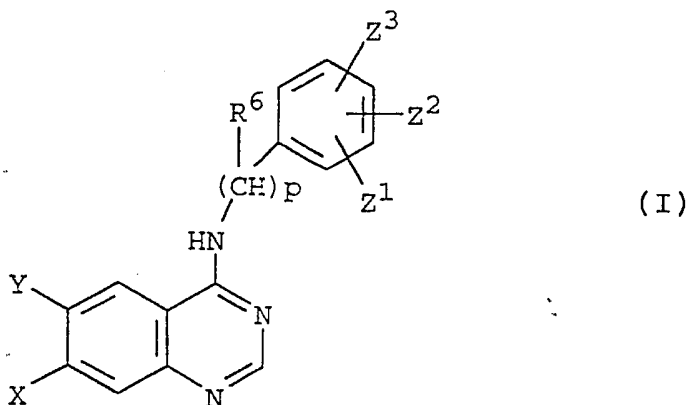
SC infuze (Alzet)

při 200, 124, 77 a 48 mg/kg/den toxická

f

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I

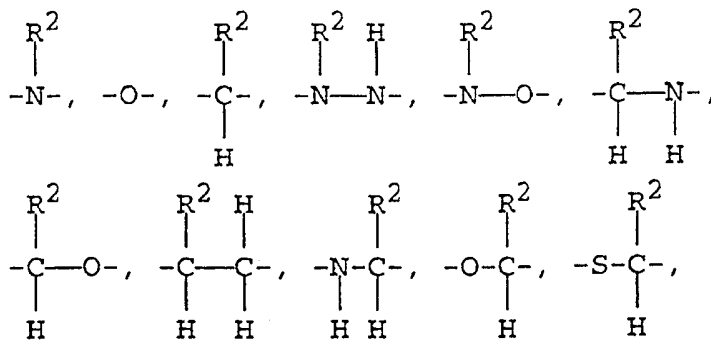


kde

X představuje skupinu -D-E-F a  
 Y představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo vodík;  
 nebo

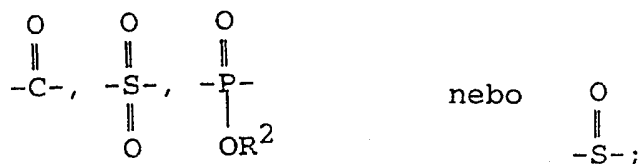
X představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo vodík; a  
 Y představuje skupinu -D-E-F;

D představuje skupinu obecného vzorce

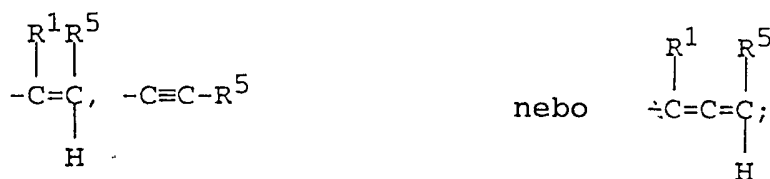


nebo chybí;

E představuje skupinu obecného vzorce



F představuje skupinu obecného vzorce



přičemž, když E představuje skupinu vzorce



potom D nepředstavuje skupinu vzorce



R<sup>1</sup> představuje vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-morfo-

lino,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-thiomorfolino}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-hexahydro-azepin}$  nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  a  $-\text{N}(\text{A})-\text{B}$ , kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperazinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-piperazinyl-(N}_4\text{-alkyl)}$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyrrolidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyridyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-imidazolyl}$  nebo  $-(\text{CH}_2)_n\text{-imidazolyl}$ ;

$z^1$ ,  $z^2$  a  $z^3$  představuje každý nezávisle vodík, halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxykupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxykupinu, acyloxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH-alkyl}$  s 1 až 6 atomy uhlíku,  $-\text{N(alkyl)}_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí,  $-\text{NH(cykloalkyl)}$  se 3 až 8 atomy uhlíku,  $-\text{N(cykloalkyl)}_2$  s 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, acylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, azidoskupinu, thioalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfinylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfonylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, cyklokoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, alkenylskupinu se 2 až 4

atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku nebo alkinylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;

$R^5$  představuje vodík, halogen, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(CH_2)_n$ -N-piperidinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -piperazinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -piperazinylnyl( $N_4$ -alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n$ -N-pyrrolidinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -pyridinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -N-imidazolyl,  $-(CH_2)_n$ -N-morfolino,  $-(CH_2)_n$ -N-thiomorfolino,  $-C(H)=CH_2$ ,  $-CH=CH$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n$ -N-hexahydroazepin,  $-(CH_2)_n$ - $NH_2$ ,  $-(CH_2)_n$ -NH(alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n$ -N-(alkyl) $_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího ze  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  a monocyklické heteroarylskupiny, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován skupinou -OH,  $-NH_2$  nebo -NAB, kde A a B mají výše uvedený význam;

$R^6$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

n představuje číslo 1 až 4; a

p představuje číslo 0 nebo 1;

a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde  $Z^1$  a  $Z^2$  představují vodíky a  $Z^3$  představuje halogen, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

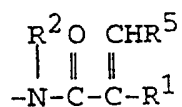
3. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde  $Z^3$  představuje brom, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

4. Sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde brom je umístěn v poloze 3 nebo meta fenylového kruhu, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

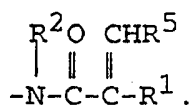
5. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde  $Z^1$  představuje vodík,  $Z^2$  představuje fluor a  $Z^3$  představuje chlor, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

6. Sloučeniny podle nároku 5 obecného vzorce I, kde fluor je umístěn v poloze 4 a chlor je umístěn v poloze 3 fenylového kruhu, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

7. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje skupinu obecného vzorce

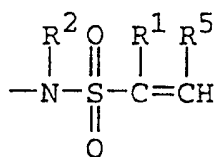
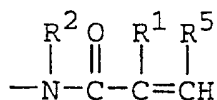


a Y představuje vodík, nebo X představuje vodík a Y představuje skupinu obecného vzorce

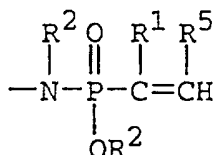


a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

8. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde Y představuje skupinu -D-E-F, přičemž -D-E-F představuje skupinu obecného vzorce

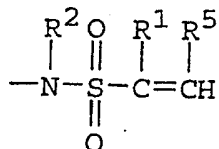
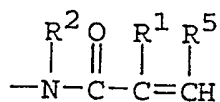


nebo

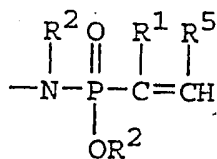


a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

9. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X představuje skupinu -D-E-F, přičemž -D-E-F představuje skupinu obecného vzorce



nebo



a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

10. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde  $R^2$  představuje vodík, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

11. Sloučeniny podle nároku 9 obecného vzorce I, kde  $R^2$  představuje vodík, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

12. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde  $R^2$  představuje skupinu vzorce  $-(CH_2)_n$ -morfolino, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

13. Sloučeniny podle nároku 9 obecného vzorce I, kde  $R^2$  představuje skupinu vzorce  $-(CH_2)_n$ -morfolino, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

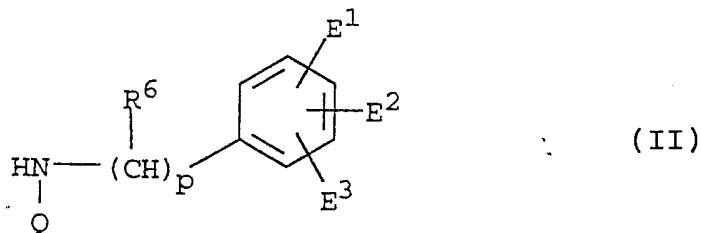
14. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde  $R^5$  představuje karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

15. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde Y představuje skupinu -D-E-F a X představuje  $-O(CH_2)_n$ -morfolino, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

16. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde Y představuje skupinu -D-E-F a X představuje skupinu  $-O(CH_2)_n-N_1$ -piperaziny-( $N_4$ -alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

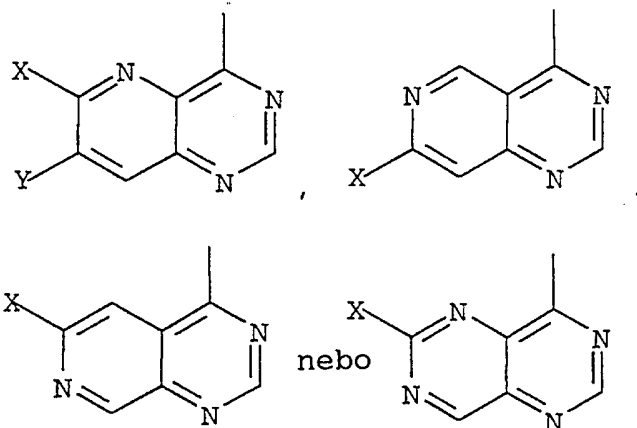
17. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde Y představuje skupinu -D-E-F a X představuje skupinu -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

18. Sloučeniny obecného vzorce II



kde

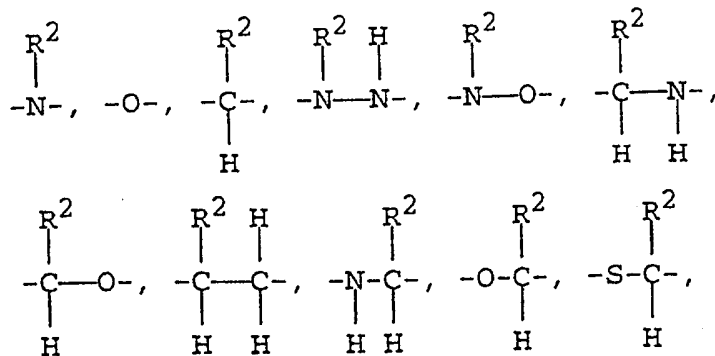
Q představuje skupinu obecného vzorce



X představuje skupinu -D-E-F a  
Y představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo vodík;  
nebo

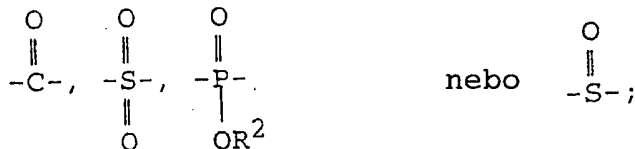
X představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo vodík; a  
Y představuje skupinu -D-E-F;

D představuje skupinu obecného vzorce



nebo chybí;

E představuje skupinu obecného vzorce



F představuje skupinu obecného vzorce



přičemž, když E představuje skupinu vzorce



potom D nepředstavuje skupinu vzorce



R<sup>1</sup> představuje vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

-N-imidazolyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -imidazolyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-morfolino,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-thiomorfolino,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-hexahydroazepin nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z -OH, -NH<sub>2</sub> a -N(A)-B, kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_n$ -OH,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperazinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-pyrrolidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-pyridyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -imidazolyl nebo  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-imidazolyl,

E<sup>1</sup>, E<sup>2</sup> a E<sup>3</sup> představuje každý nezávisle halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxykupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxykupinu, acyloxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, NH<sub>2</sub>, -NH-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, -N(alkyl)<sub>2</sub> s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -NH(cykloalkyl) se 3 až 8 atomy uhlíku, -N(cykloalkyl)<sub>2</sub> se 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, acylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, azidoskupinu, thioalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfinylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfonylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, thiocykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, alkenylskupinu se 2 až 4 atomy

uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku nebo alkinylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;

R<sup>5</sup> představuje vodík, halogen, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(CH_2)_n$ -N-piperidinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -piperazinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -piperazinylnyl(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n$ -N-pyrrolidinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -pyridinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -N-imidazolyl,  $-(CH_2)_n$ -N-morfolino,  $-(CH_2)_n$ -N-thiomorfolino,  $-C(H)=CH_2$ ,  $-CH=CH$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n$ -N-hexahydroazepin,  $-(CH_2)_n$ -NH<sub>2</sub>,  $-(CH_2)_n$ -NH(alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n$ -N-(alkyl)<sub>2</sub> s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího ze Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> a monocyklické heteroarylskupiny, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován skupinou -OH, -NH<sub>2</sub> nebo -NAB, kde A a B mají výše uvedený význam;

R<sup>6</sup> představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

n představuje číslo 1 až 4; a

p představuje číslo 0 nebo 1;

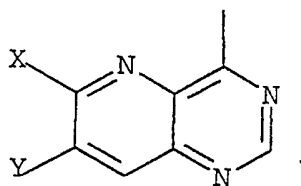
a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a pro-léčiva.

19. Sloučeniny podle nároku 18 obecného vzorce II, kde  $E^1$  a  $E^2$  představují vodíky a  $E^3$  představuje halogen, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a pro-léčiva.

20. Sloučeniny podle nároku 19 obecného vzorce II, kde halogenem je brom, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

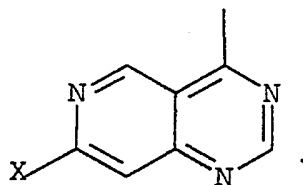
21. Sloučeniny podle nároku 20 obecného vzorce II, kde brom je umístěn v poloze 3 nebo meta fenylového kruhu, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a pro-léčiva.

22. Sloučeniny podle nároku 18 obecného vzorce II, kde Q představuje skupinu obecného vzorce



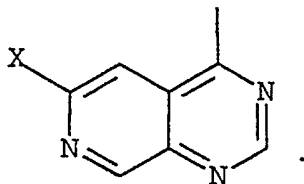
a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a pro-léčiva.

23. Sloučeniny podle nároku 18 obecného vzorce II, kde Q představuje skupinu obecného vzorce



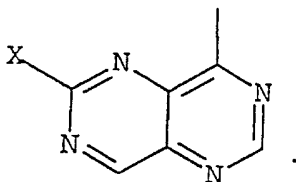
a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a pro-léčiva.

24. Sloučeniny podle nároku 18 obecného vzorce II, kde Q představuje skupinu obecného vzorce



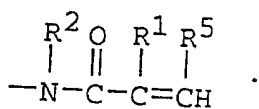
a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a pro-léčiva.

25. Sloučeniny podle nároku 18 obecného vzorce II, kde Q představuje skupinu obecného vzorce



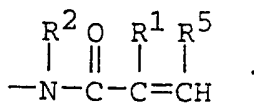
a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a pro-léčiva.

26. Sloučeniny podle nároku 23 obecného vzorce II, kde X představuje skupinu obecného vzorce



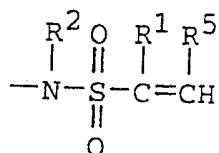
a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a pro-léčiva.

27. Sloučeniny podle nároku 24 obecného vzorce II, kde X představuje skupinu obecného vzorce



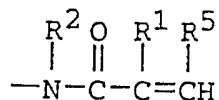
a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a pro-  
léčiva.

28. Sloučeniny podle nároku 24 obecného vzorce II,  
kde X představuje skupinu obecného vzorce



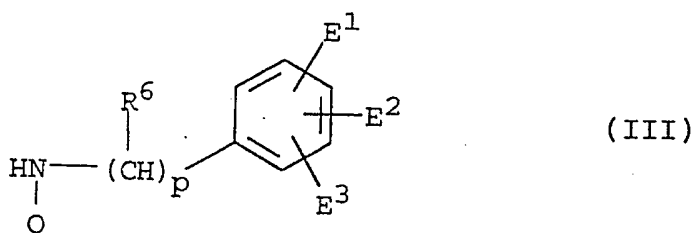
a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a pro-  
léčiva.

29. Sloučeniny podle nároku 22 obecného vzorce II,  
kde X představuje skupinu obecného vzorce



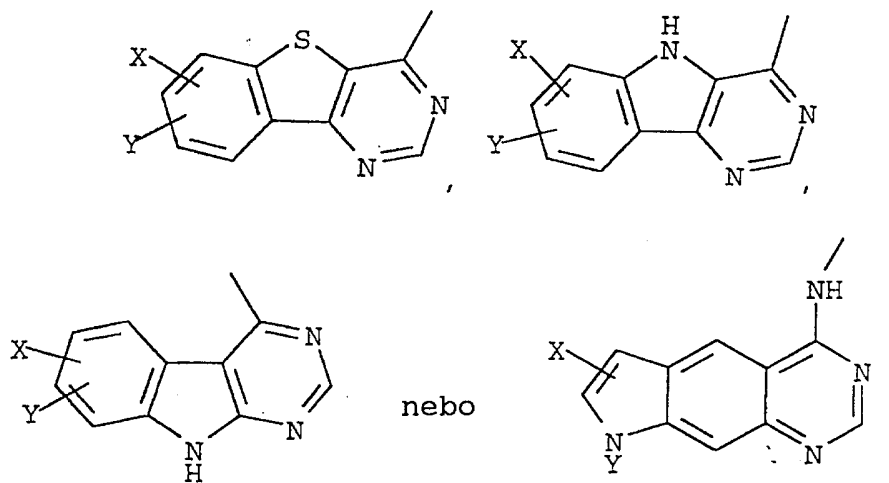
a Y představuje atom vodíku, a jejich farmaceuticky vhodné  
soli, estery, amidy a proléčiva.

30. Sloučeniny obecného vzorce III



kde

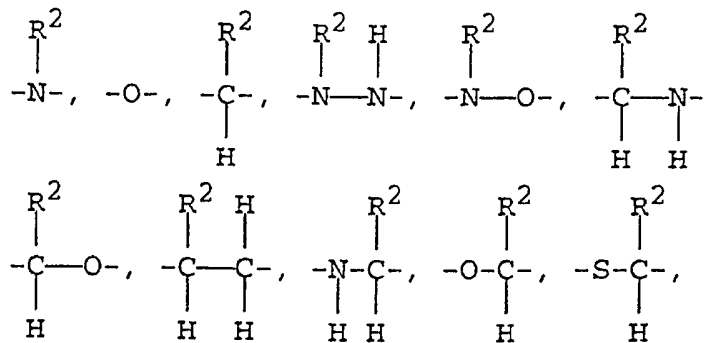
Q představuje skupinu obecného vzorce



X představuje skupinu -D-E-F a  
Y představuje skupinu -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo vodík; nebo

X představuje skupinu -OR<sup>4</sup>, -NHR<sup>3</sup> nebo vodík; a  
Y představuje skupinu -D-E-F;

D představuje skupinu obecného vzorce



nebo chybí;

E představuje skupinu obecného vzorce



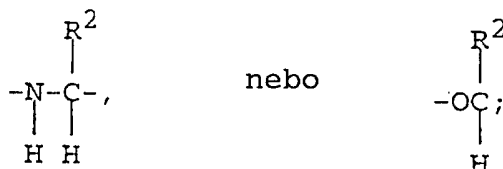
F představuje skupinu obecného vzorce



příčemž, když E představuje skupinu vzorce



potom D nepředstavuje skupinu vzorce



$\text{R}^1$  představuje vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperazinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-piperazinyl}$  ( $\text{N}_4\text{-alkyl}$ ) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyrrolidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-pyridinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-imidazolyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-imidazolyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-morfolino}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-thiomorfolino}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-hexahydroazepin}$  nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  a  $-\text{N(A)-B}$ , kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperazinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-}$

-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyridyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl,

E<sup>1</sup>, E<sup>2</sup> a E<sup>3</sup> představuje každý nezávisle halogen, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, nitroskupinu, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, acyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, NH<sub>2</sub>, -NH-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, -N(alkyl)<sub>2</sub> s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -NH(cykloalkyl) se 3 až 8 atomy uhlíku, -N(cykloalkyl)<sub>2</sub> s 3 až 8 atomy uhlíku v každé z cykloalkylových částí, hydroxymethylskupinu, acylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, azidoskupinu, thioalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfinylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, sulfonylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, thio-cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfinylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, sulfonylcykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, merkaptoskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkoxykarbonylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkoxylové části, alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu se 4 až 8 atomy uhlíku nebo alkinylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku;

R<sup>5</sup> představuje vodík, halogen, perfluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperazinyl(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 ato-

my uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n-N$ -pyrrolidinyl,  $-(CH_2)_n$ -pyridinyl,  $-(CH_2)_n-N$ -imidazolyl,  $-(CH_2)_n-N$ -morfolino,  $-(CH_2)_n-N$ -thiomorfolino,  $-C(H)=CH_2$ ,  $-CH=CH$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n-N$ -hexahydroazepin,  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH$ (alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n-N$ -(alkyl) $_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího ze  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  a monocyklické heteroarylskupiny, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituován skupinou  $-OH$ ,  $-NH_2$  nebo  $-NAB$ , kde A a B mají výše uvedený význam;

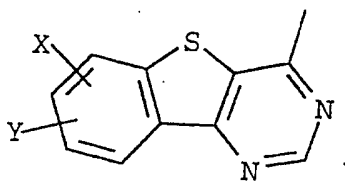
$R^6$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

n představuje číslo 1 až 4; a

p představuje číslo 0 nebo 1;

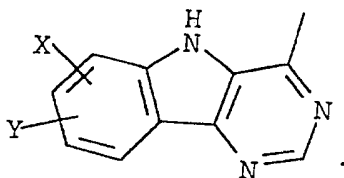
a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a prolečiva.

31. Sloučeniny podle nároku 30 obecného vzorce III, kde Q představuje skupinu obecného vzorce



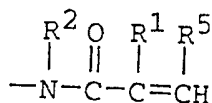
a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

32. Sloučeniny podle nároku 30 obecného vzorce III, kde Q představuje skupinu obecného vzorce



a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

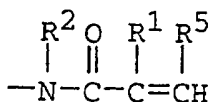
33. Sloučeniny podle nároku 31 obecného vzorce III, kde X představuje skupinu obecného vzorce



a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

34. Sloučeniny podle nároku 30 obecného vzorce III, E<sup>1</sup> a E<sup>2</sup> představují vodíky a E<sup>3</sup> představuje brom, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

35. Sloučeniny podle nároku 32 obecného vzorce III, kde X představuje skupinu obecného vzorce



a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

36. Farmaceuticky vhodná kompozice, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle  
nároku 1.

37. Farmaceuticky vhodná kompozice, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle  
nároku 18.

38. Farmaceuticky vhodná kompozice, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle  
nároku 30.

39. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití při  
léčení rakoviny.

40. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití při  
léčení nebo prevenci restenosy.

41. Sloučeniny podle nároku 18 pro použití při  
léčení rakoviny.

42. Sloučeniny podle nároku 18 pro použití při  
léčení nebo prevenci restenosy.

43. Sloučeniny podle nároku 30 pro použití při  
léčení rakoviny.

44. Sloučeniny podle nároku 30 pro použití při  
léčení nebo prevenci restenosy.

45. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití při  
in vivo ireversibilní inhibici tyrosin kinas.

46. Sloučeniny podle nároku 18 pro použití při  
in vivo ireversibilní inhibici tyrosin kinas.

47. Sloučeniny podle nároku 30 pro použití při in vivo ireversibilní inhibici tyrosin kinas.

48. Sloučeniny:

- N-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-yl]akrylamid;  
 3-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-ylkarbamoyl]akrylová kyselina;  
 ethylester 3-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-ylkarbamoyl]akrylové kyseliny;  
 [4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-yl]amid but-2-enové kyseliny;  
 N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin]-6-yl]akrylamid;  
 N-[4-(3-methylfenylamino)chinazolin-7-yl]akrylamid;  
 N-[4-(3-chlorfenylamino)chinazolin-7-yl]akrylamid;  
 N-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-yl]methakrylamid;  
 N-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-yl]ethenylsulfonamid;  
 N-[4-[(3-chlorfenyl)amino]chinazolin-6-yl]akrylamid;  
 N-[4-[(3-methylfenyl)amino]chinazolin-6-yl]akrylamid;  
 N-[4-[(3-(trifluormethyl)fenyl)amino]chinazolin-6-yl]-akrylamid;  
 N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]methakrylamid;  
 N-[4-[(3-bromfenylamino)chinazolin-7-yl]ethenylsulfonamid;  
 N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E-but-2-enamid;  
 N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-4,4,4-trifluor-E-but-2-enamid;  
 N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]propinamid;  
 N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]but-2-inamid;

- N-[4-[(3-bromfenylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-akrylamid;
- N-[4-[(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-akrylamid;
- N-[4-[(3-methylfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-akrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-N-methylakrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-methakrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-ethenylsulfonamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)benzo[b]thieno[3,2-d]pyrimidin-8-yl]akrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)benzo[b]thieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl]akrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)benzo[b]thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl]akrylamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]buta-2,3-dienamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-oxopent-2-enamid;
- N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-ethoxy-4-oxobut-2-enamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]penta-2,4-dienamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-E-but-2-enamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]cinnamid;

N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-E,3-  
-chlorakrylamid;

N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]propin-  
amid;

(Z)-3-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]akrylo-  
vá kyselina a

4-[(3-bromfenyl)amino]-6-(ethensulfonyl)pyrido[3,4-d]-  
pyrimidin.

49. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití při  
léčení psoriasis.

50. Sloučeniny podle nároku 18 pro použití při  
léčení psoriasis.

51. Sloučeniny podle nároku 30 pro použití při  
léčení psoriasis.

52. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití při  
léčení atherosklerosy.

53. Sloučeniny podle nároku 18 pro použití při  
léčení atherosklerosy.

54. Sloučeniny podle nároku 30 pro použití při  
léčení atherosklerosy.

55. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití při  
léčení endometriosisy.

56. Sloučeniny podle nároku 18 pro použití při  
léčení endometriosisy.

57. Sloučeniny podle nároku 30 pro použití při  
léčení endometriosisy.

58. Sloučeniny:

- 1-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]pyrrol-2,5-dion;
- 1-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]prop-2-en-1-on;
- 4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylester akrylové kyseliny;
- methyl-N-[4-(3-bromfenyl)amino]-P-ethenylpyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]fosfonamidát;
- 4-(3-bromfenylamino)chinazolin-7-ylester akrylové kyseliny;
- 1-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]but-3-en-2-on;
- 4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)-7-methoxychinazolin-6-ylester akrylové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid penta-2,3-dienové kyseliny;
- [4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid propa-1,2-dien-1-sulfonové kyseliny;
- methyl-N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-6-chinazoliny]l]-P-(1,2-propadienyl)fosfonamidát;
- N-[1-(3-bromfenylamino)-9H-2,4,9-triazafluoren-7-yl]akrylamid;
- N-[4-(3-bromfenylamino)-9H-1,3,9-triazafluoren-6-yl]akrylamid;
- N-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]akrylamid;
- N-(4-fenylmethylaminochinazolin-6-yl)akrylamid;
- (S)-N-[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]akrylamid;
- (R)-N-[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]akrylamid;

N-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]akrylamid;

N-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-N-methylakrylamid;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-(6-ethensulfinylpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin; a

(3-bromfenyl)-(6-ethensulfinylpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-amin.

59. Sloučenina podle nároku 18 obecného vzorce II, kde E<sup>1</sup> představuje atom vodíku, E<sup>2</sup> představuje atom fluoru a E<sup>3</sup> představuje atom chloru, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

60. Sloučeniny podle nároku 59 obecného vzorce II, kde fluor je umístěn v poloze 4 a chlor je umístěn v poloze 3 fenylového kruhu, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

61. Sloučeniny podle nároku 30 obecného vzorce III, kde E<sup>1</sup> představuje atom vodíku, E<sup>2</sup> představuje atom fluoru a E<sup>3</sup> představuje atom chloru, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

62. Sloučeniny podle nároku 61 obecného vzorce III, kde fluor je umístěn v poloze 4 a chlor je umístěn v poloze 3 fenylového kruhu, a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

63. Sloučeniny:

N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)akrylamid;



N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-N-(3-morfolin-4-ylpropyl)akrylamid;

N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-7-yl]-N-[3-morfolino-propyl]akrylamid;

N-[4-(3-bromfenylamino)-6-(3-morfolin-4-ylpropylamino)-chinazolin-7-yl]akrylamid;

N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-(4-morfolino)propoxy]chinazolin-6-yl]akrylamid;

N-[4-[(3-methylfenyl)amino]-7-[3-(4-morfolino)propoxy]-chinazolin-6-yl]akrylamid;

N-[4-[(3-methylfenyl)amino]-7-[3-(4,N-methyl-1,N-piperazino)propoxy]chinazolin-6-yl]akrylamid;

N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-(4,N-methyl-1,N-piperazino)propoxy]chinazolin-6-yl]akrylamid;

N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-(1,N-imidazyl)propoxy]-chinazolin-6-yl]akrylamid;

N-[4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[4-(N,N-dimethylamino)butoxy]-chinazolin-6-yl]akrylamid;

N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-N-[3-morfolino-propyl]akrylamid;

N-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-N-(2-(N,N-dimethylamino)ethyl)akrylamid;

tristrifluoracetát N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-(3-(N,N-dimethylamino)propoxy-4-oxobut-2-enamidu a

N-[4-[(3-bromfenyl)amino]chinazolin-6-yl]-E,4-(3-(N,N-dimethylamino)propylamino-4-oxobut-2-enamid.

#### 64. Sloučeniny

N-[4-(3-bromfenylamino)-7-(3-morfolin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl]akrylamid;



- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid  
(3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid (3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid (3-imidazol-1-ylpropyl)amid but-2-endiové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 4,4-difluor-8-morfolin-4-ylokt-2-enové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 8-dimethylamino-4,4-difluorokt-2-enové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 6-morfolin-4-ylhex-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 7-dimethylaminohept-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 7-morfolin-4-ylhept-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 5-dimethylaminopent-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 5-morfolin-4-ylpent-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 5-imidazol-1-ylpent-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]-  
amid 5-(4-methylpiperazin-1-ylpent-2-inové kyseliny;



2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylester 4-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

2-(imidazol-1-yl)ethylester 4-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid) 5-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid) 5-[(3-diethylaminopropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 4-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid) 5-([3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amid) pent-2-endiové kyseliny;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-(6-[2-(3-dimethylaminopropoxy)ethensulfonyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-(6-{2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)butylamino]ethensulfonyl}pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin;

2-morfolin-4-ylethylester 3-[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]akrylové kyseliny;

(4-imidazol-1-ylbutyl)amid [4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid but-2-endiové kyseliny;

3-diethylaminopropylester 4-[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

5-([2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amid) 1-([4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid) pent-2-endiové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;



[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-imidazol-1-ylhept-2-inové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid (3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid (3-imidazol-1-ylpropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 4,4-difluor-8-morfolin-4-ylokt-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 8-dimethylamino-4,4-difluorokt-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny;

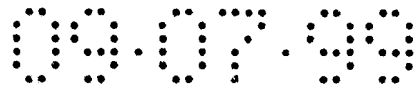
[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 6-morfolin-4-ylhex-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 7-dimethylaminohept-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 7-morfolin-4-ylhept-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 5-dimethylaminopent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 5-morfolin-4-ylpent-2-inové kyseliny;



[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 5-imidazol-1-ylpent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 5-(4-methylpiperazin-1-yl)pent-2-inové kyseliny;

2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

2-imidazol-1-ylethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-{[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid} 5-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

1-{[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid} 5-[(3-diethylaminopropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-{[4-(3-bromfenylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid} 5-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amid] pent-2-endiové kyseliny;

(3-bromfenyl)-(6-[2-(3-dimethylaminopropoxy)ethensulfonyl]-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin;

(3-bromfenyl)-(6-{2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)butylamino]-ethensulfonyl}pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amin;

(3-bromfenyl)-[6-(5-morfolin-4-ylpent-1-en-1-sulfonyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]amin;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid (3-dimethylaminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid (3-imidazol-1-ylpropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-8-morfolin-4-ylokt-2-enové kyseliny;



- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 8-dimethylamino-4,4-difluorokt-2-enové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-morfolin-4-ylhex-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylaminohept-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-morfolin-4-ylhept-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-dimethylaminopent-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-morfolin-4-ylpent-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-imidazol-1-ylpent-2-inové kyseliny;
- [4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-(4-methylpiperazin-1-yl)pent-2-inové kyseliny;
- 1-{{[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid} 5-[(3-morfolin-4-ylpropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;
- 1-{{[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid} 5-[(3-diethylaminopropyl)amid] pent-2-endiové kyseliny;
- 2-morfolin-4-ylethylester 4-[4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-chlor-4-fluorfenylamino)chinazolin-6-yl]amid)  
5-([3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amid) pent-2-endiové  
kyseliny;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-{6-[2-(3-dimethylaminopropoxy)-  
ethensulfonyl]chinazolin-4-yl}amin;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-(6-{2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-  
butylamino]ethensulfonyl}chinazolin-4-yl)amin;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid (3-dimethyl-  
aminopropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid (3-imidazol-1-  
-ylpropyl)amid but-2-endiové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-8-  
-morfolin-4-ylokt-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 8-dimethylamino-  
-4,4-difluorokt-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylamino-  
-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-  
-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-dimethylamino-  
hex-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 6-morfolin-4-yl-  
hex-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-dimethylamino-  
hept-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 7-morfolin-4-yl-  
hept-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-dimethylamino-  
pent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-morfolin-4-yl-pent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-imidazol-1-yl-pent-2-inové kyseliny;

[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid 5-(4-methylpiperazin-1-yl)pent-2-inové kyseliny;

2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

2-imidazol-1-ylethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid) 5-((3-morfolin-4-ylpropyl)amid) pent-2-endiové kyseliny;

1-([4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid) 5-((3-diethylaminopropyl)amid) pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 4-[4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

1-([4-(3-bromfenylamino)chinazolin-6-yl]amid) 5-([3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amid) pent-2-endiové kyseliny;

2-morfolin-4-ylethylester 3-[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]akrylové kyseliny;

(4-imidazol-1-ylbutyl)amid [4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid but-2-endiové kyseliny;

3-diethylaminopropylester 4-[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-ylkarbamoyl]but-3-enové kyseliny;

5-([2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amid) 1-([4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid) pent-2-endiové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid 4,4-difluor-7-morfolin-4-ylhept-2-enové kyseliny;

[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid  
7-dimethylamino-4,4-difluorhept-2-enové kyseliny;

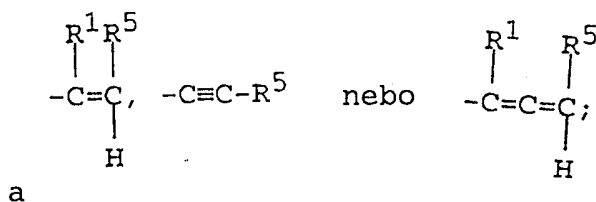
[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid  
7-imidazol-1-ylhept-2-inové kyseliny;

(3-chlor-4-fluorfenyl)-[6-(5-morfolin-4-ylpent-1-en-1-  
sulfonyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]amin a

[4-(1-fenylethylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-6-yl]amid  
6-dimethylaminohex-2-inové kyseliny.

65. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I,  
kde

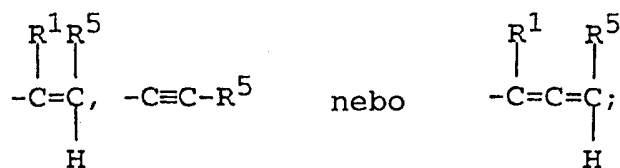
X představuje skupinu -D-E-F a F představuje skupinu  
obecného vzorce



R<sup>5</sup> představuje 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy  
uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyll, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperazinyll,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperazinyll(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy  
uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyll,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinyll, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazoyll, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
-N-morfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-thiomorfolino, -CH=CH-  
-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-hexahydroazepin, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH(alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové  
části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-(alkyl)<sub>2</sub> s 1 až 6 atomy uhlíku  
v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6  
atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonyl-

skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku v 1,1-difluoralkylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku, skupině -CH=CH-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupině -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykarbonylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a N-alkylkarbamoylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, je substituován skupinou -OH, -NH<sub>2</sub> nebo -NAB, kde A a B mají výše uvedený význam; nebo

Y představuje skupinu -D-E-F a F představuje skupinu obecného vzorce



a

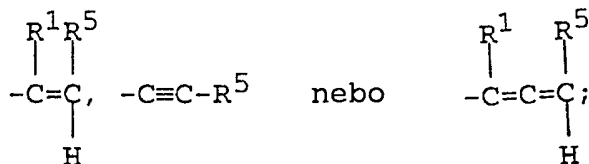
R<sup>5</sup> představuje 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperazinyl(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-morfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-thiomorfolino, -CH=CH-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-hexahydroazepin, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH(alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-(alkyl)<sub>2</sub> s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku v 1,1-difluoralkylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku, skupině -CH=CH-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupině -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykarbonylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a N-alkylkarbamoylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, je substituován skupinou -OH, -NH<sub>2</sub> nebo -NAB, kde A a B mají výše uvedený význam.

a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a prolečiva.

66. Sloučeniny podle nároku 18 obecného vzorce II, kde

X představuje skupinu -D-E-F a F představuje skupinu obecného vzorce

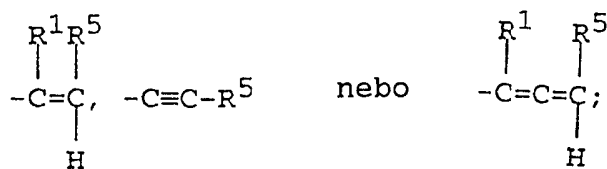


a

R<sup>5</sup> představuje 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperazinyl(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-morfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-thiomorfolino, -CH=CH-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

$-(CH_2)_n-N$ -hexahydroazepin,  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  
 $-(CH_2)_n-NH$ (alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n-N$ -(alkyl) $_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku v 1,1-difluoralkylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku, skupině  $-CH=CH$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupině -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykarbonylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a N-alkylkarbamoylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, je substituován skupinou  $-OH$ ,  $-NH_2$  nebo  $-NAB$ , kde A a B mají výše uvedený význam; nebo

Y představuje skupinu -D-E-F a F představuje skupinu obecného vzorce



a

$R^5$  představuje 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu  $-(CH_2)_n-N$ -piperidinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -piperazinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -piperazinylnyl( $N_4$ -alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n-N$ -pyrrolidinylnyl,  $-(CH_2)_n$ -pyridinylnyl,  $-(CH_2)_n-N$ -imidazoylnyl,  $-(CH_2)_n-N$ -morfolino,  $-(CH_2)_n-N$ -thiomorfolino,  $-CH=CH$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

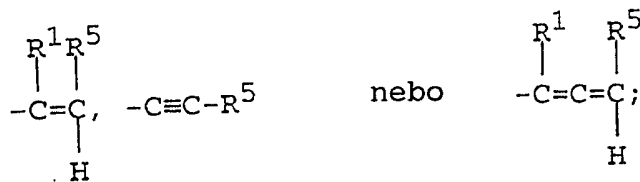
$-(CH_2)_n-N$ -hexahydroazepin,  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  
 $-(CH_2)_n-NH$ (alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n-N-(alkyl)_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy uhlíku v 1,1-difluoralkylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku, skupině  $-CH=CH-alkyl$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupině -1-oxoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykarbonylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a N-alkylkarbamoylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, je substituován skupinou  $-OH$ ,  $-NH_2$  nebo  $-NAB$ , kde A a B mají výše uvedený význam.

a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

67. Sloučeniny podle nároku 30 obecného vzorce III,

kde

X představuje skupinu -D-E-F a F představuje skupinu obecného vzorce

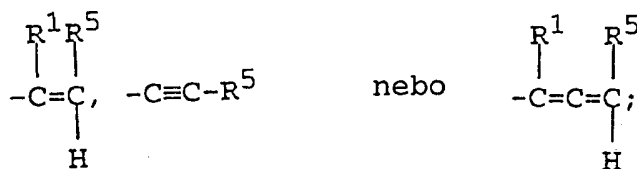


a

$R^5$  představuje 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu

$-(CH_2)_n-N$ -piperidinyl,  $-(CH_2)_n$ -piperazinyl,  
 $-(CH_2)_n$ -piperazinyl( $N_4$ -alkyl) s 1 až 6 atomy  
 uhlíku v alkylové části,  $-(CH_2)_n-N$ -pyrrolidinyl,  
 $-(CH_2)_n$ -pyridinyl,  $-(CH_2)_n-N$ -imidazolyl,  $-(CH_2)_n$ -  
 $N$ -morfolino,  $-(CH_2)_n-N$ -thiomorfolino,  $-CH=CH-$   
 $alkyl$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  
 $-(CH_2)_n-N$ -hexahydroazepin,  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  
 $-(CH_2)_n-NH(alkyl)$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové  
 části,  $-(CH_2)_n-N-(alkyl)_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku  
 v každé z alkylových částí,  $-1-oxoalkyl$  s 1 až 6  
 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonyl-  
 skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  
 $N$ -alkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku  
 v alkylové části, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy  
 uhlíku v 1,1-difluoralkylskupině s 1 až 6 atomy  
 uhlíku, alkylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku, skupině  
 $-CH=CH-alkyl$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové  
 části, skupině  $-1-oxoalkyl$  s 1 až 6 atomy uhlíku,  
 alkyloxykarbonylskupině s 1 až 6 atomy uhlíku  
 v alkylové části a  $N$ -alkylkarbamoylskupině s 1 až  
 6 atomy uhlíku v alkylové části, je substituován  
 skupinou  $-OH$ ,  $-NH_2$  nebo  $-NAB$ , kde A a B mají výše  
 uvedený význam; nebo

Y představuje skupinu  $-D-E-F$  a F představuje skupinu obecného vzorce



a

$R^5$  představuje 1,1-difluoralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu

$-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperidinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-piperazinyl}$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_n\text{-piperazinyl}(\text{N}_4\text{-alkyl})$  s 1 až 6 atomy  
 uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-pyrrolidinyl}$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_n\text{-pyridinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-imidazolyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-morfolino}$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-thiomorfolino}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH-alkyl}$  s 1 až 6 atomy  
 uhlíku v alkylové části,  
 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-hexahydroazepin}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH(alkyl)}$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové  
 části,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-(alkyl)}_2$  s 1 až 6 atomy uhlíku  
 v každé z alkylových částí,  $-1\text{-oxoalkyl}$  s 1 až 6  
 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkyloxykarbonyl-  
 skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  
 $\text{N-alkylkarbamoylskupinu}$  s 1 až 6 atomy uhlíku  
 v alkylové části, a každý z alkylů s 1 až 6 atomy  
 uhlíku v  $1,1\text{-difluoralkylskupině}$  s 1 až 6 atomy  
 uhlíku,  $\text{alkylskupině}$  s 1 až 6 atomy uhlíku, skupině  
 $-\text{CH}=\text{CH-alkyl}$  s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové  
 části, skupině  $-1\text{-oxoalkyl}$  s 1 až 6 atomy uhlíku,  
 $\text{alkyloxykarbonylskupině}$  s 1 až 6 atomy uhlíku  
 v alkylové části a  $\text{N-alkylkarbamoylskupině}$  s 1 až  
 6 atomy uhlíku v alkylové části, je substituován  
 skupinou  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  nebo  $-\text{NAB}$ , kde A a B mají výše  
 uvedený význam.

a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a prolé-  
čiva.

68. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I,

kde

X představuje skupinu  $-\text{D-E-F}$  a

Y představuje skupinu  $-\text{SR}^4$ ,  $-\text{OR}^4$  nebo  $-\text{NHR}^3$ ; a

$\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  představuje každý nezávisle skupinu  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperidinyl}$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-piperazinyl}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}_1\text{-piperazinyl-}$

(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-morfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-thiomorfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-hexahydroazepin nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z -OH, -NH<sub>2</sub> a -N(A)-B, kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyridyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl; nebo

Y představuje skupinu -D-E-F a

X představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup> nebo -NHR<sup>3</sup>; a

R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> představuje každý nezávisle skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-morfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-thiomorfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-hexahydroazepin nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z -OH, -NH<sub>2</sub> a -N(A)-B, kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyridyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl;

a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.

69. Sloučeniny podle nároku 18 obecného vzorce II, kde

X představuje skupinu -D-E-F a

Y představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup> nebo -NHR<sup>3</sup>; a

R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> představuje každý nezávisle skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-morfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-thiomorfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-hexahydroazepin nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z -OH, -NH<sub>2</sub> a -N(A)-B, kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl; nebo

Y představuje skupinu -D-E-F a

X představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup> nebo -NHR<sup>3</sup>; a

R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> představuje každý nezávisle skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-morfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-thiomorfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-hexahydro-

azepin nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z -OH, -NH<sub>2</sub> a -N(A)-B, kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyridyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl;

a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a prolečiva.

70. Sloučeniny podle nároku 30 obecného vzorce III, kde

X představuje skupinu -D-E-F a

Y představuje skupinu -SR<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup> nebo -NHR<sup>3</sup>; a

R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> představuje každý nezávisle skupinu -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-imidazolyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-morfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-thiomorfolino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-hexahydroazepin nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z -OH, -NH<sub>2</sub> a -N(A)-B, kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-piperazinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-pyrrolidinyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

-N-pyridyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-imidazolyl nebo  $-(\text{CH}_2)_n$ -imidazolyl; nebo

Y představuje skupinu -D-E-F a

X představuje skupinu  $-\text{SR}^4$ ,  $-\text{OR}^4$  nebo  $-\text{NHR}^3$ ; a

$\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  představuje každý nezávisle skupinu  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperazinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-pyrrolidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -pyridinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-imidazolyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -imidazolyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-morfolino,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-thiomorfolino,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-hexahydroazepin nebo substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jejíž substituenty jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z -OH, -NH<sub>2</sub> a -N(A)-B, kde A a B představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_n$ -OH,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-piperazinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N<sub>1</sub>-piperazinyl-(N<sub>4</sub>-alkyl) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-pyrrolidinyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-pyridyl,  $-(\text{CH}_2)_n$ -N-imidazolyl nebo  $-(\text{CH}_2)_n$ -imidazolyl;

a jejich farmaceuticky vhodné soli, estery, amidy a proléčiva.