

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-1155**
(22) Přihlášeno: **30.03.2000**
(30) Právo přednosti: **31.03.1999** US 1999/127072
(40) Zveřejněno: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)
(47) Uděleno: **11.06.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **23.07.2008**
(Věstník č. 30/2008)

(11) Číslo dokumentu:

299 426

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 239/95 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
US 5747498.

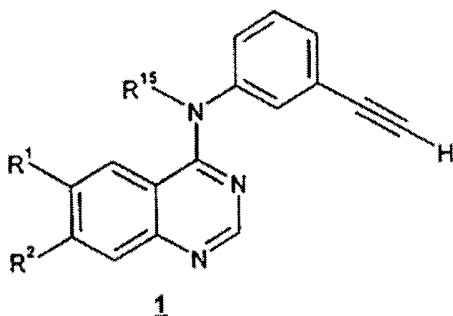
(73) Majitel patentu:
Pfizer Products Inc., Groton, CT, US
OSI Pharmaceuticals, Inc., Melville, NY, US

(72) Původce:
Lehner Richard Shelton, Ledyard, CT, US
Norris Timothy, Gales Ferry, CT, US
Santafianos Dinos Paul, Groton, CT, US

(74) Zástupce:
Čermák, Hořejš, Vrba, JUDr. Jan Matějka, Národní 32,
Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
**Způsob přípravy protirakovinových sloučenin a
meziprodukty tohoto způsobu přípravy**

(57) Anotace:
Řešení se týká způsobů a meziproduktů přípravy sloučenin obecného vzorce 1 a jejích farmaceuticky přijatelných solí a solvátů a rovněž strukturálně příbuzných sloučenin, ve kterých mají R^1 , R^2 a R^{15} specifické významy. Tyto sloučeniny jsou použitelné při léčení hyperproliferálních chorob, například rakoviny, u savců.



CZ 299426 B6

Způsob přípravy protirakovinových sloučenin a meziprodukty tohoto způsobu přípravy

Oblast techniky

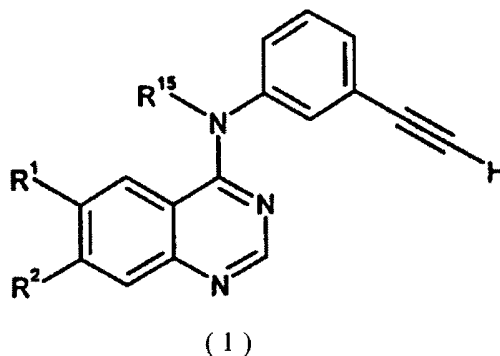
Vynález se týká způsobu přípravy sloučenin, které lze použít při léčení hyperproliferálních chorob, například rakoviny, u savců.

Dosavadní stav techniky

Patent US 5 747 498, který byl vydán 5. května 1998 a je zde zabudován formou odkazů, se týká nové řady chinazolinových derivátů zahrnujících [6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin-4-yl]-(3-ethynylfenyl)amin-hydrochlorid, které představují inhibitory erbB rodiny onkogenních a protoonkogenních proteintyrosinkináz, například receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) a které tedy mohou být použity při léčení proliferálních chorob, například rakoviny u lidí. Patentová přihláška US s názvem „N-(3-ethynylphenylamino)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine Mesylate Anhydrate And Monohydrate“ podaná 29. dubna 1998, ve které jsou jako vynálezci označeni T. Norris, D. Santafianos, D. J. M. Allen, R. M. Shanker a J. W. Raggon (Attorney docket PC 10074) a která je zde uvedena formou odkazů, se týká N-(3-ethynylfenylamino)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin-mesylátu v bezvodé formě a ve formě hydrátu, které mají stejné využití při léčbě rakoviny jako výše uvedená hydrochloridová sůl. Vynález se týká způsobů přípravy protirakovinových sloučenin uváděných ve výše zmíněném patentu US a patentové přihlášce US a meziproduktů tohoto způsobu přípravy.

Podstata vynálezu

Vynález se týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce

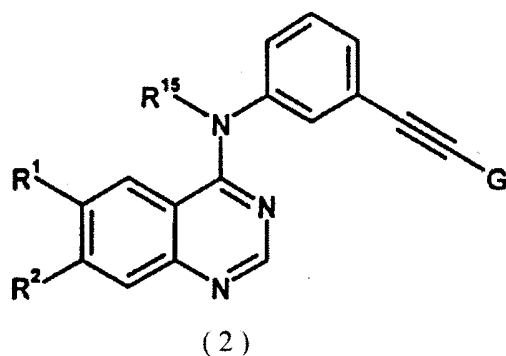


a farmaceuticky přijatelných solí a solvátů těchto sloučenin, ve kterých:

R^1 a R^2 se každý nezávisle zvolí z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, přičemž jak alkylová skupina tak alkoxy skupina jsou případně substituovány maximálně 2 substituenty nezávisle zvolenými z hydroxyskupiny a alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^{15} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}aryl)$, ve kterém q znamená celé číslo od 0 do 4;

který zahrnuje ošetření sloučeniny obecného vzorce 2



ve kterém R^{15} , R^1 a R^2 mají výše definované významy a G znamená blokační skupinu zvolenou z $-C(OH)R^3R^4$ a $-SiR^3R^4R^5$;

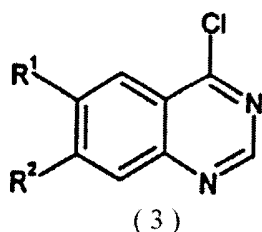
5 R^3 , R^4 a R^5 znamenají každý nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

bud' (a) alkalickým kovem nebo hydroxidem alkalického kovu v rozpouštědle obsahujícím alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku substituovanou hydroxyskupinou, pokud G znamená $-C(OH)R^3R^4$, nebo (b) tetra(C_1 - C_6 alkyl)amoniumfluoridovou sloučeninou v aprotickém rozpouštědle, pokud G znamená $-SiR^3R^4R^5$.

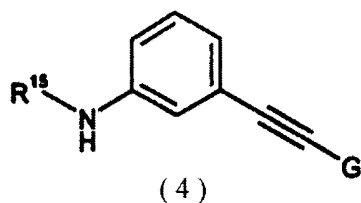
10 U výhodného provedení, kde G znamená $-C(OH)R^3R^4$ je rozpouštědlem sekundární alkohol, například 2-butanol nebo isopropanol a alkalický kov nebo hydroxid alkalického kovu se zvolí z hydroxidu sodného, hydroxidu lithného, hydroxidu cesného, hydroxidu vápenatého, hydroxidu hořečnatého a hydroxidu draselného, přičemž nejvýhodnějším je hydroxid sodný.

15 U dalšího výhodného provedení, kde G znamená $-SiR^3R^4R^5$, je tetra(C_1 - C_6 alkyl)amoniumfluoridovou sloučeninou tetra(n-butyl)amoniumfluorid a aprotické rozpouštědlo se zvolí z tetrahydrofuranu, diethyletheru, dimethoxyethanu, toluenu, dichloromethanu, chloroformu a směsí dvou nebo více těchto rozpouštědel, přičemž nejvýhodnější je tetrahydrofuran.

20 Vynález se rovněž týká přípravy sloučeniny obecného vzorce 2, který byl definován výše, přičemž tento způsob zahrnuje ošetření sloučeniny obecného vzorce 3



25 ve kterém R^1 a R^2 mají výše definovaný význam, sloučeninou obecného vzorce 4

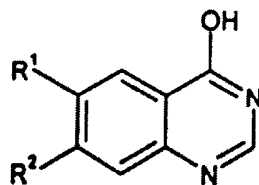


ve kterém mají G a R^{15} významy definované pro sloučeninu obecného vzorce 2.

30 U výhodného provedení výše popsaného způsobu se sloučenina obecného vzorce 3 ošetří sloučeninou obecného vzorce 4 v organickém rozpouštědle, jakým je například dimethylform-

amid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, acetonitril nebo směs dvou nebo více těchto rozpouštědel, přičemž výhodnějším rozpouštědlem je acetonitril.

- 5 Vynález se rovněž týká způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce 3, který byl definován výše, přičemž tento způsob zahrnuje ošetření sloučeniny obecného vzorce 5



(5)

thionylchloridem v bezvodém dichloromethanu.

- 10 U výhodných provedení každé z výše popsaných reakcí, R^1 a R^2 oba znamenají 2-methoxyethoxyskupinu a R^{15} znamená atom vodíku.

Výše uvedené sloučeniny obecného vzorce 1 jsou použitelné při léčení hyperproliferativních chorob, například rakoviny, u savců.

- 15 Vynález se rovněž týká meziproduktů obecného vzorce 2, které byly popsány výše, v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce 1.

- 20 Výraz „halogenoskupina“, jak je zde uveden, označuje, není-li stanoveno jinak, fluoroskupinu, chloroskupinu, bromoskupinu nebo jodoskupinu. Výhodnými halogenoskupinami jsou fluoroskupina, chloroskupina a bromoskupina.

- 25 Výraz „alkylová skupina“, jak je zde uveden, označuje, není-li stanoveno jinak, nasycené jednovazné uhlovodíkové radikály, které mají přímé, větvené nebo cyklické části nebo kombinaci těchto částí. Je zřejmé, že pro alkylovou skupinu, která má zahrnovat cyklické částic, je žádoucí, aby obsahovala alespoň 3 atomy uhlíku.

- Výraz „arylová skupina“, jak je zde uveden, označuje, není-li stanoveno jinak, organický radikál odvozený z aromatického uhlovodíku odstraněním jednoho atomu vodíku, například fenylový nebo naftylový radikál.

- 30 Výraz „4– až 10–členný heterocyklus“, jak je zde uveden, označuje, není-li stanoveno jinak, aromatické a nearomatické heterocyklické skupiny obsahující alespoň jeden heteroatom, který se zvolí z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku, přičemž každá heterocyklická skupina má ve svém heterocyklickém systému 4 až 10 atomů. Nearomatické heterocyklické skupiny zahrnují skupiny, které mají ve svém kruhovém systému pouze 4 atomy, ale aromatické heterocyklické skupiny musí mít ve svém kruhovém systému alespoň 5 atomů. Heterocyklické skupiny zahrnují kondenzované kruhové systémy s benzenovými jádry a kruhové systémy substituované jednou nebo více oxoskupinami. Příkladem 4–členné heterocyklické skupiny je azetidinylová skupina (odvozená z azetidinu). Příkladem 5–členné heterocyklické skupiny je thiazolylová skupina a příkladem 10–členné heterocyklické skupiny je chinolinylová skupina. Příklady nearomatických heterocyklických skupin zahrnují pyrrolidinyllovou skupinu, tetrahydrofuranyllovou skupinu, tetrahydrothienyllovou skupinu, tetrahydropyranyllovou skupinu, tetrahydrothiopyranyllovou skupinu, piperidinyllovou skupinu, morfolinyllovou skupinu, thiomorfolinyllovou skupinu, thioxanylovou skupinu, piperazinyllovou skupinu, azetidinylovou skupinu, oxetanylovou skupinu, thietanylovou skupinu, homopiperidinyllovou skupinu, oxepanylovou skupinu, thiepanylovou skupinu, oxazepinylovou skupinu, diazepinylovou skupinu, hiazepinylovou skupinu, 1,2,3,6-tetrahydropyridinylovou skupinu, 2-pyrrolidinylovou skupinu, 3-pyrrolinylovou skupinu, indolinylovou skupinu, 2H-pyranyllovou skupinu, 4H-pyranyllovou skupinu, dioxanylovou skupinu, 1,3-dioxalanylovou skupinu,

pyrazolinylovou skupinu, dithionylovou skupinu, dithiolanylovou skupinu, dihydropyra–nylovou skupinu, dihydrothienylovou skupinu, dihydrofura–nylovou skupinu, pyrazolidinylovou skupinu, imidazoli–nylovou skupinu, imidazolidinylovou skupinu, 3–azabicyklo[3.1.0]hexanylovou skupinu, 3–azabicyklo[4.1.0]heptanylovou skupinu, 3H–indolylovou skupinu a chinolizinylovou skupinu. Příklady aromatických heterocyklických skupin zahrnují pyridinylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, chinolinylovou skupinu, isochinolinylovou skupinu, indolylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, benzofuranylovou skupinu, cinnolinylovou skupinu, indazolylovou skupinu, indolizinylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, triazinylovou skupinu, isoindolylovou skupinu, pteridinylovou skupinu, purinylovou skupinu, oxadiazolylovou skupinu, thiadiazolylovou skupinu, furazanylovou skupinu, benzofurazanylovou skupinu, benzothiofenylovou skupinu, benzothiazolylovou skupinu, benzoxazolylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu, chinoxalinylovou skupinu, naftyridinylovou skupinu a furopyridinylovou skupinu. Tyto skupiny mohou být, kde je to možné, navázány přes uhlík nebo přes dusík. Například sloučeninou odvozenou z pyrrolu může být 1–pyrrolylová skupina (navázaná přes dusík) nebo 3–pyrrolylová skupina (navázaná přes uhlík).

Výraz „farmaceuticky přijatelná sůl (soli)“, jak je zde použit, označuje, není-li stanoveno jinak, soli kyselých nebo zásaditých skupin, které mohou být přítomny ve sloučeninách podle vynálezu. Sloučeniny připravené podle vynálezu, které mají bazickou povahu, jsou schopny tvořit široké spektrum solí s různými anorganickými a organickými kyselinami. Kyselinami, které lze použít pro přípravu farmaceuticky přijatelných kyselinových adičních solí těchto bazických sloučenin, jsou sloučeniny tvořící netoxické kyselinové adiční soli, tj. soli obsahující farmaceuticky přijatelné anionty, jakými jsou například hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, dusičnan, síran, hydrogensíran, fosforečnan, hydrogenfosforečnan, isonikotinát, acetát, laktát, salicylát, citrát, kyselý citrát, vinan, pantothenát, kyselý vinan, askorbát, sukcinát, maleát, gantisinát, fumarát, glukonát, glukuronát, glukarát, formiát, benzoát, glutamát, methansulfonát, ethansulfonát, benzensulfonát, p–toluensulfonát a pamoát, tj. 1,1'–methylen–bis–(2–hydroxy–3–naftoátové)soli. Sloučeniny připravené podle vynálezu, které zahrnují bazickou část, například aminoskupinu, mohou kromě výše uvedeného výčtu kyselin s různými aminokyselinami tvořit farmaceuticky přijatelné soli.

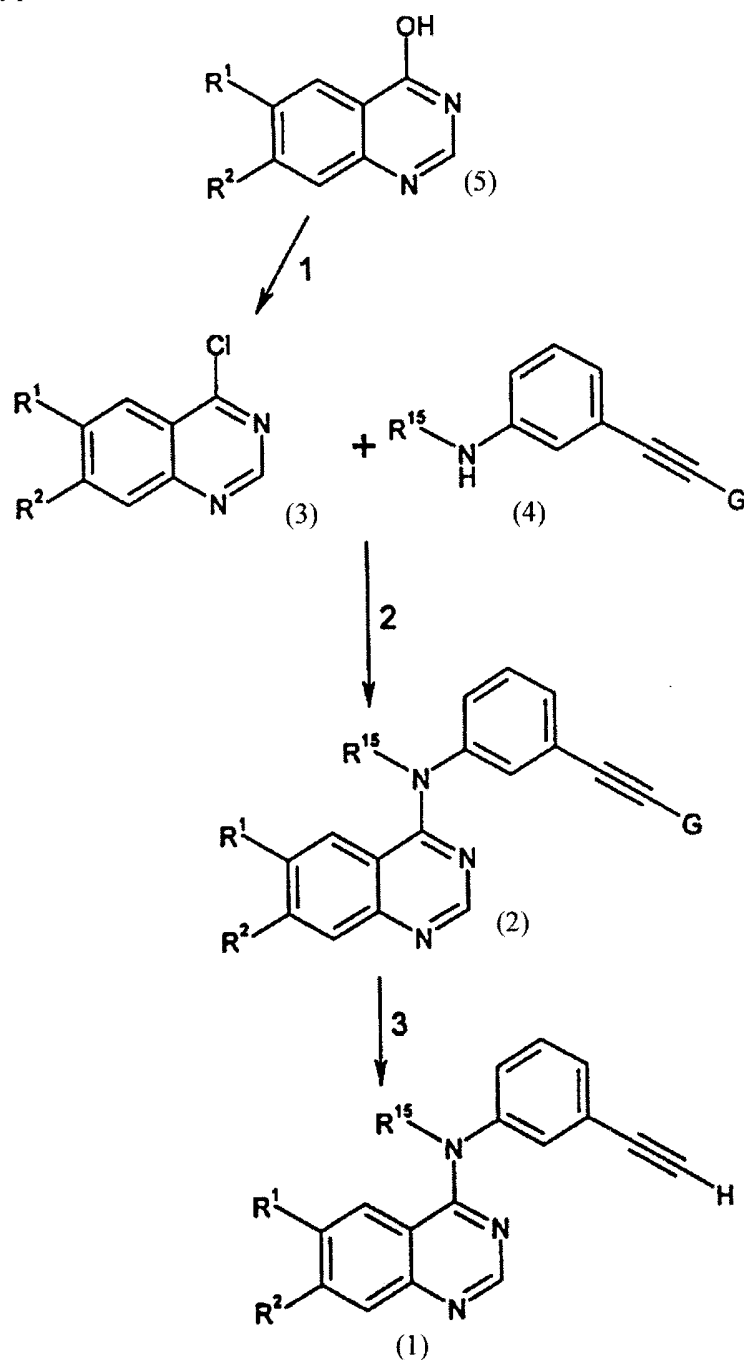
Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu, které mají kyselou povahu, jsou schopny tvořit bazické soli s různými farmakologicky přijatelnými kationty. Příklady těchto solí zahrnují soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin a zejména vápenaté, hořečnaté, sodné a draselné soli sloučenin podle vynálezu.

Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu mají asymetrické středy a existují tedy v různých enantiomerních a diastereomerních formách. Tento vynález se týká všech optických isomerů a stereoisomerů sloučenin připravených podle vynálezu a jejich směsí. Sloučeniny obecného vzorce 1 mohou rovněž existovat jako tautomery. Tento vynález se týká použití všech těchto tautomerů a jejich směsí.

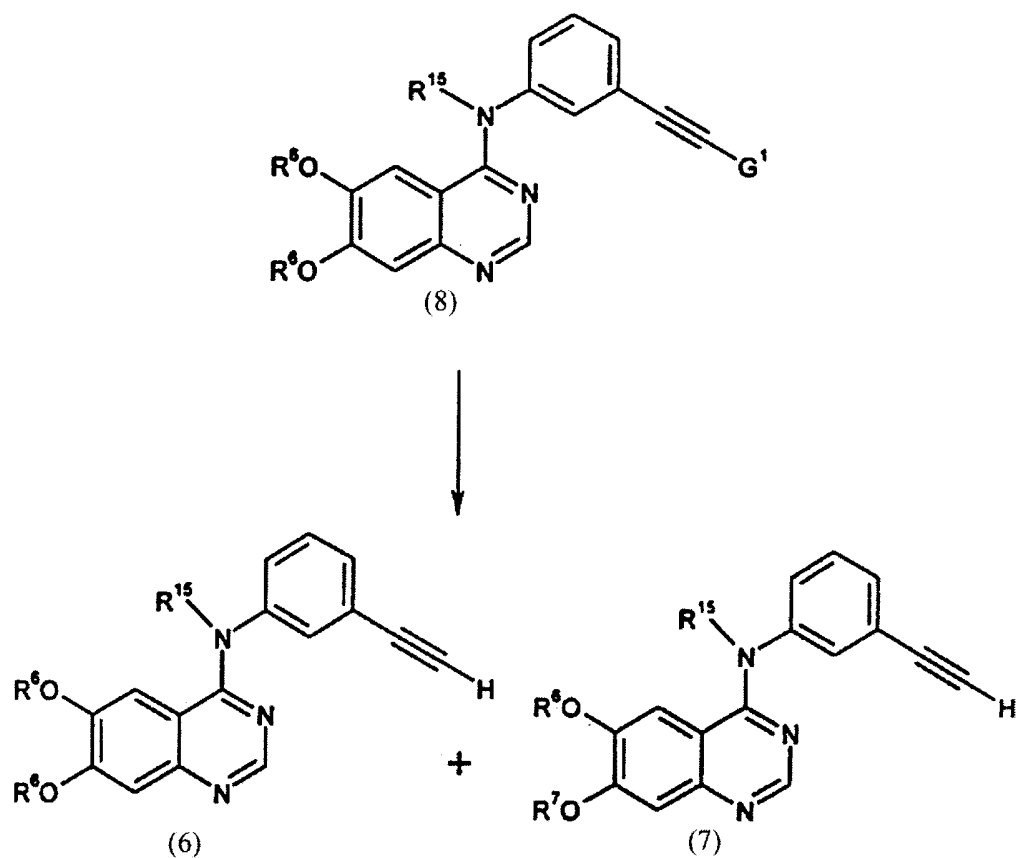
Předmět vynálezu rovněž zahrnuje isotopicky značené sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné soli, které jsou identické s již citovanými v souvislosti s obecným vzorcem 1, ale s tím, že se vezme v úvahu skutečnost, že je jeden nebo více atomů nahrazeno atomem, který má atomovou hmotnost nebo hmotnostní číslo odlišné od atomové hmotnosti nebo hmotnostního čísla, které má zpravidla přírodní forma. Příklady isotopů, které lze zabudovat do sloučenin, podle vynálezu, zahrnují isotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluoru a chloru, jakými jsou například ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F a ^{36}Cl . Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu, jejich prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin nebo zmíněných prekurzorů, které obsahují výše jmenované isotopy a/nebo další isotopy jiných atomů, spadají do rozsahu vynálezu. Určité isotopicky značené sloučeniny

- podle vynálezu, například sloučeniny, ve kterých jsou zabudovány radioaktivní isotopy, jakými jsou ^3H a ^{14}C , jsou použitelné při testování léčiv a/nebo distribuce v tkáňovém substrátu. Tritium, tj. ^3H , a isotope uhlíku ^{14}C jsou zvláště výhodné pro svou snadnou přípravu a detekovatelnost. Kromě toho substituce těžšími isotopy, například deuteriem, tj. ^2H , může nabídnout určité terapeutické výhody plynoucí z vyšší metabolické stability, například prodloužení poločasu rozkladu *in vivo*, nebo snížení dávkových požadavků, což může být za určitých okolností výhodné. Isotopicky značené sloučeniny obecného vzorce 1 podle vynálezu a jejich prekurzory lze zpravidla připravit, postupy popsány v reakčních schématech a/nebo příkladové části přihlášky vynálezu, nahrazením neisotopicky značeného reakčního činidla, snadno dostupným isotopicky značeným reakčním činidlem.

Reakční schéma 1

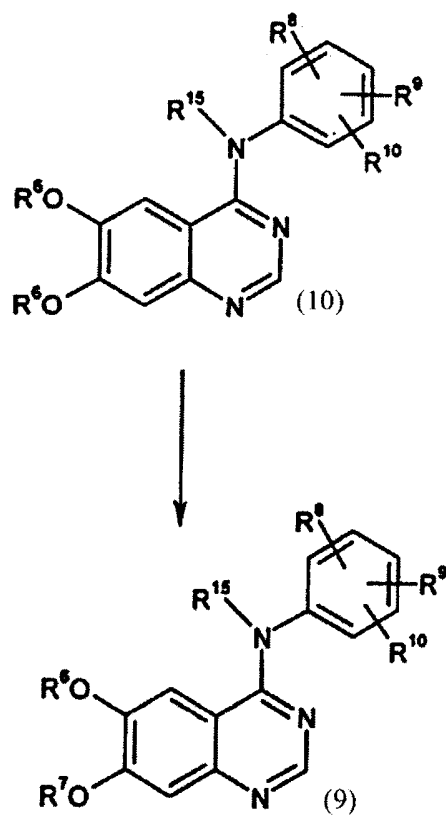


Reakční schéma 2



5

Reakční schéma 3



Způsoby podle vynálezu znázorňují reakční schémata 1 až 3. Všechny reakce uvedené v těchto reakčních schématech a popsané níže, nejsou-li specifikovány jiné podmínky, se provádějí za atmosférického tlaku a při pokojové teplotě (přibližně 20 až 25 °C). Rovněž substituenty R^1 až R^{10} , R^{15} , G a G^1 mají, není-li stanoveno jinak, výše definované významy.

5

Podle reakčního schématu 1 lze sloučeniny obecného vzorce 1 připravit ošetřením výchozí sloučeniny obecného vzorce 5, kterou lze připravit způsoby známými odborníkům v daném oboru, thionylchloridem v bezvodém dichloromethanu, při refluxní teplotě (přibližně 38 až 42 °C při atmosférickém tlaku), které poskytne sloučeninu obecného vzorce 3. Sloučeninu obecného vzorce 2 lze získat ošetřením sloučeniny obecného vzorce 3 sloučeninou obecného vzorce 4 v organickém rozpouštědle, například dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, acetonitril nebo směsi dvou nebo více těchto rozpouštědel, výhodně v acetonitrilu, při teplotě, která se pohybuje v rozmezí od 50 °C do refluxní teploty a výhodně při refluxní teplotě. Sloučeninu obecného vzorce 1 lze potom připravit ošetřením sloučeniny obecného vzorce 2 alkalickým kovem nebo hydroxidem alkalického kovu v rozpouštědle obsahujícím alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku substituovanou alespoň jednou hydroxyskupinou v případě, že G znamená $-C(OH)R^3R^4$, nebo tetraalkylamoniumfluoridovou sloučeninou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových zbytcích v přítomnosti aprotického rozpouštědla v případě, že G znamená $-SiR^3R^4R^5$. Pokud G znamená $-C(OH)R^3R^4$, potom je rozpouštědlem výhodně sekundární alkohol, například 2-butanol, nebo isopropanol a alkalický kov nebo hydroxid alkalického kovu se zvolí z hydroxidu sodného, hydroxidu lithného, hydroxidu cesného, hydroxidu vápenatého, hydroxidu hořečnatého a hydroxidu draselného, přičemž výhodně se použije hydroxid sodný a reakce se provádí při teplotě přibližně 100 až 150 °C. Pokud G znamená $-SiR^3R^4R^5$, potom je tetraalkylamoniumfluoridovou sloučeninou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových zbytcích výhodně tetra(n-butyl)-amoniumfluorid, aprotické rozpouštědlo lze zvolit z tetrahydrofuranu, diethyletheru, dimethoxymethanu, toluenu, dichloromethanu, chloroformu a směsi dvou nebo více těchto rozpouštědel, přičemž výhodným rozpouštědlem je tetrahydrofuran a reakce se výhodně provádí při teplotě, která se pohybuje v rozmezí od pokojové teploty do přibližně 70 °C. Protirakovinové sloučeniny obecného vzorce 1 lze převést níže popsaným způsobem na farmaceuticky přijatelné soli.

30

Podle reakčního schématu 2 lze protirakovinové sloučeniny obecného vzorce 6 a 7 připravit ošetřením meziprojektu 8 primárním nebo sekundárním alkoholem obecného vzorce R^7-OH , ve kterém R^7 má výše definovaný význam, v přítomnosti alkalického kovu nebo hydroxidu alkalického kovu, jakým je například hydroxid sodný, hydroxid lithný, hydroxid cesný, hydroxid vápenatý, hydroxid hořečnatý a hydroxid draselný, výhodně v přítomnosti hydroxidu sodného při teplotě, která se pohybuje přibližně od 100 do 150 °C. Použití sekundárního alkoholu obecného vzorce R^7-OH bude minimalizovat konverzi na asymetrický analog obecného vzorce 7, zatímco použití primárního alkoholu obecného vzorce R^7-OH zvýší relativní koncentraci asymetrického analogu obecného vzorce 7. V závislosti na tom, který analog je výhodným, může být výhodný sekundární nebo primární alkohol. Sloučeniny obecného vzorce 6 a 7 lze oddělit různými způsoby, které jsou odborníkům v daném oboru dobře známy, například chromatograficky. Sloučeniny obecného vzorce 6 a 7 lze níže popsaným způsobem převést na farmaceuticky přijatelné soli.

45

Podle reakčního schématu 3 lze sloučeniny obecného vzorce 9 připravit ošetřením sloučenin obecného vzorce 10 primárním nebo sekundárním alkoholem obecného vzorce R^7-OH způsobem popsaným v reakčním schématu 2. Protože cílem reakce popsané v reakčním schématu 3 je příprava asymetrického analogu, bude výhodné použití primárního alkoholu obecného vzorce R^7-OH . Sloučeniny obecného vzorce 9 lze převést níže popsaným způsobem na farmaceuticky přijatelné soli.

50

Některé výše popsané sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu mohou mít asymetrické atomy uhlíku. Sloučeniny, které mají na jednom nebo více středech směs isomerů, budou existovat jako diastereomerní směsi, z nichž lze jednotlivé diastereomery izolovat na základě jejich fyzikálně-chemických odlišností metodami, které jsou odborníkům v daném oboru známy,

například pomocí chromatografie nebo frakční krystalizace. Všechny tyto isomery včetně směsí diastereomerů spadají do rozsahu vynálezu.

Výše uvedené sloučeniny, které mají bazickou povahu, jsou schopny s různými anorganickými a organickými kyselinami tvořit celou řadu různých solí. Ačkoli tyto soli musí být farmaceuticky přijatelné, pro podání savcům v praxi je často žádoucí nejprve z reakční směsi izolovat sloučeninu podle vynálezu ve formě farmaceuticky nepřijatelné soli a tu jednoduše převést zpět pomocí alkalického reakčního činidla na volnou bazickou formu a tuto formu následně převést na farmaceuticky přijatelnou kyselinovou adiční sůl. Kyselinové adiční soli bazických sloučenin podle vynálezu se snadno připraví ošetřením bazické sloučeniny v podstatě ekvivalentním množstvím zvolené minerální nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědle nebo ve vhodném organickém rozpouštědle, například methanolu nebo ethanolu. Po opatrném odpaření rozpouštědla se snadno získá požadovaná pevná sůl. Požadovanou kyselinovou sůl lze rovněž vysrážet z roztoku volné báze v organickém rozpouštědle přidáním roztoku vhodné minerální nebo organické kyseliny.

Výše uvedené sloučeniny, které mají kyselý charakter, jsou schopné s různými farmakologicky přijatelnými kationty tvořit bazické soli. Příklady takových solí zahrnují soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin a zejména sodné a draselné soli. Všechny tyto soli se připraví běžnými technikami. Chemickými bázemi, které lze použít jako reakční činidla pro přípravu farmaceuticky přijatelných bazických solí podle vynálezu, jsou ty, které tvoří netoxické bazické soli s kyselými sloučeninami podle vynálezu. Tyto netoxické bazické soli zahrnují soli odvozené od farmakologicky přijatelných kationtů, jakými jsou kationt sodíku, draslíku, vápníku, hořčíku atd. Tyto soli lze snadno připravit ošetřením odpovídajících kyselých sloučenin vodným roztokem obsahujícím požadovaný alkoxid alkalického kovu nebo kovový hydroxid a následným odpařením výsledného roztoku do sucha, výhodně za sníženého tlaku. Alternativně lze tyto soli připravit smísením nižších alkanolových roztoků kyselých sloučenin s požadovaným alkoxidem alkalického kovu nebo kovového hydroxidu a následným odpařením výsledného roztoku dosucha. V obou případech se výhodně použijí stechiometrická množství reakčních činidel, čímž se zajistí kompletní průběh reakce a maximální výtěžky požadovaného finálního produktu.

Následující příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně stanoven přiloženými patentovými nároky.

35

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 3-[(trimethylsilyl)ethynyl]nitrobenzenu

Směs 1-bromo-3-nitrobenzenu (10,0 g, 49,45 mmol) a trimethylsilylacetylen (8,4 ml, 59,34 mmol) se ošetřila triethylaminem (33 ml) za vzniku malého množství bílé sraženiny. Výsledná směs se ošetřila dichlorobis(trifenyfosfon)palladiem II (7 mg, 0,01 mmol) a jodidem měďným (8,5 mg, 0,04 mmol), ohřála na 80 až 85 °C (teplota olejové lázně) a při této teplotě se udržovala 4 hodiny. Výsledná, jasně žlutá směs se nechala ochladit na pokojovou teplotu a pevná látka se odstranila filtrací pomocí triethylaminu (33 ml). Čirý, žlutý roztok se zahustil odpařováním a po sušení ve vakuu, které se provádělo přes noc při pokojové teplotě, poskytl titulózní produkt (11,11 g, 102% výtěžek) ve formě tmavě hnědého oleje. Plynová chromatografie/hmotová spektroskopie naznačily, že finální sloučenina má 100% čistotu m/e 219 (M+H)⁺.

50

Příklad 2

Příprava 3-[(trimethylsilyl)ethynyl]anilinu

Výše popsaným způsobem připravená směs nitrosloučeniny 3-[(trimethylsilyl)ethynyl]nitrobenzenu (0,86 g, 3,92 mmol) ve 2-propanolu (30 ml) se odplynila dusíkem a ošetřila 5 % platiny

na alumině (268 mg). Směs se 22 hodin protřepávala pod vodíkovou atmosférou (0,21 MPa) na protřepávacím přístroji Parr. Reakční směs se přefiltrovala přes nízký polštářek Celite (diatomová zemina) a po zahuštění odpařováním poskytla olej, který se sušil přes noc ve vakuu a poskytl produkt (692 mg, 93% výtěžek) ve formě žlutohnědého oleje.

δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 0,24 (9H, s), 3,56 (2H, bs), 6,62 (1H, ddd, $J = 1,0, 2,3 \text{ \& } 8,0$), 6,78 (1H, t, $J = 2,2$), 6,87 (1H, dt, $J = 7,7 \text{ \& } 1,2$), 7,07 (1H, t, $J = 7,8$); δ_C (75,5 MHz; $CDCl_3$), 93,4, 105,4, 115,6, 118,2, 122,4, 123,8, 129,2, 146,2; m/e 190 ($M+H$)⁺.

Příklad 3

Příprava monohydrochloridu 6,7-bis(2-methoxyethoxy)-N-[3-[(trimethylsilyl)ethynyl]fenyl]-4-chinazolinaminu

4-Chloro-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin (942 mg, 3,01 mmol) se ošetřil roztokem anilinu (645 mg, 3,41 mmol) ve 2-propanolu (14 ml) a 2,5 hodiny vařil pod zpětným chladičem. Směs se nechala ochladit na pokojovou teplotu a 1 hodinu se míchala. Pevná látka se shromáždila filtrací, propláchla 2-propanolem (5 ml) a po vysušení ve vakuu, které se provádělo přes noc, poskytla titulní produkt (1,33 g, 88% výtěžek) ve formě bílé, pevné látky.

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 0,21 (9H, s), 3,38 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,72 (2H, m), 3,77 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,53 (2H, s), 7,20 (1H, t, $J = 7,8$), 7,23 – 7,28 (2H, m), 7,75 (1H, d, $J = 7,8$), 7,88 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,42 (1H, s); m/e 466 ($M+H$)⁺.

Příklad 4

Příprava monohydrochloridu N-(3-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu

Výše popsaným způsobem připravená suspenze silylové sloučeniny monohydrochloridu 6,7-bis(2-methoxyethoxy)-N-[3-[(trimethylsilyl)ethynyl]fenyl]-4-chinazolinaminu (1,22 g, 2,43 mmol) v tetrahydrofuranu (6,1 ml) se ošetřila 1M roztokem tetra-n-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (2,6 ml, 2,55 mmol) a míchala 1 hodinu při pokojové teplotě. Roztok se ošetřil 2-propanolem (12,2 ml) a zahustil odpařováním. Olej ve 2-propanolu (20 ml) se ošetřil koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (0,2 ml) a poskytl sraženinu. Směs se 1 hodinu míchala při pokojové teplotě. Pevná látka se shromáždila filtrací, propláchla 2-propanolem (2 ml) a po vysušení ve vakuu poskytla titulní produkt (747 mg, 72% výtěžek) ve formě na zcela bílé, pevné látky (teplota tání 226 až 229 °C).

δ_H (300 MHz; d_6 -DMSO) 3,36 (6H, s), 3,77 – 3,80 (4H, m), 4,30 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,41 (1H, d, $J = 7,8$), 7,50 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 8,1$), 7,88 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,86 (1H, s), 11,48 (1H, bs); δ_C (100 MHz; d_6 -DMSO) 58,4, 58,5, 68,7, 69,2, 69,7, 67,0, 81,3, 83,0, 100,3, 105,2, 107,2, 121,9, 125,4, 127,6, 128,9, 129,2, 135,2, 137,7, 148,3, 149,2, 155,4, 158,0; m/e 394 ($M+H$)⁺.

Příklad 5

Příprava monohydrochloridu 4-[3-[[6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinyl]amino]fenyl]-2-methyl-3-butin-2-olu

4-Chloro-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin (15 g, 48 mmol), 4-(3-aminofenyl)-2-methyl-3-butin-2-ol (9,2 g, 52,8 mmol) a acetonitril (225 ml) se 5 hodin vařily pod zpětným chladičem. Směs se ochladila na 5 až 10 °C a jednu hodinu míchala. Pevná látka se shromáždila filtrací, propláchla acetonitrilem (15 ml) a po vysušení ve vakuu, které se provádělo přes noc, poskytla titulní produkt (23,4 g, 100% výtěžek) ve formě bílé, pevné látky.

δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 1,44 (6H, s), 3,31 – 3,32 (6H, m), 3,69 – 3,75 (4H, m), 4,24 – 4,30 (2H, m), 4,35 – 4,37 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,39 (2H, m), 7,72 – 7,74 (2H, m), 8,47 (1H, s), 8,79 (1H, s), 11,64 (1H, s); m/e 452 (M+H)⁺.

5

Příklad 6

Příprava 4-[3-[[6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinyl]amino]fenyl]-2-methyl-3-butin-2-olu

Výše popsaným způsobem připravený monohydrochlorid 4-[3-[[6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinyl]amino]fenyl]-2-methyl-3-butin-2-olu (19,0 g, 39,7 mmol), voda (95 ml) a ethylacetát (380 ml) se společně míchaly při pokojové teplotě za vzniku směsi. Hodnota pH směsi se nastavila pomocí 50% vodného roztoku hydroxidu sodného na 10 až 12 a směs se rozdělila do dvou vrstev. Organická vrstva se po separaci z vodné vrstvy zahustila za vakua do konečného objemu přibližně 190 ml. Po periodě granulace v ledové lázni se vytvořily krystaly titulního produktu, které po odfiltrování a vysušení poskytly 15,13 g produktu (86% výtěžek).

15

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,56 (6H, s), 3,35 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,7 – 3,71 (4H, m), 4,13 – 4,19 (4H, m), 7,0 (1H, m), 7,13 – 7,17 (2H, m), 7,3 (1H, m), 7,6 (2H, m), 8,55 (1H, s); m/e 452 (M+H)⁺.

20

Příklad 7

Příprava monohydrochloridu N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu

Výše popsaným způsobem připravený monohydrochlorid 4-[3-[[6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinyl]amino]fenyl]-2-methyl-3-butin-2-olu (32,34 g, 66,3 mmol), voda (300 ml) a 1-butanol (600 ml) se společně míchaly při pokojové teplotě za vzniku směsi. Hodnota pH směsi se nastavila pomocí 50% vodného roztoku hydroxidu sodného na 10 až 12 a směs se rozdělila do dvou vrstev. Organická vrstva se oddělila od vodné vrstvy a zahustila za atmosférického tlaku tak, že se z 1-butanolového roztoku azeotropním způsobem odstranila voda. Konečný objem 1-butanolového roztoku byl přibližně 300 ml. Bezvodý, pevný hydroxid sodný (0,13 g, 3,3 mmol) se přidal do azeotropním způsobem vysušeného 1-butanolového roztoku a výsledná směs se ohřála pod zpětným chladičem na 115 až 120 °C a při této teplotě se udržovala 24 hodin. 1-Butanol (150 ml) se odstranil destilací a koncentrovaná reakční směs se ochladila na 15 až 25 °C. Do ochlazeného koncentrátu se přidala koncentrovaná kyselina chloro-vodíková (6,1 ml) a 1-butanol (60 ml) a směs se přes noc granulovala při teplotě 20 až 25 °C a při této teplotě došlo ke krystalizaci. Krystaly titulního produktu se izolovaly filtrací a za vakua při 45 až 50 °C zbavily odpařováním 1-butanolu. Tímto způsobem se získalo 21,0 g titulního produktu (73,7% výtěžek) s 96,5% čistotou (HPLC).

40

Příklad 8

Příprava N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu, soli kyseliny methansulfonové

45

Výše popsaným způsobem připravený monohydrochlorid 4-[3-[[6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinyl]amino]fenyl]-2-methyl-3-butin-2-olu (32,34 g, 66,3 mmol), voda (300 ml) a 1-butanol (600 ml) se společně míchaly při pokojové teplotě za vzniku směsi. Hodnota pH směsi se nastavila pomocí 50% vodného roztoku hydroxidu sodného na 10 až 12 a směs se rozdělila do dvou vrstev. Organická vrstva se oddělila od vodné vrstvy a zahustila za atmosférického tlaku tak, že se z 1-butanolového roztoku azeotropním způsobem odstranila voda. Konečný objem 1-butanolového roztoku byl přibližně 300 ml. Bezvodý, pevný hydroxid sodný (0,13 g, 3,3 mmol) se přidal do azeotropním způsobem vysušeného 1-butanolového roztoku a výsledná směs se ohřála pod zpětným chladičem na 115 až 120 °C a při této teplotě se udržovala 24 hodin. Reakční směs se ochladila na 15 až 25 °C, do ochlazeného koncentrátu se přidala kyselina

55

methansulfonová (4,6 ml) a směs se přes noc granulovala při teplotě 20 až 25 °C a při této teplotě došlo ke krystalizaci. Krystaly titulního produktu se izolovaly filtrací, promyly 1-butanolem (25 ml) a za vakua při 45 až 50 °C zbavily odpařováním 1-butanolu. Tímto způsobem se získalo 29,16 g titulního produktu (90% výtěžek) s 96,7% čistotou (HPLC).

5

Příklad 9

Příprava monohydrochloridu N-(3-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu

- 10 Výše připravený 4-[3-[[6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinyl]amino]-fenyl]-2-methyl-3-butin-2-ol (20,0 g, 44,3 mmol), bezvodý, pevný hydroxid sodný (0,09 g, 2,2 mmol) a 2-butanol (400 ml) se smíchaly a pod zpětným chladičem ohřály na teplotu 100 až 102 °C, při které se udržovaly 36 hodin. Reakční směs se ochladila na 15 až 25 °C a do takto ochlazené směsi se přidala koncentrovaná kyselina chlorovodíková (4,1 ml). Výsledná směs se granulovala přes noc
- 15 při teplotě došlo ke krystalizaci. Krystaly titulního produktu se izolovaly filtrací, promyly 2-butanolem (25 ml), vysušily za vakua při 45 až 50 °C a po odstranění 2-butanolu poskytly 17,7 g produktu (93% výtěžek) s 99,1% čistotou (HPLC).

20 Příklad 10

Příprava monohydrochloridu N-(3-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu

- Výše připravený 4-[3-[[6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinyl]amino]-fenyl]-2-methyl-3-butin-2-ol (20,0 g, 44,3 mmol), bezvodý, pevný hydroxid sodný (260 mg, 6,5 mmol) a 2-butanol
- 25 (200 ml) se smíchaly v tlakové nádobě ohřály na 135 až 140 °C a při této teplotě se udržovaly 23 hodin. Reakční směs se ochladila na 60 až 65 °C a do takto ochlazené směsi se přidala koncentrovaná kyselina chlorovodíková (4,8 ml). Výsledná směs se granulovala přes noc při teplotě 20 až 25 °C a při této teplotě došlo ke krystalizaci. Směs se ošetřila vodou (10 ml) a 21 hodin míchala při teplotě 58 až 68 °C, ochladila na 15 až 20 °C a po dobu 2 hodin granulovala. Krystaly titulního produktu se izolovaly filtrací, promyly 2-propanolem (2 x 30 ml),
- 30 vysušily za vakua při 45 až 50 °C a po odstranění 2-propanolu poskytly 17,6 g produktu (92% výtěžek).

Příklad 11

- 35 Příprava monohydrochloridu N-(3-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu

- Výše připravený 4-[3-[[6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinyl]amino]-fenyl]-2-methyl-3-butin-2-ol (5,0 g, 11 mmol), bezvodý, pevný hydroxid sodný (44 mg, 11 mmol) a 2-methoxyethanol (50 ml) se smíchaly a pod zpětným chladičem vařily 47 hodin. Reakční směs se ochladila
- 40 na 20 až 25 °C a do takto ochlazené směsi se přidala koncentrovaná kyselina chlorovodíková (1,1 ml). Výsledná směs se granulovala po dobu 1 hodiny při teplotě 20 až 25 °C a při této teplotě došlo ke krystalizaci. Krystaly titulního produktu se izolovaly filtrací, promyly 2-methoxyethanolem (10 ml), vysušily za vakua při 45 až 50 °C a po odstranění 2-methoxyethanolu poskytly 3,73 g produktu (78% výtěžek).

45

Příklad 12

Příprava N-(3-ethynylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu, soli kyseliny methansulfonové

50

- Výše připravený 4-[3-[[6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinyl]amino]-fenyl]-2-methyl-3-butin-2-ol (20,0 g, 44,3 mmol), bezvodý, pevný hydroxid sodný (0,09 g, 2,2 mmol) a 2-butanol (400 ml) se smíchaly a pod zpětným chladičem ohřály na teplotu 100 až 102 °C, při které se udržovaly 36 hodin. Reakční směs se ochladila na 15 až 25 °C a do takto ochlazené směsi se

přidala kyselina methansulfonová (5,1 g, 53,2 mmol). Výsledná směs se granulovala přes noc při teplotě 20 až 25 °C a při této teplotě došlo ke krystalizaci. Krystaly tituliního produktu se izolovaly filtrací, promyly 2-butanolem (25 ml), vysušily za vakua při 45 až 50 °C a po odstranění 2-butanolu poskytly 19,45 g produktu (90% výtěžek) s 98,5% čistotou (HPLC).

5

Příklad 13

Příprava N-(3-ethinylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu

4-Chloro-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazoliny (50 g, 160 mmol), 3-ethylanilin (21,34 g, 176 mmol) a 2-propanol (500 ml) se ohřály na teplotu 78 až 82 °C a při této teplotě se udržovaly 16 hodin. Směs se ochladila na 5 až 10 °C a 1 hodinu míchala. Pevná látka se shromáždila filtrací a smísila s vodou (200 ml) a ethylacetátem (500 ml). Hodnota pH směsi se pomocí 50% vodného roztoku hydroxidu sodného nastavila na 10 až 12 a směs se rozdělila do vrstev. Organická vrstva se oddělila a promyla vodou (200 ml), solankou (200 ml) a vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrovala a zahustila na olej. Olej se nechal ztuhnout a po vysušení za vakua při 20 až 25 °C poskytl tituliní produkt (57,2 g, 90% výtěžek) ve formě bílé, pevné látky s teplotou tání 72 až 74 °C.

δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 1,16 (3H, t, J = 7,6), 2,58 (2H, q, J = 7,6), 3,32 (3H, s), 3,34 (3H, s), 2,01 – 2,47 (2H, m), 2,08 – 2,54 (2H, m), 4,07 – 4,12 (4H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,6), 7,11 (1H, s), 7,21 (1H, t, J = 7,8), 7,35 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,0), 8,13 (1H, bs), 8,58 (1H, s); δ_C (75,5 MHz; $CDCl_3$) 15,4, 28,8, 59,1, 68,2, 68,9, 70,4, 70,8, 103,0, 108,3, 109,3, 119,7, 121,7, 123,9, 128,8, 138,6, 145,1, 147,0, 148,6, 153,6, 154,4, 156,9; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 3136 (s), 1624 (s), 1575 (s), 1535 (s), 1487 (s); m/z 398 (M+H)⁺;

elementární analýza: vypočteno pro $C_{22}H_{27}N_3O_4 \cdot 0,25 H_2O$: C, 65,73 %; H, 6,90 %; N, 10,45 %; nalezeno C, 65,64 %; H, 6,96 %; N, 10,32 %.

Příklad 14

Příprava N-(3-ethylfenyl)-6-(2-methoxyethoxy)-7-benzyloxy-4-chinazolinaminu

30

Výše popsáním způsobem připravený N-(3-ethylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin (4,0 g, 10 mmol), pevný, bezvodý hydroxid sodný (104 mg, 2,6 mmol) a benzylalkohol (20 ml) se ohřály na teplotu 150 až 152 °C a při této teplotě se udržovaly 23 hodin. Reakční směs se nechala ochladit na pokojovou teplotu a purifikovala sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití gradientní eluční soustavy tvořené ethylacetátem a hexanem a poskytla bílou, pevnou látku, která po vysušení za vakua při 45 až 50 °C poskytla tituliní produkt (2,52 g, 58% výtěžek) s teplotou tání 156 až 157 °C.

δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 1,17 (3H, t, J = 7,6), 2,58 (2H, q, J = 7,6), 3,33 (3H, s), 3,65 – 3,68 (2H, m), 4,07 – 4,11 (2H, m), 5,11 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 7,7), 7,18 – 7,29 (5H, m), 7,35 – 7,42 (4H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,0), 8,20 (1H, bs), 8,61 (1H, s); δ_C (75,5 MHz; $CDCl_3$) 14,2, 15,4, 28,8, 59,2, 69,2, 70,7, 70,8, 103,2, 109,1, 109,4, 119,7, 121,7, 124,0, 127,3, 128,1, 128,5, 128,8, 135,8, 138,6, 145,1, 147,0, 148,9, 153,7, 154,2, 156,9; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1625, 1611, 1565; m/z 430 (M+H)⁺;

elementární analýza: vypočteno pro $C_{26}H_{27}N_3O_3$: C, 72,70 %; H, 6,34 %; N, 9,78 %; nalezeno C, 71,42 %; H, 6,50 %; N, 9,48 %.

Příklad 15

Příprava N-(3-ethylfenyl)-6-(2-methoxyethoxy)-7-butyloxy-4-chinazolinaminu

50

Výše připravený N-(3-ethylfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin (4,0 g, 10 mmol), pevný, bezvodý hydroxid sodný (94 mg, 2,36 mmol) a 1-butanol (20 ml) se 12 dní vařily pod

zpětným chladičem. Reakční směs se nechala ochladit na pokojovou teplotu, purifikovala sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití gradientní eluční soustavy tvořené ethylacetátem a hexanem a poskytla bílou, pevnou látku, která po vysušení za vakua při 45 až 50 °C poskytla titulní produkt (2,57 g, 65% výtěžek) s teplotou tání 90 až 92 °C.

5

δ_{H} (300 MHz; CDCl_3) 0,93 (3H, t, $J = 7,4$), 1,19 (3H, t, $J = 7,6$), 1,45 (2H, sextet, $J = 7,5$), 1,79 (2H, pentet, $J = 6,9$), 2,61 (2H, q, $J = 7,6$), 3,39 (3H, s), 3,70 – 3,74 (2H, m), 4,00 (2H, t, $J = 6,6$), 4,12 – 4,15 (2H, m), 6,94 (1H, d, $J = 7,7$), 7,15 (1H, s), 7,24 (1H, t, $J = 7,8$), 7,34 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,51 (1H, d, $J = 8,0$), 7,95 (1H, bs), 8,60 (1H, s); δ_{C} (75,5 MHz; CDCl_3) 13,8, 15,4, 19,2, 28,8, 30,8, 59,3, 68,7, 69,3, 70,9, 103,2, 108,2, 108,9, 119,6, 121,6, 124,0, 128,9, 138,6, 145,2, 147,2, 148,8, 153,6, 154,9, 156,8; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1618, 1576, 1519; m/z 396 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

10

elementární analýza: vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 69,85 %; H, 7,39 %; N, 10,63 %; nalezeno C, 70,90 %; H, 7,56 %; N, 10,66 %.

15

Příklad 16

Příprava N-(4-methoxyfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu

20

4-Chloro-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin (25 g, 79,9 mmol), 4-anisidin (9,8 g, 79,9 mmol) a 2-propanol (250 ml) se ohřály na teplotu 78 až 82 °C a při této teplotě se udržovaly 16 hodin. Směs se ochladila na teplotu 5 až 10 °C a míchala 1 hodinu. Pevná látka se shromáždila filtrací a propláchl 2-propanolem (25 ml). Izolovaná pevná látka se rekrystalizovala ze směsi ethanolu a vody a po celonočním sušení ve vakuové peci při 40 až 45 °C se smíchala s vodou (100 ml) a ethylacetátem (250 ml). Hodnota pH směsi se pomocí 50% vodného roztoku hydroxidu sodného nastavila na 10 až 12 a směs se rozdělila do dvou vrstev. Organická vrstva se oddělila a propláchl vodou (200 ml), solankou (200 ml), vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrovala a po zahuštění poskytla pevnou, bílou látku, která se sušila za vakua při 40 až 45 °C a poskytla požadovaný produkt (20,86 g, 65% výtěžek) s teplotou tání 186 až 187 °C.

25

30

δ_{H} (300 MHz; CDCl_3) 3,31 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,62 – 3,65 (2H, m), 3,70 – 3,72 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,04 – 4,11 (4H, m), 6,83 (2H, d, $J = 9,0$), 7,09 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,46 (2H, d, $J = 9,0$), 8,12 (1H, bs), 1H, s); δ_{C} (75,5 MHz; CDCl_3) 55,4, 59,2, 68,2, 69,0, 70,4, 70,8, 103,1, 108,3, 109,1, 114,2, 124,7, 131,4, 146,8, 148,6, 153,7, 154,3, 156,7, 157,3; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1619, 1590, 1582, 1511; m/z 400 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

35

elementární analýza: vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 63,42 %; H, 6,31 %; N, 10,52 %; nalezeno C, 63,30 %; H, 6,37 %; N, 10,47 %.

Příklad 17

Příprava N-(4-methoxyfenyl)-6-(2-methoxyethoxy)-7-benzyloxy-4-chinazolinaminu

45

Výše připravený N-(4-methoxyfenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin (2,0 g, 4,6 mmol), pevný, bezvodý hydroxid sodný (104 mg, 2,6 mmol) a benzylalkohol (20 ml) se ohřály na teplotu 145 až 150 °C a při této teplotě se udržovaly 18 hodin. Reakční směs se nechala ochladit na pokojovou teplotu, purifikovala sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití gradientní eluční soustavy tvořené ethylacetátem a hexanem a poskytla bílou, pevnou látku, která po vysušení za vakua při 45 až 50 °C poskytla titulní produkt (0,915 g, 42% výtěžek) s teplotou tání 208 až 209 °C.

50

δ_{H} (300 MHz; CDCl_3) 3,34 (3H, s), 3,91 (2H, t, $J = 4,2$), 3,74 (3H, s), 4,10 (2H, bs), 5,13 (2H, s), 6,83 (2H, d, $J = 8,9$), 7,20 – 7,30 (5H, m), 7,36 – 7,38 (3H, m), 7,47 (2H, d, $J = 8,9$), 8,10 (1H, bs), 8,54 (1H, s); δ_{C} (75,5 MHz; CDCl_3) 55,5, 59,3, 69,2, 70,7, 70,9, 103,3, 109,0, 109,1,

114,2, 124,6, 127,3, 128,1, 128,5, 131,3, 135,8, 146,8, 148,8, 153,7, 154,2, 154,2, 156,8, 157,2;
 $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} 1619, 1580, 1511; m/z 432 ($M+H$)⁺;

elementární analýza: vypočteno pro $C_{25}H_{25}N_3O_4$: C, 69,59 %; H, 5,84 %; N, 9,74 %; nalezeno C, 69,48 %; H, 5,85 %; N, 9,68 %.

5

Příklad 18

Příprava N-fenyl-N-methyl-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinaminu

- 10 4-Chloro-6,7-bis(2-methoxyethoxy)chinazolin (10 g, 31,97 mmol), N-methylanilin (3,5 ml, 31,97 mmol) a acetonitril (100 ml) se ohřály na teplotu 78 až 82 °C a při této teplotě se udržovaly 24 hodin. Směs se ochladila na teplotu 5 až 10 °C a míchala 0,5 hodiny. Pevná látka se shromáždila filtrací a sušila 5 hodiny ve vakuové peci při 50 až 55 °C. Izolovaná pevná látka se smíchala s vodou (50 ml) a ethylacetátem (200 ml). Hodnota pH směsi se pomocí 50% vodného
- 15 roztoku hydroxidu sodného nastavila na 10 až 12 a směs se rozdělila do dvou vrstev. Organická vrstva se oddělila, propláchla vodou (50 ml), solankou (50 ml), vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrovala a po zahuštění poskytla pevnou, bílou látku, která se sušila za vakua při 50 až 55 °C a poskytla požadovaný produkt (8,55 g, 70% výtěžek) s teplotou tání 109 až 111 °C.
- 20 δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 3,33 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,42 – 3,45 (2H, m), 3,48 – 3,51 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,74 – 3,78 (2H, m), 4,16 – 4,20 (2H, m), 6,33 (1H, s), 7,11 – 7,20 (4H, m), 7,83 (2H, t, $J = 7,8$), 8,68 (1H, s); δ_C (75,5 MHz; $CDCl_3$) 42,0, 59,2, 59,3, 67,6, 68,2, 70,3, 70,4, 106,5, 107,9, 110,9, 125,8, 126,0, 129,9, 147,0, 148,4, 148,7, 153,0, 153,4, 160,4; $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} 1615, 1571, 1497; m/z 384 ($M+H$)⁺;
- 25 elementární analýza: vypočteno pro $C_{21}H_{25}N_3O_4$: C, 65,78 %; H, 6,57 %; N, 10,96 %; nalezeno C, 65,85 %; H, 6,52 %; N, 11,01 %.

Příklad 19

- 30 Příprava N-fenyl-N-methyl-6-(2-methoxyethoxy)-7-butyloxy-4-chinazolinaminu

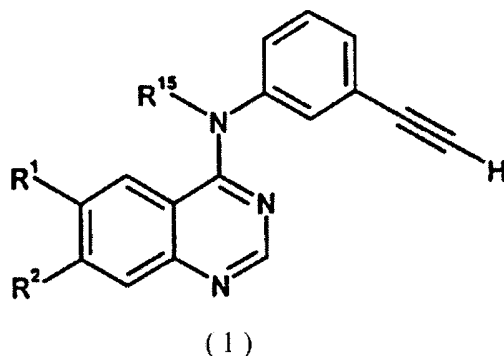
- Výše popsaným způsobem připravený N-methyl-N-fenyl-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin (1,0 g, 2,61 mmol), pevný, bezvodý hydroxid sodný (97,5 mg, 2,43 mmol) a 1-butanol (10 ml) se vařily 24 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se nechala ochladit na pokojovou teplotu a purifikovala sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití gradientní eluční soustavy tvořené ethylacetátem a hexanem a poskytla bílou, pevnou látku, která po vysušení za vakua při 45 až 50 °C poskytla titulní produkt (517 mg, 52% výtěžek) s teplotou tání 62 až 63 °C.
- 35 δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 0,93 (3H, t, $J = 7,4$), 1,45 (2H, sextet, $J = 7,4$), 1,80 (2H, penten, $J = 6,7$), 3,35 (3H, s), 3,44 – 3,52 (4H, m), 3,59 (3H, s), 4,05 (2H, t, $J = 6,7$), 6,34 (1H, s), 7,12 – 7,21 (4H, m), 7,34 (2H, t, $J = 7,7$), 8,69 (1H, s); δ_C (75,5 MHz; $CDCl_3$) 13,8, 19,2, 30,7, 42,0, 59,2, 67,8, 68,6, 70,4, 106,5, 107,7, 110,6, 125,8, 125,9, 129,9, 147,0, 148,6, 153,0, 153,8, 160,4; $\nu_{\max}$ (KBr) cm^{-1} 1616, 1572, 1543; m/z 382 ($M+H$)⁺;
- 40 elementární analýza: vypočteno pro $C_{22}H_{27}N_3O_3$: C, 69,27 %; H, 7,14 %; N, 11,02 %; nalezeno C, 69,39 %; H, 7,38 %; N, 10,86 %.
- 45

50

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce 1

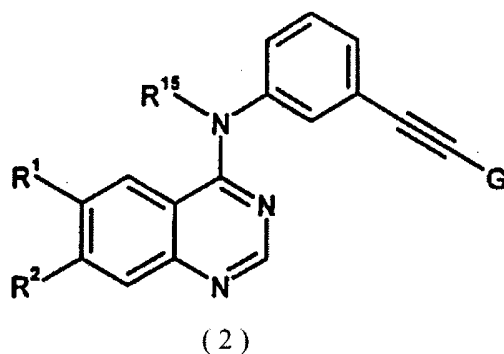


nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty této sloučeniny, ve kterých:

- 10 R¹ a R² se každý nezávisle zvolí z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, přičemž jak alkylová skupina tak alkoxy skupina jsou případně substituovány maximálně 2 substituenty nezávisle zvolenými z hydroxyskupiny a alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

- 15 R¹⁵ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}aryl)$, ve kterém q znamená celé číslo od 0 do 4,

v y z n a ě n ý t í m, že zahrnuje ošetření sloučeniny obecného vzorce 2



- 20 ve kterém R¹⁵, R¹ a R² mají výše definované významy a G znamená blokační skupinu zvolenou z $-C(OH)R^3R^4$ a $-SiR^3R^4R^5$;

R³, R⁴ a R⁵ znamenají každý nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

- 25 buď (a) alkalickým kovem nebo hydroxidem alkalického kovu v rozpouštědle obsahujícím alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku substituovanou hydroxyskupinou, pokud G znamená $-C(OH)R^3R^4$, nebo (b) tetra(C₁-C₆alkyl)amoniumpfluoridovou sloučeninou v aprotickém rozpouštědle, pokud G znamená $-SiR^3R^4R^5$.

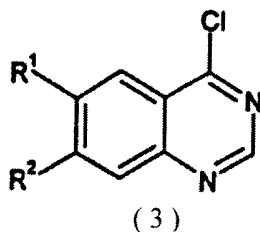
- 30 **2. Způsob podle nároku 1, v y z n a ě n ý t í m**, že G znamená $-C(OH)R^3R^4$, rozpouštědlem je sekundární alkohol a alkalický kov nebo hydroxid alkalického kovu se zvolí z hydroxidu sodného, hydroxidu lithného, hydroxidu cesného, hydroxidu vápenatého, hydroxidu hořečnatého a hydroxidu draselného.

3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a ě n ý t í m**, že rozpouštědlem je 2-butanol nebo isopropanol nebo směs těchto dvou rozpouštědel a alkalickým kovem nebo hydroxidem alkalického kovu je hydroxid sodný.

5 4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že G znamená $-\text{SiR}^3\text{R}^4\text{R}^5$, tetra($\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ -alkyl)amoniumfluoridovou sloučeninou je tetra(n-butyl)amoniumfluorid a aprotické rozpouštědlo se zvolí z tetrahydrofuranu, diethyletheru, dimethoxyethanu, toluenu, dichlormethanu, chloroformu a směsí dvou nebo více těchto rozpouštědel.

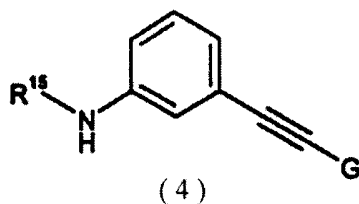
10 5. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že jak R^1 , tak R^2 znamená 2-methoxyethoxyskupinu a R^{15} znamená atom vodíku.

6. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se sloučenina obecného vzorce 2 připraví ošetřením sloučeniny obecného vzorce 3



15

ve kterém R^1 a R^2 mají význam definovaný v nároku 1, sloučeninou obecného vzorce 4



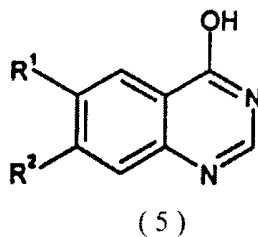
20 ve kterém mají R^{15} a G významy definované v nároku 1.

7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a ě n ý t í m**, že se sloučenina obecného vzorce 3 ošetří sloučeninou obecného vzorce 4 v organickém rozpouštědle zvoleném z dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu a směsí dvou nebo více těchto rozpouštědel.

25

8. Způsob podle nároku 7, **v y z n a ě n ý t í m**, že rozpouštědlem je acetonitril, jak R^1 tak R^2 znamená 2-methoxyethoxyskupinu a R^{15} znamená atom vodíku.

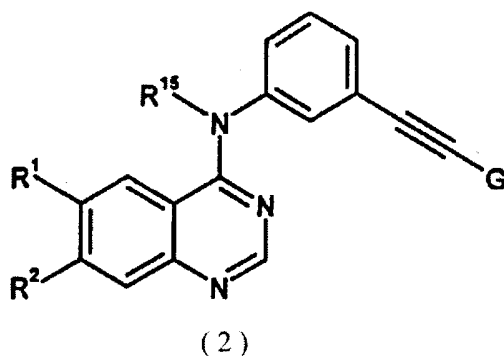
30 9. Způsob podle nároku 6, **v y z n a ě n ý t í m**, že se sloučenina obecného vzorce 3 připraví ošetřením sloučeniny obecného vzorce 5



thionylchloridem v bezvodém dichloromethanu.

35 10. Způsob podle nároku 9, **v y z n a ě n ý t í m**, že jak R^1 , tak R^2 znamená 2-methoxyethoxyskupinu.

11. Sloučenina obecného vzorce 2



- 5 ve kterém se R^1 a R^2 každý nezávisle zvolí z alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, přičemž jak alkylová skupina, tak alkoxy skupina jsou případně substituované maximálně 2 substituenty nezávisle zvolenými z hydroxy skupiny a alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku;

G znamená blokační skupinu zvolenou z $-C(OH)R^3R^4$ a $-SiR^3R^4R^5$;

R^3 , R^4 a R^5 každý nezávisle znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a

- 10 R^{15} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}aryl)$, ve kterém q znamená celé číslo od 0 do 4.

15

Konec dokumentu
