



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P960147 A2

HR P960147 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP⁶: **C 07 D 239/94**
C 07 D 491/04
A 61 K 31/505

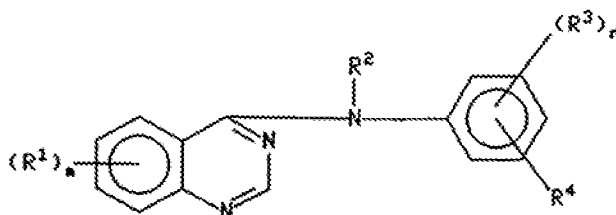
(21) Broj prijave: P960147
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 29.03.1996.
(43) Datum objave prijave patenta: 31.08.1997.

(31) Broj prve prijave: 08/413,300 (32) Datum podnošenja prve prijave: 30.03.1995. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
PCT/IB95/00436 06.06.1995. WO

(71) Podnositelj prijave: **Pfizer Inc., 235 East 42nd street, New York, NY 10017, US**
(72) Izumitelj: **Rodney Caughren Schnur, 4 Prospect Street, Noank, 06340 CT, US**
Daniel Arnold Lee, 216 Ruggles Street, Westborough, 01581 MA, US
(74) Zastupnik: **Silvije HRASTE, Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **DERIVATI KINAZOLINA**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na derivate 4-(supstituiran fenilamino)kinazolina formule



i njihove farmaceutski prihvatljive soli i prolijeckove, pri čemu su R1, R2, R3, R4, m i n opisani u 1. patentnom zahtjevu. Spojevi formule I, njihovi prolijeckovi i farmaceutski prihvatljive soli su korisni kod liječenja hiperproliferativnih oboljenja.

HR P960147 A2

Izum se odnosi na derivate 4-(supstituirani fenilamino)hinazolina koji su korisni kod liječenja hiperproliferativnih bolesti, kao što je, na primjer, rak kod sisavaca. Mnogi od postojećih režima liječenja raka koriste spojeve koji sprečavaju sintezu DNK. Takvi su spojevi toksični za stanice u cjelini, ali njihovo toksično djelovanje stanice tumora koje se naglo dijele može biti blagotvorno. Alternativni pristupi protukanceroznim sredstvima koja djeluju mehanizmima drukčijim od sprečavanja sinteze DNK ispitivani su radi pojačanja selektivnosti djelovanja protiv stanice raka.

Poznato je da stanica može postati kancerозна usljed pretvaranja dijela njene DNK u onkogen (tj. gen koji nakon aktiviranja dovodi do formiranja stanica malignih tumora). Mnogi onkogeni kodiraju proteine koji su nenormalne tirozinske kinaze sposobne da izazovu transformaciju stanica. Alternativno, preveliko izražavanje normalne proto-onkogene tirozinske kinaze može također dovesti do proliferativnih poremećaja, što ponekad dovodi do malignog fenotipa.

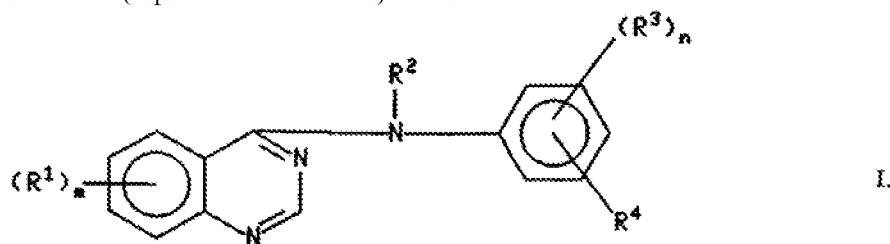
Receptorske tirozinske kinaze su veliki encimi koji premošćuju staničnu membranu i imaju izvanstanično vezno područje za faktor rasta kao što je epidermalni faktor rasta, jedno transmembrano područje, i jedan unutarstanični dio koji djeluje kao kinaza na fosforilantno specifične tirozinske ostatke i time utječe na proliferaciju stanica. Poznato je da su takve kinaze često nenormalno izražene kod običnih humanih kancera, kao što je rak dojke, gastrointestinalni rak, kao rak debelog creva, rektalni ili rak želuca, leukemija i rak jajnika, bronhija ili pankreasa. Također se pokazalo da je receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) koji ima djelovanje tirozinske kinaze pretrpio mutaciju i/ili je bio pretjerano izražen kod mnogih humanih kancera kao što su tumor mozga, pluća, skvamoznih stanica, mokraćnog mjehura, želuca, dojki, glave i vrata, jednjaka, ginekološki i tiroidni tumor.

U skladu s ovim, shvaćeno je da su inhibitori receptorskih tirozinskih kinaza korisni kao selektivni inhibitori rasta stanica raka kod sisavaca. Tako, na primjer, erbstatin, jedan inhibitor tirozinske kinaze selektivno suzbija kod miševa bez timusa rast presađenog humanog karcinoma sisavca izražava epidermalni faktor rasta receptorske tirozinske kinaze (EGFR), ali bez djelovanja na rast drugog karcinoma koji ne izražava EGF receptor.

Pokazalo se da razne druge komponente, kao što su derivati stirena, također imaju svojstva inhibicije tirozinske kinaze. Nedavno su pet europskih patentnih spisa, i to EP 0 566 226 A1, EP 0 602 861 A1, EP 0 635 507 A1, EP 0 635 498 A1 i EP 0 520 722 A1 prikazali da izvjesni derivati hinazolina imaju protukancerозна svojstva koja su rezultat njihovih svojstava inhibiranja tirozinske kinaze. Isto tako, PCT publikacija WOO 92/20624 opisuje bis-mono i biciklične arilne i heteroarilne spojeve kao inhibitore tirozinske kinaze.

Premda naprijed opisani protukancerozni spojevi čine značajan doprinos u ovom području, nastavljaju se istraživanja u ovom području da bi se dobili poboljšani protukancerozni farmaceutski preparati.

Izum se odnosi na derivate 4-(supstituiran fenilamino)hinazolina formule



i njegove farmaceutski prihvatljive soli i prolijekeve, pri čemu m je 1, 2 ili 3,

svaki R^1 je neovisno biran od vodika, halo, hidroksi, amino, hidroksiamino, karboksi, (C_1-C_4) alkoksikarbonil, nitro, gvanidino, ureido, karbamoila, cijano, trifluorometila, $(R^6)_2N$ -karbonila i fenil-W-alkila gdje se W bira između jednovalentne veze, O, S i NH, ili je svaki R^1 neovisno biran od cijano- (C_1-C_4) -alkila i R^9 gdje je R^9 biran iz skupine koja se sastoji od R^5 , R^5O , $(R^6)_2N$, $R^7C(=O)$, R^5ONH , A i R^5Y ; R^5 je (C_1-C_4) alkil; R^6 je vodik ili R^5 kada su radikali R^5 isti ili različiti; R^7 je R^5 , R^5O ili $(R^6)_2N$; A je biran od piperidino-, morfolino, pirolidino i 4- R^6 -piperazin-1-ila, imidazol-1-ila, 4-piridon-1-ila, karboksi- (C_1-C_4) -alkila, fenoksi, fenila, fenilsulfanila, (C_2-C_4) -alkenila, $(R^8)_2N$ -karbonil- (C_1-C_4) -alkila; a Y je biran od S, SO, SO_2 ; alkilne skupine u $(R^6)_2N$ su eventualno supstituirane s halo ili R^9 gdje je R^9 definirano kao naprijed, a alkilne skupine u R^5 i R^5O su eventualno supstituirane s halo, R^6O ili R^9 , gdje su R^9 i R^6 kako su naprijed definirani, i pri čemu su dobivene skupine eventualno supstituirane sa halo ili R^9 pod uvjetom da atom dušika, kisika ili sumpora i neki drugi heteroatom ne mogu biti vezani za isti atom ugljika, i pod drugim uvjetom da najviše tri " R^9 " jedinica mogu sadržavati R^1 ;

ili je svaki R^1 neovisno biran od R^5 -sulfonilamino, ftalimido- (C_1-C_4) -alkilsulfonilamino, benzamido, benzolsulfonil

amino, 3-fenilureido, 3-oksopirrolidin-1-ila i R^{10} -(C₂-C₄)-alkanoilamino, gdje je R^{10} biran od halo, R^6O , (C₂-C₄)-alkanoiloksi, $R^7C(=O)$ i $(R^6)_2N$; pri čemu spomenuti benzamido, benzensulfonilamino ili fenil ili fenoksi ili anilino ili fenilsulfanil supstituent u R^1 može eventualno nositi jedan ili dva halogena, (C₁-C₄)-alkil, cijano metansulfonil ili (C₁-C₄)-alkoksi supstituenata; ili bilo koja dva R^1 zajedno sa atomima ugljika za koje su vezani formiraju jedan 5-8-člani prsten koji sadrži najmanje jedan ili dva heteroatoma biranih od kisika, sumpora ili dušika, i što alkil skupine i alkilni dijelovi alkoksi ili alkilamino skupina mogu biti sa pravim nizom ili, ako se sastoje od najmanje tri atoma ugljika, mogu biti račvasti ili ciklični;

R^2 se bira od vodika i eventualno supstituiranog (C₁-C₆)-alkila;

n je 1 ili 2, a svaki R^3 je biran selektivno od vodika, eventualno supstituiranog (C₁-C₆)-alkila, eventualno supstituiranog amino, halo, hidroksi, eventualno supstituiranog hidroksi;

R^4 je azido ili R11-etinil, pri čemu je R11 biran od vodika, eventualno supstituiranog (C₁-C₆)-alkila pri čemu su supstituenti birani od vodika, amino, hidroksi, R^5O , R^5NH i $(R^5)_2N$.

Točnije, izum se odnosi na spojeve formule I, gdje su m, n, R^1 i R^3 kako su naprijed definirani, a R^2 je vodik i R^4 je R11-etinil, pri čemu je R11 biran od vodika, eventualno supstituiranog (C₁-C₆)-alkila pri čemu su supstituenti birani od vodika, amino, hidroksi, R^5O , R^5NH i $(R^5)_2N$ ili jR^4 je azido.

Izum se također odnosi na spojeve formule I, gdje je n kako je naprijed definirano, a m je 1 ili 2, svaki od R^1 je neovisno biran od vodika, hidroksi, amino, hidroksiamino, karboksi, nitro, karbamoil, ureido;

R^5 je eventualno supstituiran sa halo, R^6O , $HOC(=O)$, $(R^6)_2NC(=O)$, A i $(R^6)_2N$; $R^{12}O$, pri čemu R^{12} je HK a K je (C₂-C₄)-alkil, eventualno supstituiran sa halo, R^6O , (C₂-C₄)-alkanoiloksi, $HOC(=O)$, A i R^8OKO , R^8OKNH , CN i fenil; R^5NH eventualno supstituiran halo, (C₂-C₄)-alkanoiloksi, R^6O , $R^7C(=O)$, $(R^6)_2N$, A R^6OKO , R^6OKNH , C^6H^5Y , CN;

$(R^6)_2N(C=O)$, R^5ONH , R^5C , (C₁-C₄)-alkilsulfonilamino, ftalimido-(C₁-C₄)-alkilsulfonilalino, 3-fenilureido, 2-oksopirrolidin-1-il, 2,5-dioksopirrolidin-il, halo-(C₂-C₄)-alkanoilamino, hidroksi-(C₂-C₄)-alkanoilamino, (C₂-C₄)-alkanoiloksi-(C₂-C₄)-alkanoilamino, (C₁-C₄)-alkoksi-(C₂-C₄)-alkanoilamino, karboksi-(C₂-C₄)-alkanoilamino, (C₁-C₄)-alkoksikarbanoil-(C₂-C₄)-alkanoilamino, karbamoil-(C₂-C₄)-alkanoilamino, N-(C₁-C₄)-alkilkarbamoil-(C₂-C₄)-alkanoilamino, N,N-di-[(C₁-C₄)-alkil]karbamoil-(C₂-C₄)-alkanoilamino, amino-(C₂-C₄)-alkanoil-amino, (C₁-C₄)-alkil-amino-(C₂-C₄)-alkanoilamino,

di-(C₁-C₄)-alkilamino-(C₂-C₄)-alkanoilamino, pri čemu spomenuti fenil ili fenoksi ili anilino supstituent u R^1 može eventualno nositi jedan ili dva halogena, (C₁-C₄)-alkil, cijano metan-sulfonil ili (C₁-C₄)-alkoksi supstituenata; ili bilo koja dva R^1 zajedno sa atomima ugljika za koje su vezani formiraju jedan 5-8-člani prsten koji sadrži najmanje jedan ili dva heteroatoma birana od kisika, sumpora ili dušika, i što alkil skupine i alkilni dijelovi alkoksi ili alkilamino skupina mogu biti sa pravim nizom ili, ako se sastoje od najmanje tri atoma ugljika, mogu biti račvasti ili ciklični;

svaki je R^3 neovisno biran od vodika, metila, etila, amino, halo i hidroksi;
 R^4 je R11-etinil, pri čemu R11 je vodik.

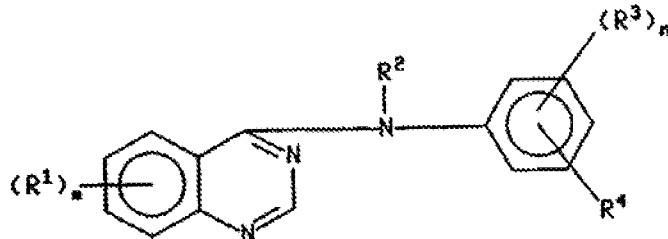
Još točnije, izum se odnosi na spojeve formule I, gdje su m, n, R^1 , R^2 i R^3 kako su naprijed definirani, a svaki R^1 je neovisno biran od vodika, hidroksi, amino, hidroksiamino, nitro, karbamoil, ureido, R^5 eventualno supstituiranog sa halo, R^6O , $HOC(=O)$, $H_2NC(=O)$;

R^5O eventualno supstituiran sa halo, R^6O , (C₂-C₄)-alkanoiloksi, $HOC(=O)$, $(R^6)_2N$, A, fenilom;
 R^5NH , $(R^5)_2N$, R^5NH_2 , $(R^5)_2NH$, $R^5NHC(=O)$, $(R^5)_2NC(=O)$, R^5S , fenil-(C₂-C₄)-alkoksi, pri čemu spomenuti fenil supstituent u R^1 može eventualno nositi jedan ili dva halogena, R^5 ili R^5O supstituenata; ili bilo koja dva R^1 zajedno sa atomima ugljika za koje su vezani formiraju jedan 5-8-člani prsten koji sadrži najmanje jedan ili dva heteroatoma birana od kisika, sumpora ili dušika, i što alkil skupine i alkilni dijelovi alkoksi ili alkilamino skupina mogu biti sa pravim nizom ili, ako se sastoje od najmanje tri atoma ugljika, mogu biti račvasti ili ciklični.

Izum se posebno odnosi na spojeve formule I, birane iz skupine koja obuhvaća

(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-[3-(3'-hidroksipropin-1-il)fenil]-amin,
(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-[3-(2'-(aminometil)-etinil)fenil]-amin,
[(3-etinilfenil)-(6-nitrohinazolin-4-il)]-amin,
(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-(4-etinilfenil)-amin,
(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-(3-etinil-2-metilfenil)-amin,

- (6-aminohinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (3-etinilfenil)-(6-metansulfonilaminohinazolin-4-il)-amin,
 (3-etinilfenil)-(6,7-metilendioksihinazolin-4-il)-amin,
 (6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-(3-etinil-6-metilfenil)-amin,
 5 (3-etinilfenil)-(7-nitrohinazolin-4-il)-amin,
 (3-etinilfenil)-[6-(4'-toluolsulfonilamino)-hinazolin-4-il]-amin,
 (3-etinilfenil)-(6-[2'-ftalimido-etan-1'-il-sulfonilamino]hinazolin-4-il)-amin,
 (3-etinilfenil)-(6-gvanidinohinazolin)-amin,
 (7-aminohinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 10 (3-etinilfenil)-(7-metoksihinazolin-4-il) amin,
 (6-karbometoksihinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (7-karbometoksihinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 [6,7-bis(2-metoksietoksi)hinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)amin,
 (3-azidofenil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin,
 15 (4-azidofenil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin,
 (3-azido-5-klorofenil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin,
 (3-etinilfenil)-(6-metansulfonil-hinazolin-4-il)-amin,
 (6-etansulfanil-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6,7-dimetoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-amin,
 20 (6,7-dimetoksi-hinazolin-4-il)-[3-propin-1'-il-fenil]-amin,
 [6,7-bis(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(5-etinil-2-metil-fenil)-amin,
 [6,7-bis(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-4-fluor-fenil)-amin,
 [6,7-bis(2-hlor-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 [6-(2-hlor-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 25 [6,7-bis(2-acetoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-hidroksi-etoksi)-hinazolin-6-iloksi]-atanol,
 [6-(2-acetoksi-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 [7-(2-klor-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 [7-(2-acetoksi-etoksi)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 30 2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-hidroksi-etoksi)-hinazolin-7-iloksi]-etanol,
 2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-6-iloksi]-etanol,
 2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-7-iloksi]-etanol,
 [6-(2-acetoksi-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 (3-etinil-fenil)-(6-(2-metoksi-etoksi)-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-hinazolin-4-il)-amin,
 35 (3-etinil-fenil)-[7-(2-metoksi-etoksi)-6-(2-morfolin-4-il)-etoksi]-hinazolin-4-il]-amin,
 (6,7-dietoksihinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6,7-dibutoksihinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6,7-diizopropoksihinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6,7-dietoksihinazolin-1-il)-(3-etinil-2-metil-fenil)-amin,
 40 [6,7-bis(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-1-il]-(3-etinil-2-metil-fenil)-amin,
 (3-etinilfenil)-[6-(2-hidroksi-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-1-il]-amin,
 [6,7-bis(2-hidroksi-etoksi)-hinazolin-1-il]-(3-etinil-2-metil-fenil)-amin, i
 2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-7-iloksi]-etanol.
- 45 Sljedeći oblik izuma daje postupak za pripremanje jednog spoja formule



gdje

m je 1, 2 ili 3;

- 50 svaki R^1 je neovisno biran od vodika, halo, hidroksi, amino, hidroksiamino, karboksi, (C_1-C_4) alkoksikarbonil, nitro, gvanidino, ureido, karbamoida, cijano, trifluormetila, $(R^6)_2N$ -karbonila i fenil-W-alkila, gdje je W biran od jednovalentne veze, O, S i NH;

ili je svaki R^1 neovisno biran od cijano- (C_1-C_4) -alkila i R^9 gdje je R^9 biran iz skupine koja se sastoji od R^5 , R^5O , $(R^6)_2N$, $R^7C(=O)$, R^5ONH , A i R^5Y ; R^5 je (C_1-C_4) alkil; R^6 je vodik ili R^5 kada su radikali R^5 isti ili različiti; R^7 je R^5 , R^5O ili

(R⁶)₂N; A je biran od piperidino-, morfolino, pirolidino i 4-R⁶-piperazin-1-ila, imidazol-1-ila, 4-piridon-1-ila, karboksi-(C₁-C₄)-alkila, fenoksi, fenila, fenilsulfanila, (C₂-C₄)-alkenila, (R⁸)₂-N-karbonil-(C₁-C₄)-alkila; a Y je biran od S, SO, SO₂; alkilne skupine (R⁶)₂N su eventualno supstituirane sa halo ili R⁹ gdje je R⁹ definirano kao naprijed, a alkilne skupine u R⁵ i R⁵O su eventualno supstituirane sa halo, R⁶O ili R⁹, gdje su R⁹ i R⁶ kako su naprijed definirani, i pri čemu su dobivene skupine eventualno supstituirane sa halo ili R⁹ pod uvjetom da atom dušika, kisika ili sumpora i neki drugi heteroatom ne mogu biti vezani za isti atom ugljika, i pod drugim uvjetom da najviše tri "R⁹" jedinica mogu sadržavati R¹;

ili je svaki R¹ neovisno biran od R⁵-sulfonilamino, ftalimido-(C₁-C₄)-alkilsulfonilamino, benzamido, benzolsulfonilamino, 3-fenilureido, 3-oksopirrolidin-1-ila i R¹⁰-(C₂-C₄)-alkanoilamino, gdje je R¹⁰ biran od halo, R⁶O, (C₂-C₄)-alkanoiloksi, R⁷C(=O) i (R⁶)₂N; pri čemu spomenuti benzamido, benzensulfonilamino ili fenil ili fenoksi ili anilino ili fenilsulfanil supstituent u R¹ može eventualno nositi jedan ili dva halogena, (C₁-C₄)-alkil, cijano metansulfonil ili (C₁-C₄)-alkoksi supstituenata;

ili bilo koja dva R¹ zajedno sa atomima ugljika za koje su vezani formiraju jedan 5-8-člani prsten koji sadrži najmanje jedan ili dva heteroatoma biranih od kisika, sumpora ili dušika, i što alkilne skupine i alkilni dijelovi alkoksi ili alkilamino skupina mogu biti sa pravim nizom ili, ako se sastoje od najmanje tri atoma ugljika, mogu biti račvasti ili ciklični;

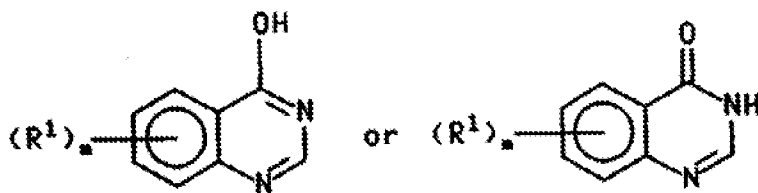
R² se bira od vodika i eventualno supstituiranog (C₁-C₆)-alkila;

n je 1 ili 2, a svaki R³ je biran selektivno od vodika, eventualno supstituiranog (C₁-C₆)-alkila, eventualno supstituiranog amino, halo, hidroksi, eventualno supstituiranog hidroksi;

R⁴ je azido ili R¹¹-etinil, pri čemu je R¹¹ biran od vodika, eventualno supstituiranog (C₁-C₆)-alkila pri čemu su supstituenti birani od vodika, amino, hidroksi, R⁵O, R⁵NH i (R⁵)₂N,

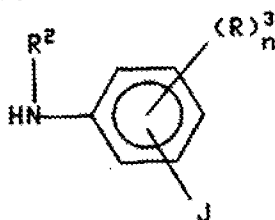
koji obuhvaća

a) obradu jednog spoja formule



pri čemu su R¹ im kako su naprijed definirani, sa CC¹⁴ i jedini eventualno supstituiranim triarilfosfinom, eventualno podržano na jednom inertnom polimeru formule Ar₂P, gdje je Ar jedna eventualno supstituirana (C₆-C₁₀)-aril skupina a svaki od supstituenata je neovisno biran od (C₁-C₆)-alkila; I

b) obradu proizvoda iz stupnja a) spojem formule



pri čemu su R², R³ i n kako su naprijed definirani, a J je Y ili R⁴, pri čemu je R⁴ kako je naprijed definiran, pod uvjetom da kada J je Y tada se proizvod iz stupnja b) mora naknadno obraditi jednim alkinom.

Jedan drugi oblik ovog izuma se odnosi na postupak za liječenje jednog hiperproliferativnog oboljenja kod jednog sisavca davanjem sisavcu koji pati od hiperproliferativnog oboljenja količinu koja liječi hiperproliferativno oboljenje spoja formule I.

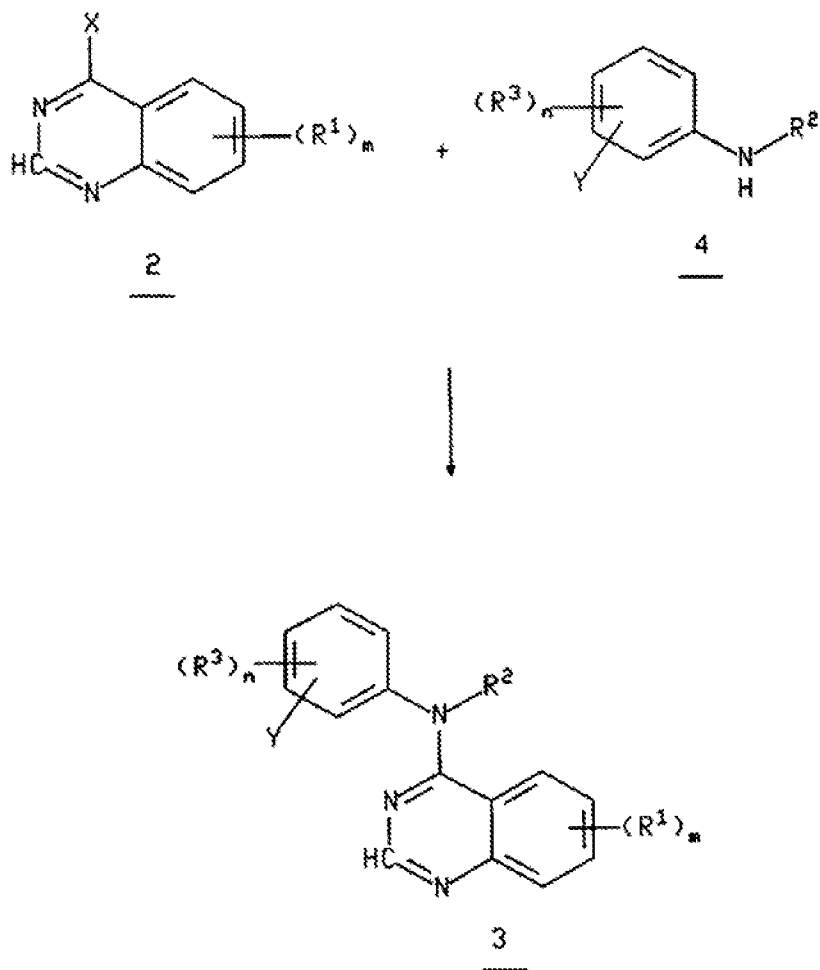
Izum se također odnosi na farmaceutski preparat za liječenje jednog hiperproliferativnog oboljenja kod sisavaca, koji sadrži količinu spoja formule I. koja liječi hiperproliferativni spoj i jedan farmaceutski prihvatljiv nosač. Pod halo se podrazumijeva klor, brom, jod ili fluor.

Pod alkilom se podrazumijeva hidrokarbilna skupina pravog niza, ciklična ili račvasta, zasićena ili nezasićena, pod uvjetom da taj alkil mora sadržavati tri ili više ugljikovih atoma ako je račvast ili cikličan.

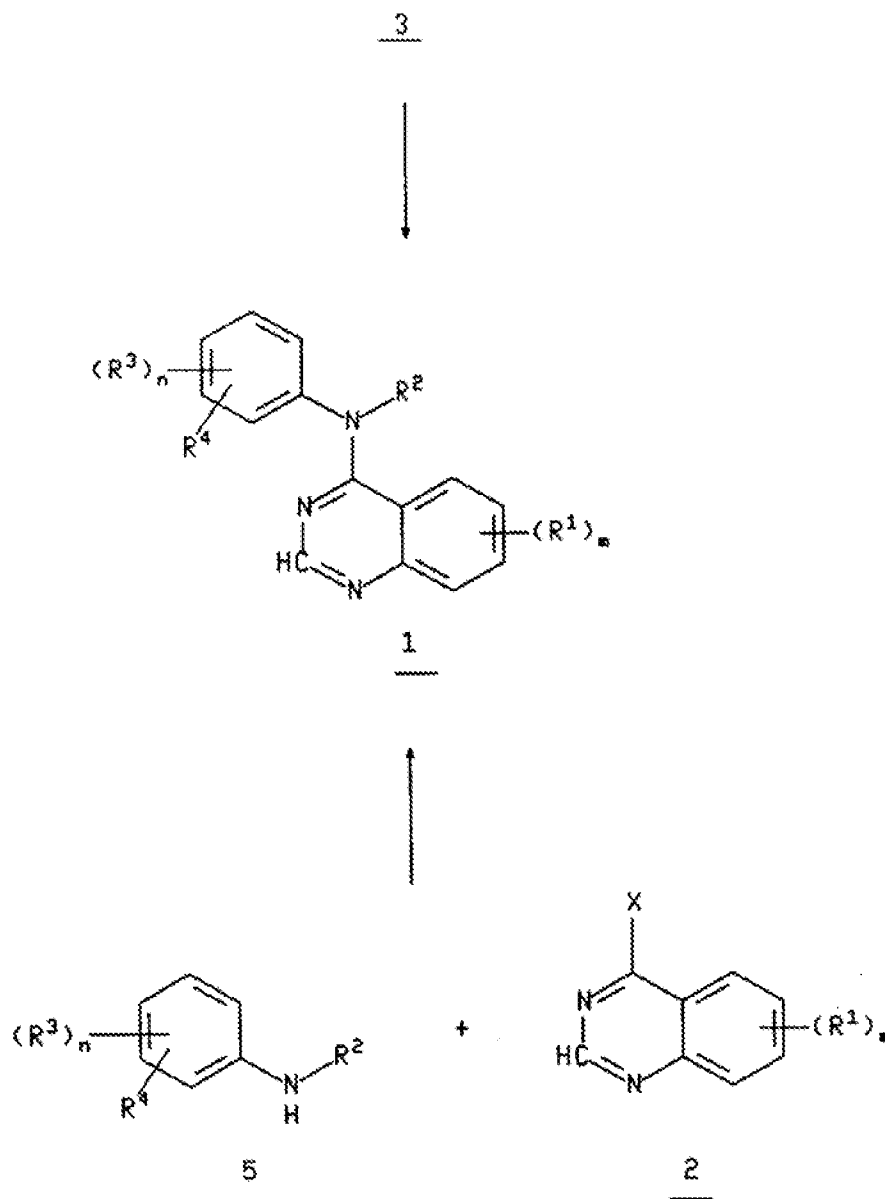
Kako se ovde koristi, izraz "reakcijski inertno otapalo" se odnosi na otapalo koje ne reagira s početnim materijalima, reagensima, međuproizvodima ili proizvodima na način koji bi nepovoljno utjecao na prinos željenog proizvoda.

Druga svojstva i prednosti sagledat će se iz specifikacije u zahtevima koji opisuju izum.

HEMA



SHEMA (nastavak)



Spojevi formule I, njihove farmaceutski prihvatljive soli i prolijeckovi (u daljnjem tekstu aktivni spojevi) mogu se pripremati bilo kojim poznatim postupkom primjenjivim na pripremanje kemijski srodnih spojeva.

Općenito uzevši, aktivni spojevi se mogu načiniti od odgovarajuće supstituiranih hinazolina koristeći odgovarajuće supstituirane amine.

Kao što je prikazano na prethodnoj shemi, odgovarajući 4-supstituirani hinazolin 2, kod koga je X jedna pogodno zamjenjiva odlazeća skupina, kao što je halo, ariloksi, siloksi, cijano, pirazolo, triazolo ili tetrazolo, preporučljivo jedan 4-klorohinazolin, reagira sa odgovarajućim aminom ili amin hidrokloridom 4 ili 5, gdje je R₄ kako je naprijed opisan a Y je Br, J ili trifluormetansulfoniloksi u otapalu kao što je neki (C₁-C₆)alkohol, dimetil-formamid (DMF), N-metilpirolidin-2-on, kloroform, acetonitril, tetrahidrofuran (THF), 1-4 dioksan, piridin ili drugo aprotionsko otapalo. Reakcija se može izvesti u prisustvu jedne baze, preporučljivo karbonata ili hidroksida jednog alkalnog ili zemnoalkalnog metala, ili baze terciarnog amina, kao što je piridin, 2,6-lutidin, kolidin, N-metil-morfolin, trietilamin, 4-dimetilamino-piridin ili N,N-dimetilanilin. U daljnjem će se tekstu te baze spominjati kao pogodne baze.

Reagirajuća smjesa se održava na temperaturi od oko temperature okolne sredine do oko temperature refluksiranja otapala, preporučljivo od oko 35°C do oko temperature refluksiranja, sve dok se, u suštini, više ne može otkriti zaostali

4-halo-hinazolin, obično od oko 2 do oko 24 sata. Preporučljivo je da se reakcija izvodi u inertnoj atmosferi kao što je bezvodni dušik.

Obično se reaktanti kombiniraju stehiometrijski. Kada se koristi aminska baza za one spojeve kod kojih se koristi jedna sol amina 4 ili 5 (tipično sol HCl), preporučljivo je da se koristi višak aminske baze, obično jedan dodatni ekvivalent aminske baze. (Alternativno, ako se ne koristi aminska baza, može se koristiti višak amina 4 ili 5.)

Za spojeve kod kojih se koristi sterično spriječen amin 4 (kao što je 2-alkil-3-etinilanilin) ili vrlo reaktivan 4-halohinazolin, preporučljivo je da se koristi t-butil alkohol ili polarno aprotosko otapalo kao što je DMF ili N-metilpirolidin-2-on kao otapalo.

Alternativno, reagira se jedan 4-supstituiran hinazolin 2 kod koga X je hidroksil ili okso (a 2-dušik je hidrogeniran) sa ugljentetrakloridom i jednim eventualno supstituiranim triarilfosfom koji je eventualno podržan na jednom inertnom polimeru (na primjer trifenilfosfin, podržan polimerom, Aldrich Cat. No. 36,645-5, koji je 2% divinilbenzen umrežen polistiren koji sadrži 3 mmol fosfora po gramu smole) u otapalu kao što je ugljentetraklorid, kloroform, diklorethan, tetrahidrofuran, acetonitril ili drugo aprotosko otapalo ili njihove mješavine. Reagirajuća smjesa se održava na temperaturi od oko temperature okolne sredine do oko temperature refluksiranja, preporučljivo od oko 35°C do oko temperature refluksiranja, obično od oko 2 do oko 24 sata. Smjesa se reagira sa odgovarajućim aminom ili amin hidrokloridom 4 ili 5 bilo neposredno, bilo nakon uklanjanja otapala, na primjer isparavanjem pod vakuumom, i dodavanjem pogodnog alternativnog otapala kao stoje (C₁-C₆) alkohol, DMF, N-metilpirolidin-2-on, piridin ili 1-4 dioksan. Zatim se reagirajuća smjesa održava na temperaturi od oko temperature okolne sredine do oko temperature refluksiranja, preporučljivo od oko 35°C do oko temperature refluksiranja, sve dok se ne ostvari u suštini potpuno formiranje proizvoda, obično od oko 2 do oko 24 sata. Preporučljivo je da se reakcija izvodi u inertnoj atmosferi kao što je bezvodni dušik.

Kada se spoj 4, u kome Y je Br, J ili trifluormetansulfoniloksi, koristi kao polazni materijal u reakciji sa hinazolinom 2, formira se spoj formule 3 kod koga su R¹, R² i R³ i Y kako su naprijed definirani. Spoj 3 je pretvoren u spojeve formule 1 gdje R⁴ je R¹¹ etinil, a R¹¹ je kako je naprijed definirano, reagiranjem sa pogodnim paladijskim reagensom kao što je tetrakis(trifenilfosfin)paladij ili bis(trifenilfosfin)paladij triklorid u prisustvu jedne pogodne Luisove kiseline kao što je kuproklorid i jednog pogodnog alkina kao što je trimetilsililaceten, propargil alkohol ili 3-(N,N-dimetil-amino)-propin u otapalu kao što je dimetilamin ili trietilamin. Spojevi 3, gdje Y je NH₂ mogu se pretvoriti u spojeve 1 u kojima R⁴ je azid, obradom spoja 3 jednim sredstvom za razbijanje dušika, kao što je jedna kiselina i jedan nitrit (na primjer octena kiselina i NaNO₂) nakon čega slijedi obrada dobivenog proizvoda jednim azidom kao što je NaN₂.

Za izradu onih spojeva formule 1, gdje jedan R¹ je amino ili hidroksi-amino skupina, koristi se reduciranje odgovarajućeg spoja formule I. gdje R¹ je nitro. Reduciranje se može izvesti bilo kojim od mnoštva postupaka poznatih za takvu transformaciju. Redukcija se, na primjer, može izvesti hidrogenacijom nitro spoja u reakcijski inertnom otapalu u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je paladij, platina ili nikl. Sljedeće pogodno sredstvo za reduciranje je, na primjer, jedan aktivirani metal kao što je aktivirano željezo (proizvedeno ispiranjem željeznog praha razblaženom otopinom kiseline kao što je klorovodična kiselina). Tako se, na primjer, reduciranje može izvesti zagrijavanjem smjese nitro spoja i aktiviranog metala sa koncentriranom klorovodičnom kiselinom u otapalu kao što je smjesa vode i jednog alkohola, na primjer metanola ili etanola, do temperature u opsegu, na primjer, 50 do 150°C, pogodno na ili blizu 70°C. Drugi pogodan razred sredstava za reduciranje su ditioniti alkalnih metala, kao što je natrij ditionit, koji se može koristiti u (C₁-C₄)alkanojevima kiselinama, (C₁-C₆)alkanolima, vodi ili njihovim mješavinama.

Za proizvodnju onih spojeva formule I. gdje R² ili R³ sadrži jednu primarnu ili sekundarnu aminoskupinu (različitu od aminoskupine namijenjene da reagira sa hinazolinom), takva slobodna aminoskupina se zaštićuje prije naprijed opisane reakcije, nakon čega se uklanja zaštita nakon naprijed opisane reakcije sa 4-(supstituiran)hinazolinom 2. Može se koristiti nekoliko poznatih dušičnih zaštitnih skupina. Te skupine obuhvaćaju (C₁-C₆)alkoksikarbonil, eventualno supstituiran benziloksikarbonil, ariloksikarbonil, tritil, viniloksikarbonil, O-nitrofenilsulfonil, difenilsulfosfinil, p-toluensulfonil i benzil. Dodavanje dušične zaštitne skupine može se izvesti u nekom kloriranom ugljikovodičnom otapalu kao što je metilen klorid ili 1,2-diklorethan, ili nekom eterskom otapalu kao stoje glajm (glyme), diglajm (diglyme) ili THF, u prisutnosti, ili bez baze terciarnog amina kao što je trietilamin, diizopropiletilamin ili piridin, preporučljivo trietilamin, na temperaturi od oko 0°C do oko 50°C, preporučljivo oko temperature okolne sredine. Alternativno, zaštitne skupine su vezane koristeći Schotten-Bauman-ove uvjete.

Nakon ove spojne reakcije spojeva 2 i 5, zaštitna skupina se može ukloniti postupcima poznatim stručnjacima, kao što je obrada trifluoroocetnom kiselinom u metilen kloridu za proizvode zaštićene terc-butoksi-karbonilom.

Za opis zaštitnih skupina i njihovu primjenu, vidjeti T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", drugo izdanje, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Za proizvodnju spoja formule I. gdje R^1 ili R^2 je hidroksi, preporučljivo je kidanje jednog spoja formule I. ako R^1 ili R^2 je (C₁-C₄) alkoksi.

Reakcija kidanja se može izvesti bilo kojim od mnogih poznatih postupaka za takvu transformaciju. Može se obrada zaštićenog derivata formule I. rastopljenim piridin hidrokloridom (20-30 ekvivalenata) na 150 do 175° C koristiti za O-dealkinizaciju.

Alternativno, reakcija kidanja može se izvesti, na primjer, obradom zaštićenog derivata hinazolina(C₁-C₄)-alkil-sulfidom jednog alkalnog metala, kako stoje natrij etanetiolat, ili obradom diarilfosfidom jednog alkalnog metala, kao što je litij difenilfosfid. Reakcija kidanja može se također izvesti obradom zaštićenog derivata hinazolina bor ili aluminij trihalidom kao što je bor tribromid. Ove se reakcije preporučljivo izvode u prisutnosti reakcijski inertnog otapala na nekoj pogodnoj temperaturi.

Spojevi formule I, kod kojih R^1 ili R^2 je (C₁-C₄)alkilsulfinil ili (C₁-C₄)-alkilsulfonyl skupina, pripremaju se oksidacijom jednog spoja formule I. kod koga R^1 i R^2 je jedna (C₁-C₄)alkilsulfanil skupina. Poznata su pogodna sredstva za oksidaciju sulfanila u sulfinil i/ili sulfonyl, na primjer vodik peroksid, neka perkiselina (kao što je 3-klorperoksibenzojeva kiselina ili peroksioktana kiselina), peroksisulfat alkalnog metala (kao stoje kalij peroksimonosulfat), kromtrioksid ili plinoviti kisik u prisutnosti platine. Oksidacija se obično vrši pod što je moguće blažim uvjetima, koristeći stehiometrijsku količinu agensa kako bi se smanjila opasnost od suviše oksidacije i oštećenja drugih funkcionalnih skupina. Općenito uzevši, reakcija se odvija u pogodnom otapalu kao što je metilen klorid, kloroform, aceton, tetrahidrofuran ili terc-butil metil eter, a na temperaturi od oko -25 do 50°C, poželjno na, ili blizu temperature okolne sredine, tj. u opsegu od 15 do 35 °C. Kada se želi spoj koji sadrži sulfinil skupinu, tada treba koristiti blaže oksidacijsko sredstvo kao što je natrij ili kalij metaperjodat, u polarnom otapalu kao što je oktana kiselina ili etanol. Spojevi formule I. koji sadrže jednu (C₁-C₄)alkilsulfonyl skupinu mogu se dobiti oksidacijom odgovarajućeg (C₁-C₄)alkilsulfinil spoja ili jednog (C₁-C₄)alkilsulfanil spoja.

Spojevi formule I. gdje R^1 je eventualno supstituiran (C₁-C₄)alkanoil-amino, ureido, 3-fenilureido, benzamido ili sulfonamido, može se pripremiti aciliranjem ili sulfonilacijom odgovarajućeg spoja gdje R^1 je amino. Pogodna sredstva za aciliranje su sva poznata sredstva za aciliranje amino u acil-amino, na primjer acil halidi, kao što su (C₂-C₄)alkanoil klorid ili bromid, ili benzoil klorid ili bromid, anhidridi alkanoeve kiseline ili miješani anhidridi (npr. anhidrid oktene kiseline ili miješani anhidrid formiran reagiranjem jedne alkanoeve kiseline i jednog (C₁-C₄)alkoksikarbonil halida, na primjer (C₁-C₄)alkoksikarbonil klorida, u prisutnosti jedne pogodne baze. Za proizvodnju onih spojeva formule I. gdje R^1 je ureido ili 3-fenilureido, pogodan agens za aciliranje je, na primjer, neki cijanat, na primjer cijanat alkalnog metala kao što je natrij cijanat, ili neki izocijanat kao što je fenil izocijanat. N-sulfoniliranje se može izvesti pogodnim sulfonyl halidima ili sulfonyl anhidridima u prisutnosti jedne baze terciarnog amina. Općenito uzevši, aciliranje ili sulfonilacija se odvija u reakcijski inertnom otapalu i na temperaturi u opsegu od oko -30 do 120°C, pogodno na, ili blizu temperature okolne sredine.

Spojevi formule I. gdje R^1 je (C₁-C₄)alkoksi ili supstituiran (C₁-C₄)-alkoksi ili R^1 je (C₁-C₄)alkilamino ili supstituiran mono-N- ili di-N-(C₁-C₄)-alkilamino, pripremaju se alkilacijom, preporučljivo u prisutnosti jedne pogodne baze, odgovarajućeg spoja kod koga R^1 je hidroksi ili amino. Pogodna sredstva za alkilaciju obuhvaćaju halide alkila ili supstituiranog alkila, na primjer eventualno supstituiran (C₁-C₄)alkil klorid, bromid ili jodid, u prisutnosti pogodne baze u reakcijski inertnom otapalu i na temperaturi u opsegu od oko 10 do 140°C, pogodno na, ili blizu temperature okolne sredine.

Za proizvodnju onih spojeva formule I. gdje R^1 je jedan amino-, oksi ili cijano-supstituiran (C₁-C₄)alkil supstituent, odgovarajući spoj kod koga R^1 jedan (C₁-C₄)alkil supstituent koji ima jednu skupinu koja se može zamijeniti jednom amino-, alkoksi- ili cijano skupinom, reagira se sa odgovarajućim aminom, alkoholom ili cijanidom, poželjno u prisutnosti pogodne baze. Reakcija se poželjno odvija u reakcijski inertnom otapalu ili razređivaču i na temperaturi u opsegu od oko 10 do 100°C, pogodno na, ili blizu temperature okolne sredine.

Spojevi formule I. kod koji R^1 je jedan karboksi supstituent ili supstituent koji obuhvaća jednu karboksi skupinu, pripremaju se hidrolizom odgovarajućeg spoja kod koga R^1 je (C₁-C₄)alkoksikarbonil supstituent ili jedan supstituent koji obuhvaća jednu (C₁-C₄)alkoksikarbonil skupinu. Hidroliza se može izvesti, na primjer, u baznim uvjetima, na primjer u prisutnosti hidroksida alkalnog metala kao što je prikazano u priloženim primjerima.

Spojevi formule I. kod kojih R^1 je amino, (C₁-C₄)alkilamino, di-[(C₁-C₄)alkil]amino, pirolidin-1-il, piperidino, morfolino, piperazin-1-il, 4-(C₁-C₄)-alkilpiperazin-1-il ili (C₁-C₄)alkilsulfanil, mogu se pripremati reagiranjem, u prisutnosti pogodne baze, odgovarajućeg spoja kod koga R^1 je jedan amin ili tiol zamjenjiva skupina sa odgovarajućim aminom ili tiolom. Reakcija se poželjno odvija u reakcijski inertnom otapalu ili razređivaču i na temperaturi u opsegu od oko 10 do 180°C, pogodno u opsegu od 100 do 150°C.

Spojevi formule I. kod kojih R^1 je 2-oksopirrolidin-1-il ili 2-oksopiperidin-1-il pripremaju se ciklizacijom, u prisutnosti pogodne baze, od odgovarajućeg spoja kod koga R^1 je jedna halo-(C_2 - C_4)alkanoilamino skupina. Reakcija se poželjno odvija u reakcijski inernom otapalu ili razređivaču i na temperaturi u opsegu od oko 10 do 100°C, pogodno na, ili oko temperature okolne sredine.

Za proizvodnju spojeva formule I. kod kojih R^1 je karbamoil, supstituiran karbamoil, alkanoiloksi ili supstituiran alkanoiloksi, pogodno je karbamoiliziranje ili aciliranje odgovarajućeg spoja kod koga R^1 je hidroksi.

Pogodna sredstva za aciliranje poznata za aciliranje hidroksiaril skupina u alkanoliloksiaril skupine obuhvaćaju, na primjer, (C_2 - C_4)alkanoil anhidride i miješane anhidride, kako je naprijed opisano, i mogu se koristiti njihovi pogodni supstituirani derivati, obično u prisutnosti jedne pogodne baze. Alternativno, (C_2 - C_4)alkanojeve kiseline ili njihovi pogodno supstituirani derivati mogu se spojiti s jednim spojem formule I. kod koga R^1 je hidroksi uz pomoć jednog sredstva za kondenziranje kao što je jedan karbodiimid. Za proizvodnju onih spojeva formule I. kod kojih R^1 je karbamoil ili supstituirani karbamoil, pogodna sredstva za karbamoiliziranje su, na primjer, cijanati ili alkil ili arilizocijanati, obično u prisutnosti pogodne baze. Alternativno, pogodni međuproizvodi kao što je kloroformijat ili karbonilimidazolil derivat nekog spoja formule I. kod koga R^1 je hidroksi, mogu se generirati, na primjer, obradom tog elementa fosgenom (ili nekim ekvivalentom fosgena) ili karbonildiimidazolom. Dobiven međuproizvod može se zatim reagirati sa odgovarajućim aminom ili supstituiranim aminom da se dobiju željeni derivati karbamoila.

Spojevi formule I. kod kojih R^1 je aminokarbonil ili supstituiran aminokarbonil, mogu se pripremati aminolizom pogodnog međuproizvoda kod koga R^1 je karboksi.

Aktivisanje i spajanje spojeva formule I. kod kojih R^1 je karboksi može se izvesti raznim postupcima poznatim stručnjacima. Pogodni postupci obuhvaćaju aktivaciju karboksila kao halogenid-anhidrida, azida, simetričnog ili miješanog anhidrida, ili aktivnog estera odgovarajuće reaktivnosti za spajanje sa željenim aminom. Primjeri takvih vrsta međuproizvoda i njihove proizvodnje i primjene kod spajanja sa aminima, mogu se naći u velikom broju u literaturi, na primjer, M. Bodansky i A. Bodansky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, New York, 1984. Dobiveni spojevi formule I. mogu se izdvojiti i pročistiti standardnim postupcima kao što je uklanjanje otapala i rekristalizacija ili kromatografija.

Polazni materijali za naprijed opisane reakcijeke sheme (na primjer amini, hinazolini i aminske zaštitne skupine) mogu se lako nabaviti ili ih stručnjaci mogu lako sintetizirati korištenjem konvencionalnih postupaka organske sinteze. Tako, na primjer, pripremanje derivata 2,3-dihidro-1,4-benzoksazina opisali su R.C. Elderfield, W.H. Todd, S. Gerber, gl. 12 u "Heterocyclic Compounds", vol. 6, urednik R.C. Elderfield, John Wiley and Sons, Inc., N.Y., 1957. Spojevi supstituiranog 2,3-dihidrobenzotiazinila opisali su R.C. Elderfield i E.E. Harris u gl. 13, vol. 6 Elderfieldove knjige "Heterocyclic Compounds".

Izvršni hinazolini formule I. mogu postojati u solvativiranom i u nesolvativiranom obliku, kao što su hidratirani oblici. Podrazumijeva se da izum obuhvaća sve te solvativirane, kao i nesolvativirane oblike koji djeluju protiv hiperproliferativnih oboljenja. Pogodna farmaceutski prihvatljiva sol jednog spoja formule I. je, na primjer, jedna aditivna sol kiseline odgovarajućeg spoja koje je dovoljno bazično, na primjer aditivna sol kiseline sa, na primjer, jednom neorganskom ili organskom kiselinom kao što je klorovodična, bromovodična, sumporna, fosfonska, metansulfonska, benzensulfonska, trifluorooctena, limunova, mliječna ili maleinska kiselina. Pogodna farmaceutski prihvatljiva aditivna sol baze jednog spoja formule I. koje je kiselo, je sol nekog alkalnog metala, na primjer sol litija, natrija ili kalija; sol nekog alkalno zemnog metala, na primjer sol kalcija ili magnezija; amonijeva sol; ili sol sa nekom organskom bazom koja daje fiziološki prihvatljiv kation, na primjer sol sa metilaminom, dimetilaminom, trimetilaminom, piperidinom, morfolinom ili tris-(2-hidroksietil)aminom. Sve su te soli u opsegu ovog izuma i mogu se pripremati konvencionalnim postupcima. Tako, na primjer, mogu se pripremati jednostavnim kontaktiranjem kiselih i baznih cjelina, obično u stehiometrijskom odnosu, bilo u vodenom, bezvodnom ili djelomično vodenom mediju, već prema potrebi. Soli se izdvajaju filtriranjem; taloženjem s nekim neotapalom, preporučljivo nekim eterskim ili ugljikovodičnim otapalom, a zatim filtriranjem i isparavanjem otapala ili, u slučaju vodenih otopina, liofilizacijom.

Neki od spojeva formule I. imaju asimetrične ugljikove atome. Takve diastereomerne mješavine mogu se razdvojiti na svoje pojedinačne diastereomere na bazi njihovih fizičko-kemijskih razlika inače poznatim postupcima, na primjer kromatografijom i/ii frakcionalnom kristalizacijom. Enantiomeri se mogu razdvojiti pretvaranjem enantiomerne mješavine u diastereomernu mješavinu reagiranjem s jednim odgovarajućim optički aktivnim spojem (na primjer alkoholom), razdvajanjem diastereomera i pretvaranjem (na primjer hidroliziranjem) pojedinačnih stereomera u odgovarajuće čiste enantiomere. Svi ovi izomeri, uključujući smjese diastereomera i čisti enantiomeri smatraju se kao dio izuma.

Aktivni spojevi prema ovom izumu su moćni inhibitori erbB porodice onkogenih i protoonkogenih protein tirozinskih kinaza kao što je receptor epidermnog faktora rasta (EGFR), erbB², HER³ ili HER⁴ pa su tako svi prilagođeni za

terapeutsku primjenu kao protuproliferativna sredstva (na primjer protukancerozna) kod sisavaca, posebno ljudi. Točnije, spojevi prema ovom izumu su sredstva za liječenje ili preventivu, za liječenje niza humanih tumora (bubrežni, jetre, mokraćnog mjehura, dojke, želuca, jajnika, debelog crijeva, prostate, pankreasa, pluća, vagine, tiroidne žlijezde, karcinoma jetre, sarkoma, glioblastoma, raznih tumora glave i vrata), i drugih hiperplastičnih stanja kao što je benigna hiperplazija kože (na primjer psorijaza) ili prostate (na primjer BPH). Očekuje se da, pored toga, hinazolin prema prikazanom izumu može djelovati protiv niza leukemija i limfoidnih malignosti.

Također se može očekivati da će aktivni spojevi biti korisni kod liječenja dodatnih poremećaja kod kojih se javljaju nenormalna međusobna djelovanja liganda/receptora izražavanja, aktivirajući ili signalni događaji povezani s raznim protein tirozinskim kinazama, čije je delovanje sprečavano agensima formule I.

Ovakvi poremećaji mogu obuhvatiti poremećaje neurona, neuroglija, astrocita, hipotalamusa, drugih žlijezda, makrofaga, epitela, vezivnog tkiva i blastomjernih stanica s kojima može biti povezana nenormalna funkcija, izražavanje, aktivacija ili signaliziranje erbB tirozinske kinaze. Pored toga, spojevi formule I. mogu imati terapeutsku primjenu kod upalnih angiogenih i imunoloških poremećaja povezanih i sa identificiranim, i sa još neidentificiranim tirozinskim kinazama koje su inhibirane spojevima formule I.

Aktivnost in vitro aktivnih spojeva na inhibiranju receptor tirozinske kinaze (a time i potonjeg proliferativnog reagiranja, na primjer raka) može se odrediti sljedećim, detaljno opisanom postupkom.

Djelovanje aktivnih spojeva, in vitro, može se odrediti veličinom inhibicije fosforiliranja jedne egzogene podloge (na primjer Lys2-Gastrin ili polyGluTyr (4:1) slučajni kopolimer (L Posner i dr., Biol. Chem. 267 (29), 20638-47, 1992)) na tirozinu kinazom receptora epidermnog faktora rasta pomoću jednog spoja za provjeru a u odnosu na kontrolni uzorak. Afinitetski pročišćen, topiv humani EGF receptor (96 ng) dobiven je prema postupku koji su dali G.N. Gill, W. Weber, Methods in Enzymology, 146, 82-88 (1987), iz A431 stanica (American Type Culture Collection, Rockville, MD) i predinkubiran je u jednoj mikrofugnoj epruveti sa EGF (2 (μl) u fosforilacijskom puferu - vanadatu (PBV: 50 mM HEPES, pH 7,4; 125 mM NaCl; 24 mM MgCl₂; 100 (mM natrij ortovanadata), u ukupnoj zapremini od 10 l, tijekom 20-30 minuta na sobnoj temperaturi. Ispitni spoj, otopljen u dimetilsulfoksidu (DMSO), razblažen je u PBV, pa je 10 l pomiješano sa mješavinom EGF receptor/EGF i inkubirano 10-30 minuta na 300°C. Reakcija fosforiliranja je potaknuta dodavanjem 20 l smjese 23P-ATP/supstrat 120 M Lys2-Gastrin (sekvencija u jednoslovnom kodu za aminokiseline, KKKGPWLEEEEEAYGWLDF), 50 nM HEPES pH 7,4, 40 (mM ATP, 2 (Ci ([23P]-ATP) u smjesu EFG/EGF i inkubiranjem od 20 minuta na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekida dodavanjem 10 l prekidačke otopine (0,5 M EDTA (etilendiaminooctena kiselina), pH 9, 2 mM ATP i 6 l 2N HCl. Epruvete se centrifugiraju pri 14 000 min⁻¹, 4°C, u trajanju od 10 minuta. 35 (l površinskog sloja iz svake od epruveta pipetom je nanijeto na krug promjera 2,5 cm Whatman P81 papira, zajednički isprano četiri puta u 5% octenoj kiselini, 1 litra po pranju, a zatim sušeno na zraku. To je dovelo do vezanja podloge na papir uz gubitak ATP kod ispiranja. Zahvaćen [23P] je mjeren pomoću tekuće scintilacijske spektrometrije. Zahvaćanje u odsustvu podloge (na primjer Lys2-gastrina) oduzima se od svih vrijednosti kao pozadina pa se postotak inhibicije proračunava u odnosu na kontrolne uzorke bez prisutnosti spoja.

Ovakva ispitivanja, izvedena u jednom dijapazonu doza ispitnih spojeva, omogućuju određivanje približne IC⁵⁰ vrijednosti in vitro inhibiranja djelatnosti EGFR kinaze. Premda se inhibitorska svojstva spojeva formule I. mogu mijenjati sa strukturnim promjenama, što se može očekivati, djelovanje koje obično iskazuju ovi agensi, određeno na naprijed opisan način, u opsegu je od IC⁵⁰ = 0,0001-30 M.

Djelovanje aktivnih spojeva, in vivo, može se odrediti veličinom inhibicije rasta tumora jednim ispitnim spojem u odnosu na kontrolni uzorak. Inhibitorno djelovanje na rast tumora mjeri se metodama koje su predložili Corbett, T.H. i dr., "Tumor Induction Relationships in Development of Trans-plantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with a Note on Carcinogen Structure", Cancer Res., 35, 2434-2439 (1975) i Corbett, T.H. i dr., "A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy", Cancer Chemother. Rep. (Part2), 5, 169-186 (1975), sa neznatnim modifikacijama. Tumori su izazvani u lijevoj slabini potkožnom injekcijom 1 x 10⁶ log fazno kultiviranih stanica tumora (humane karcinomne stanice MDA-MB-468 karcinoma dojke i HNS karcinoma glave i vrata) suspendiranih u 0,10 ml RPMI 1640. Nakon što je prošlo dovoljno vremena da se tumori mogu osjetiti pipanjem (promjera 2-3 mm), opitne životinje (beztimusni miševi) liječeni su aktivnim spojem (formuliranom otapanjem u DMSO tipično pri koncentraciji od 50 do 100 mg/mL, zatim razblaživanjem 1:9 u fiziološkoj otopini ili, alternativno, razblaživanjem 1:9 u 0,1% Pluronic* P105 u 0,9% fiziološkoj otopini) intraperitonealnim (ip) ili oralnim (po) putevima davanja lijeka dvaput dnevno (tj. svakih 12 sati) 5 uzastopnih dana. Kako bi se odredilo protutumorsko djelovanje, tumor je mjeren u milimetrima kljunastim mjerilom sa nonijusom preko dva promjera, a veličina tumora (mg) proračunata je korištenjem formule: Masa tumora = (duljina x [širina]²)/2, prema metodi koju su dali Geran, R.I. i dr., "Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems", treće izdanje, Cancer Chemother. Rep., 3, 1-104 (1972). Rezultati su izraženi kao postotna inhibicija, a prema formuli: Inhibicija (%) = (TuWcontrol - TuWtest)/TuWcontrol x 100%.

Mjesto usađivanja tumora u slabini osigurava ponovljive provjere odnosa doza/reagirane za razne kemoterapeutske agense, a postupak mjerenja (promjer tumora) sigurna je metoda za procjenu brzina rasta tumora.

Davanje aktivnih spojeva može se izvesti bilo kojom metodom koja omogućava dostavljanje spoja do mjesta djelovanja (na primjer stanica raka). Ove metode obuhvaćaju oralne puteve, puteve kroz dvanaestopalačno crijevo, parenteralne injekcije (uključujući intravenske, potkožne, intramuskularne, intravaskularne injekcije ili infuzije), mjesno davanje, itd.

Količina danog aktivnog spoja ovisit će, svakako, o subjektu koji se liječi, o ozbiljnosti oboljenja, o načinu davanja i o procjeni lijčenika koji prepisuje lijekove. Djelotvorna je doza, međutim, u opsegu od približno 0,001-100 mg/kg, poželjno 1 do 35 mg/kg u jednoj ili u podijeljenim dozama. Za prosječnog čovjeka od 70 kg, to bi iznijelo 0,05 do 7 g/dan, preporučljivo 0,2 do 2,5 g/dan.

Preparat može biti, na primjer, u obliku pogodnom za oralno davanje kao tableta, kapsula, pilula, prašak, formulacije za produljeno ispuštanje, otopine, suspenzije, za parenteralne injekcije kao sterilna otopina, suspenzija ili emulzija, za mjesno davanje kao mast ili krema, ili za rektalno davanje kao supozitorij. Farmaceutski preparat može biti u obliku jediničnih doznih oblika pogodnih za pojedinačno davanje preciznih doza.

Farmaceutski preparati će sadržavati uobičajen farmaceutski nosač ili neutralni punitelj i spoj prema izumu kao aktivni sastojak. Pored toga, može sadržavati druge medicinske ili farmaceutske agense, nosače, adjuvanse, itd.

Farmaceutski preparati prema izumu mogu sadržavati 0,1% - 95% spoja, preporučljivo 1% - 70%. U svakom slučaju, preparat ili formulacija koja će se davati sadržavat će količinu aktivnog spoja u iznosu djelotvornom da ukloni ili smanji simptome kod subjekta koji se liječi, tj. hiperproliferativnih oboljenja, tijekom liječenja. Primjeri oblika za parenteralno davanje obuhvaćaju otopine ili suspenzije u sterilnim vodenim otopinama, na primjer vodenim otopinama propilen glikola ili dekstroze. Ovi dozni oblici mogu, po stanici, biti puferirani.

Pogodni farmaceutski nosači obuhvaćaju inertne razređivače ili punitelje, vodu i razna organska otapala. Farmaceutski preparati mogu, ako se želi, sadržavati dodatne sastojke kao što su sredstva za davanje ukusa, veziva, inertni punitelji i slično. Tako se za oralno davanje mogu koristiti tablete koje koriste razne inertne punitelje, kao što je, na primjer, limunova kiselina, zajedno sa različitim sredstvima za razlaganje, kao što je škrob, alginska kiselina i izvjesni kompleksni silikati kao i sa vezivnim agensima kao što su saharoza, želatina i bagrem. Pored toga su sredstva za podmazivanje kao što je magnezij stearat, natrij lauril sulfat i talk često korištena u svrhu izrade tableta. Kruti preparati sličnog tipa mogu se također koristiti u mekim i tvrdim punjenim želatinskim kapsulama. Za to preporučljivi materijali obuhvaćaju laktozu ili mliječni šećer i polietilen glikole velike molekulske mase. Kada se za oralno davanje žele vodene suspenzije ili eliksiri, aktivni spoj u njima može biti kombinirano sa raznim zaslađivačima ili sredstvima za davanje ukusa, sredstvima za bojenje ili bojama, ako se želi, emulgatorima ili sredstvima za suspendiranje, zajedno sa razređivačima kao što je voda, etanol, propilen glikol, glicerol ili njihove kombinacije.

Stručnjacima su poznati, ili će im biti jasni, postupci za pripremanje raznih farmaceutskih preparata sa nekom specifičnom količinom aktivnog spoja. Za primjere vidjeti Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15. izdanje (1975).

Naprijed opisano liječenje hiperproliferativnih oboljenja može se provesti kao posebna terapija ili može obuhvatiti, pored aktivnog spoja, jednu ili više drugih protutumorskih supstancija. Ovakvo kombinirano liječenje može se ostvariti istodobnim, redosljednim, cikličnim ili posebnim doziranjem pojedinačnih komponenata za liječenje. Tekuća kromatografija visokog tlaka (HPLC) korišćena u sljedećim primjerima i pripremanjima, izvedena je prema sljedećoj metodi, osim kada je modificirana u specifičnim primjerima. Perkin-Elmer Pecosphere(3X3C stupac u obliku uloška (3 mm x 3 cm, C18, koja se može nabaviti od Perkin Elmer Corp., Nonvalk, CT 06859) sa jednom Brownlee(RP-8 Newguard predstupcem (7 m, 3,2 mm x 12 mm, koja se može dobiti od Applied Biosystems Inc., San Jose, CA 95134) koja je prethodno u pH 4,50, 200 mM amonij acetatnom puferu. Uzorci su ispirani koristeći linearni gradijent od 0-100% acetonitril/pH 4,50, 200 mM NH₄ acetata tijekom 10 minuta sa protokom od 3,0 mL/min. Kromatogrami su generirani u opsegu od 240-400 nm koristeći detektor sa skupinom dioda.

Podrazumijeva se da izum nije ograničen na posebna izvođenja koja su ovdje prikazana i opisana, već se mogu vršiti razne izmjene i modifikacije bez odstupanja od duha i opsega izuma kako je opisano u patentnim zahtjevima.

PRIMJER 1.

(4-azidofenil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-amin hidroklorid

4-klor-6,7-dimetoksihinazolin (250 mg, 1,12 mmol) i 4-azidoanilin hidroklorid (200 g, 1,11 mmol) refluksirani su u 10 mL izopropil alkohola u trajanju od 30 min, ohlađeno i filtrirano da bi se dobio nazivni proizvod koji je ispran u 10 mL

izopropil alkohola i sušen u vakuumu pri 70°C, 392 mg (985); t.t. 200-205°C (razlaganje).

PRIMJER 2.

5 (6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin hidroklorid

4-kloro-6,7-dimetoksihinazolin (250 mg, 1,12 mmol) i 3-etinil-anilin (137 mg, 1,17 mmol) refluksirani su u 10 mL izopropil alkohola tijekom 30 min, ohlađeni i filtrirani da bi se dobio kruti nazivni proizvod koji je ispran u 10 mL izopropil alkohola i sušen u vakuumu pri 70°C, 338 mg (99%); t.t. 269-270°C.

10

PRIMJER 3.

(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-[3-(3'-hidroksipropin-1-il)fenil]-amin

15 Smjesa (3'-bromofenil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-amin hidroklorida (250 mg, 0,591 mmol), tetrakis (trifenilsulfosfin)paladija (100 mg), propargil alkohola (600/IL), 7 mL bezvodnog, dušikom pročišćenog dietilamina i kuprojodida (10 mg) refluksirana je 5 sati, ohlađena i filtrirana, da bi se dobio nazivni proizvod koji je dva puta ispran u 2 mL 50% mješavini dietilamin/ metanol; 136 mg. Kruta supstancija je rekristalizirana iz metanola da bi se dobio čisti nazivni proizvod nakon sušenja u vakuumu pri 70°C, 73 mg (37%); t.t. 267-268°C.

20

PRIMJER 4.

[(3-(2'-aminometil-etinil)fenil)]-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-amin hidroklorid

25 Nazivni proizvod iz primjera 3 (50 mg, 0,149 mmol), trifenilfosfin (60 mg, 0,225 mmol), ftalimid (165 mg, 1,12 mmol) i dietil azodikarboksilat (36μL, 0,288 mmol) miješani su 16 sati na sobnoj temperaturi u 3 mL bezvodnog tetrahidrofurana. Reagirajuća smjesa je koncentrirana do krutog stanja i impulsno kromatografirana na silikagelu, isprana 15% mješavinom aceton: metilenklorid, da bi se dobio čist kruti [(3-(2'-aminometil-etinil)fenil)]-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin koji je preveden u sol hidroklorida dodavanjem 1 mL bezvodne 1M HCl u metanolu i zatim 3 mL izopropil alkohola. Sol je izdvojena filtriranjem, sušena i neposredno korištena u sljedećem stupnju; 15 mg. Tih 15 mg, 0,0323 mmol, obrađeno je u 0,5 mL hidrazin hidrata i 1 mL metanola tijekom 30 minuta. Reakcijska smjesa je isparena u vakuumu, a proizvod je izdvojen impulsnom kromatografijom, ispran 10% metanolom u metilen kloriru. Čist nazivni proizvod je izdvojen nakon konverzije u njegovu sol hidroklorida sa 1 mL 1M HCl u metanolu, taloženja sa izopropil alkoholom i dietil eterom i sušenja u vakuumu; 5,6 mg (47%), t.t. 275° (razlaganje).

35

PRIMJER 5.

(3-etinilfenil)-(6-nitrohinazolin-4-il)-amin hidroklorid

40 4-kloro-6-nitrohinazolin (1,06 g, 5,00 mmol) i 3-etinilanilin (1,00 g, 5,30 mmol) refluksirani su 3 sata u 10 mL izopropil alkohola, ohlađeni i, nakon 16 sati na sobnoj temperaturi, filtrirani da bi se dobio kruti nazivni proizvod koji je ispran u 10 mL izopropil alkohola i sušen u vakuumu na 70°C, 1,27 g (78%); t.t. 255-256°C.

PRIMJER 6.

45

(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-(4-etinilfenil)amin

50 Nazivni proizvod je pripremljen sljedećim postupkom u tri stupnja, bez pročišćavanja međuproizvoda. 4-kloro-6,7-dimetoksihinazolin (250 mg, 1,113 mmol) i 4-jodoanilin (268 mg, 1,224 mmol) refluksirani su u 10 mL izopropil alkohola u trajanju od 3 sata, ohlađeni na sobnu temperaturu i filtrirani da bi se dobio krut (4-jodofenil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)aminhidroklorid, koji je ispran u 10 mL izopropil alkohola i sušen u vakuumu na 70°C. Smjesa koja se sastojala od (4-jodofenil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin hidroklorida (250 mg, 0,564 mmol), tetrakis (trifenilfosfin)paladija (50 mg), trimetilsililacetilena (160μL, 1,13 mmol), 4 mL bezvodnog, dušikom pročišćenog dietil amina i kuprojodida (10 mg) refluksirana je 2 sata, ohlađena i koncentrirana u vakuumu, kako bi se dobio ostatak koji je podijeljen između kloroforma i 1N HCl. Na razdjelnoj površini dviju tekućih faza formiran je krut [4-(2'-(trimetilsilil)-etinil)fenil]-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin i filtriran je i sušen u vakuumu; 170 mg (80%).

55

[4-(2'-(trimetilsilil)etinil)fenil]-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin (100 mg, 0,265 mmol) i bezvodni kalij karbonat (125 mg, 0,906 mmol) miješani su u 3 mL metanola i 1 mL vode na sobnoj temperaturi tijekom 2,5 sata. Reagirajuća smjesa je koncentrirana u vakuumu i podijeljena između 20 mL kloroforma i 20 mL 1N klorovodične kiseline. Organski sloj je sušen preko magnezij sulfata, filtriran i isparen u vakuumu kako bi se dobio nazivni proizvod koji je trituriran dietil eterom i sušen u vakuumu na 70°C; 81 mg (90%), l.i. 239°C, uz razlaganje.

60

PRIMJER 7.

(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-(3-etinil-2-metilfenil)-amin

Nazivni proizvod je pripremljen sljedećim postupkom u tri stupnja, bez pročišćavanja međuproizvoda. Smjesa koja se sastojala od 3-bromo-2-metil-anilina (1,00 g, 5,37mmol), tetraksi(trifenilfosfin)paladija (200 mg), trimetil-sililacetilena (1,053 g, 10,75 mmol), 10 mL bezvodnog, dušikom pročišćenog dietilamina i kuprojodida (10 mg) refluksirana je 16 sati, hladena i koncentrirana u vakuumu, kako bi se dobio ostatak koji je podijeljen između kloroforma i 1N HCL. Organski sloj je ispran slanom otopinom, sušen preko magnezij sulfata i isparen u vakuumu kako bi se dobio ostatak, 3-[2'-(trimetilsilil)-etinil]-2-metilanolin koji je pročišćen impulsnom kromatografijom na silika gelu ispranom u 1:1 heksani/metilen kloridu, 200 mg (18%).

4-kloro-6,7-dimetoksihinazolin (104 mg, 0,466 mmol) i, 3-[2'-(trimetil-silil)-etinil]-2-metilanolin (100 mg, 0,491 mmol) refluksirani su 16 sati u 9 mL izopropil alkohola, ohlađeni na sobnu temperaturu i filtrirani kako bi se dobio ostatak krutog {3-[2'-(trimetilsilil)etinil]-2'-metilfenil}-(6,7-dimetoksihi-nazolin-4-il)amin hidroklorida koji je ispran u 10 mL izopropil alkohola i trituiran 16 sati dietileterom. Tankoslojna kromatografija na silikagelu (9:1 kloroform:metanol) ukazala je daje ostatak nečist proizvod. Ostatak je pročišćen impulsnom kromatografijom na silika gelu (9:1 metilen klorid: metanol) kako bi se dobio, nakon koncentriranja i sušenja u vakuumu, čist proizvod, 64 mg (33%). Proizvod je otopljen u 3 mL metanola i obrađen sa 64 mg bezvodnog kalij karbonata na sobnoj temperaturi tijekom 3 sata. Reagirajuća smjesa je koncentrirana u vakuumu i podijeljena između 1N HCl i hloroforma. Krut nazivni proizvod formiran je na razdjelnoj površini dviju tekućih faza i filtriran je i sušen u vakuumu; 40 mg (84%), t.t. 225°C.

PRIMJER 8.

(6-amino-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin

(3-etinilfenil)-(6-nitro-hinazolin-4-il)amin hidroklorid (500 mg, 1,50 mmol) otopljen je u 10 mL mravlje kiseline i po dijelovima miješan s natrij ditionitom (1,10 g, 6,28 mmol) na sobnoj temperaturi. Nakon 2 sata smjesa je ugašena sa 120 mL vode i filtrirana. Filtrat je isparen u vakuumu do ostatka koji je otopljen u 100 mL 1:1 metanol:kloroforma, filtriran i isparen u vakuumu kako bi se dobio drugi ostatak. Ovaj je trituiran sa 200 mL 5 % natrij bikarbonata tijekom 30 min, filtriran, ispran vodom i sušen u vakuumu 16 sati. Impulsna kromatografija na silika gelu ispranom etil acetatom dala je čist (6-amino-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin; 140 mg (34%), t.t. 165°C, uz razlaganje.

PRIMJER 9.

(3-etinilfenil)-(6-metansulfonilaminohinazolin-4-il)-amin

Nazivni proizvod iz primjera 8 (100 mg, 0,384 mmol), piridin (140µL, 1,68 mmol) i metansulfonil klorid (99µL, 1,26 mmol) refluksirani su u 10 mL 2,2-diklorešana u trajanju od 7 sati. Ragirajuća smjesa je ohlađena i isparena u vakuumu do ostatka koji je trituiran u 10 mL 1N HCl, filtriran i sušen u vakuumu kako bi dao (3-etinilfenil)-(6-metansulfonilaminohinazolin-4-il)-amm; 140 mg (34%); t.t. 165°C, uz razlaganje.

PRIMJER 10.

(3-etinilfenil)-(6,7-metilendioksihinazolin-4-il)-amin hidroklorid

4-kloro-6,7-metilendioksihinazolin (200 mg, 1,04 mmol) i 3-etinilanolin (127 mg, 1,09 mmol) refluksirani su 16 sati u 5 mL izopropil alkohola, ohlađeni i filtrirani kako bi se dobio nazivni proizvod, koji je ispran u 10 mL izopropil alkohola i sušen u vakuumu na 70°C, 266 mg (79%); t.t. >350°C.

PRIMJER 11.

((6,7-dimetoksminazolin-4-il)-3-etinil-6-metilfenil)-amin hidroklorid

Nazivni proizvod je pripremljen sljedećim postupkom u tri stupnja, bez pročišćavanja međuproizvoda. Smjesa koja se sastojala od 4-bromo-2-nitro-toluola (1,50 g, 6,94mmol), tetraksi(trifenilfosfin)paladija (750 mg), trimetil-sililacetilena (3,00 mL, 21,21 mmol), i kuprojodida (20 mg) u 20 mL bezvodnog, dušikom pročišćenog dietilamina refluksirana je 2 sata, hladena i koncentrirana u vakuumu, kako bi se dobio ostatak koji je podijeljen između 100 mL etil acetata i 100 mL 1N HCL.

Organski sloj je ispran dva puta u 50 mL 1 N HCl, a zatim slanom otopinom, sušen preko magnezij sulfata i isparen u vakuumu dok se nije dobio ostatak. Ostatak je otopljen u 10 mL etil acetata i razrijeđen u 200 mL petrolej etera. Krute materije su isfiltrirane a ulje, dobiveno nakon isparavanja filtrata u vakuumu, skrutnuto je kako bi se dobio 4-[2'-(trimerilsilil)etil]-2-nitrotoluol. Ovaj je proizvod reduciran u amino proizvod obradom sa željeznim prahom (1,76 g, 98,5 mmol) u 30 mL metanola i 8 mL koncentrirane klorovodične kiseline na 80°C i tijekom 2 sata. Ohlađena reagirajuća smjesa filtrirana je kroz Celite* pa je filtrat isparen u vakuumu. Ostatak je podijeljen između etil acetata i 5% vodenog natrij bikarbonata. Organski sloj ispran slanom otopinom, sušen preko magnezij sulfata, filtriran i isparen u vakuumu kako bi dao jedno ulje, 5-[2'-(trimetilsilil)etil]-2-metilanilin, koje se nakon izvjesnog stajanja skrutnulo: 1,37 g.

Dobiveni proizvod (185 mg, 0,909 mmol) i 4-kloro-6,7-dimetoksihinazolin (200 mg, 0,890 mmol) refluksirani su 16 sati u terc-butil alkoholu. Nakon hlađenja je reagirajuća smjesa filtrirana kako bi se dobio čist [2-metil-5-(2'-(trimetilsilil)etil)-fenil]-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-amin hidroklorid nakon ispiranja eterom i sušenja u vakuumu; 326 mg (88%). Trimetilsilil skupina je uklonjena otapanjem ovog proizvoda u 5 mL metanola i 1 mL vode i obradom sa kalij karbonatom (320). Nakon 1 sata miješanja, smjesa je filtrirana i koncentrirana u vakuumu. Ovako dobiven ostatak je podijeljen između 100 mL metilen klorida i 100 mL 1N HCl. Vodeni sloj je ekstrahiran sa dodatnih 100 mL metilen klorida. Sakupljeni organski slojevi su sušeni magnezij sulfatom, filtrirani i ispareni u vakuumu, do jednog ostatka koji je otopljen u bezvodnoj 1N HCl u metanolu, koncentriran i istaložen sa eterom. Kruti nazivni proizvod je izdvojen filtriranjem, ispran dietil eterom i sušen u vakuumu na 70°C; 236 mg (88%) t.t. 266-267°C.

PRIMJER 12.

(3-etinilfenil)-(7-nitrohinazolin-4-il)-amin hidroklorid

4-kloro-7-nitrohinazolin (7,97 g, 38,0 mmol) i 3-etinilanilin (4,54 g, 38,8 mmol) refluksirani su u 125 ml terc-butil alkohola tijekom 3 sata, ohlađeni na sobnu temperaturu i filtrirani, kako bi se dobio nazivni proizvod kao kruta supstancija koja je isprana u 10 mL izopropil alkohola i sušena u vakuumu na 700°C, 9,95 g (80%); t.t. 209-210°C, uz razlaganje.

PRIMJER 13.

(3-etilnilfenil)-[6-(4'-toluolsulfonilamino)-hinazolin-4-il]-amin hidroklorid

Nazivni proizvod iz primjera 8 (0,201 mg, 0,774 mmol) i 4-toluolsulfonil klorid (0,441 mg, 2,31 mmol) refluksirani su 5 minuta u 3 mL 1,2-dikloretana i 0,5 mL piridina. Reagirajuća smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu, razblažena sa 75 mL etil acetata i isprana dva puta sa 75 mL vode, jednom sa 75 mL 3% natrij bikarbonata i jednom sa 75 mL slane otopine. Organski sloj je sušen preko magnezij sulfata, filtriran i isparen u vakuumu do ostatka koji je pročišćen kromatografijom, koristeći jedan Chromatron (ispiran etil acetatom kako bi se dobio krut nazivni proizvod; 86,7 mg (27%), t.t. 220-222°C.

PRIMJER 14.

(3-etinilfenil)-(6-[2'-ftalimido-etan-1'-ilsulfonilamino]hinazolin-4-il)-amin hidroklorid

Nazivni proizvod iz primjera 8 (0,20 mg, 0,768 mmol) i 2-ftalimido-1-etansulfonil klorid (0,615 mg, 2,25 mmol) refluksirani su 16 sati u 2 mL 1,2-diklormetana i 0,5 mL piridina, ohlađeni do sobne temperature, razblaženi sa 100 mL kloroforma i isprani u 50 mL 3% natrij bikarbonata i 50 mL slane otopine. Organski sloj je sušen preko magnezij sulfata, filtriran i isparen u vakuumu do ostatka koji je otopljen u minimalnom metilen kloridu i istaložen sa petrolej eterom, 188 mg. Talog je pročišćen kromatografijom (Chromatotrongetil acetat) kako bi se dobio nazivni proizvod kao kruta supstancija; 53,4 mg (14%), t.t. 197-200°C.

PRIMJER 15.

(3-etinilfenil)-(6-gvanidinohinazolin-4-il)-amin hidroklorid

Nazivni proizvod iz primjera 8 (0,302 mg, 1,16 mmol) i 3,5-dimetilpirazol-1-karboksamidin (0,328 mg, 2,36 mmol) refluksirani su 24 sata u 10 mL 1,2-dikloretana i 0,97 mL octene kiseline, ohlađeni na sobnu temperaturu i filtrirani kako bi dali sirov acetat nazivnog proizvoda. Proizvod je otopljen u 35 mL metanola i obrađen sa 15 mL bezvodne 1N HCl u metanolu, u trajanju od 15 minuta, a zatim istaložen sa 75 mL dietil etera. Krut nazivni proizvod je izdvojen filtriranjem i sušen u vakuumu na 70°C; 91,2 mg (23%), t.t.>400°C.

PRIMJER 16.

(7-aminohinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin

Nazivni proizvod iz primjera 12 (1,039 g, 3,18 mmol) otopljen je u 50 ml tetrahidrofurana, 10 mL metanola i 5 mL kloroforma na 50°C. Dodani su natrijdihidrofosfit (NaH_2PO_2 , 3,822 g, 38 mmol) i 10% paladija na ugljiku (0,19 g), a zatim je ukapavanjem dodano 10 mL vode. Kada je dodano 3 mL vode, smjesa je postala uočljivo homogenija. Nakon jednog sata smjesa je filtrirana kroz Celite. Celite je detaljno ispran metanolom i kloroformom. Kombinirana organska otapala bila su isparena u vakuumu do ostatka koji je bio trituiran s vodom, 3% vodenim natrij bikarbonatom i filtriran. Krut nazivni proizvod je ispran vodom, a zatim dietil eterom i sušen u vakuumu, 1,054 gm (127%, vlažan). Dio ovog proizvoda je rekristaliziran iz jedne minimalne količine vrelog etanola i vode kako bi se dobio, nakon uklanjanja malog prvoizdvojenog nečistog materijala, čist nazivni proizvod (43%), t.t. 180°C (razlaganje).

PRIMJER 17.

(3-etinilfenil)-(7-metoksihinazolin-4-il)-aminhidroklorid

4-kloro-7-metoksihinazolin (274 mg, 3,72 mmol) i 3-etinilalanin (436 mg, 3,72 mmol) refluksirani su 3 sata u 15 mL terc-butil alkohola, ohlađeni i filtrirani, kako bi dali krut nazivni proizvod koji je bio ispran u 10 mL izopropil alkohola i sušen u vakuumu na 70°C, 977 mg (84%); t.t. 229-231°C.

PRIMJER 18.

(6-karboksimetoksihinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin hidroklorid

4-klor-karbometoksihinazolin (100 mg, 0,460 mmol) i 3-etinilalanin hidroklorid (53,4 mg, 0,456 mmol) refluksirani su 2 sata u 2 mL terc-butil alkohola, razblaženi sa 2 mL izopropil alkohola i filtrirani kako bi se dobio krut nazivni proizvod, koji je ispran u 10 mL dietil etera i sušen u vakuumu na 70°C, 122 mg (80%); t.t. 232-233°C (razlaganje).

PRIMJER 19.

(7-karbometoksihinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin hidroklorid

4-kloro-7-karbometoksihinazolin (202 mg, 0,907 mmol) i 3-metilanilin (110 mg, 0,939 mmol) refluksirani su 2 sata u 4 mL terc-butil alkohola, ohlađeni, razrijeđeni sa 4 mL izopropil alkohola i filtrirani kako bi se dobio krut nazivni proizvod koji je ispran u 10 mL dietiletera i sušen u vakuumu na 70°C, 248 mg (80%); t.t. 219,5-221 °C.

PRIMJER 20.

[6,7-bis-(2-metoksietoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etilfenil)amin hidroklorid

3-etinilalanin (37 mg, 0,32 mmol), i 4-kloro-6,7-bis-(metoksietoksi)-hinazolina (90 mg, 0,29 mmol) dodani su piridinu (25 μL , 0,832 mmol) u izopropanolu (1,5 mL), pa je smjesa refluksirana 4 sata u atmosferi bezvodnog dušika. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je podijeljen između 10% metanola u CHCl_3 i zasićenog vodenog NaHCO_3 . Organska faza je sušena preko Na_2SO_4 , filtrirana i koncentrirana u vakuumu. Ostatak je pročišćen impulsnom kromatografijom na silicij dioksidu koristeći 30% aceton u heksanima, kako bi se dobilo 81 mg slobodne baze nazivnog proizvoda kao blijedo žuta kruta supstancija. Slobodna baza je otopljena u minimalnoj zapremini CHCl_3 , razblažena u nekoliko zapremina etera i titrirana sa 1M HCl u eteru, kako bi se taloženjem izdvojio nazivni proizvod u obliku njegove soli hidroklorida; 90 mg; 71%; t.t. 228-230°C.

PRIMJER 21.

(3-azidofenil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin

4-klor-6,7-dimetoksihinazolin (5,01 g, 22,3 mmol) dodavanje, po dijelovima, tijekom 1,5 sata m-fenilendiaminu (2,66 g, 24,8 mmol) u refluksirajućem izopropanolu (100 mL) u atmosferi bezvodnog dušika. Nakon što je dodavanje dovršeno, smjesa je grijana 4 sata na temperaturi refluksiranja. Smjesa je ohlađena na 20°C, pa je talog isfiltriran, ispran rashlađenim izopropanolom i sušen u vakuumu, kako bi se dobilo 6,97 g (93%) (3-aminofenil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin hidroklorida (LC-MS: 297 (MH⁺)). Otopini ovog proizvoda (50 mg, 0,169 mmol) u 80% octenoj kiselini/ H_2O (2 mL), na 0°C, dodana je otopina NaNO_2 (18,4 mg, 0,186 mmol) u H_2O (100 L). Nakon 10 minuta miješanja na 0°C, dodana je otopina NaN_3 (12 mg, 0,185 mmol) u H_2O (100 L). Smjesa je puštena da se zagrije na 20°C pa je miješana 1,5 sat. Reagirajuća je smjesa liofilizirana a ostatak je podijeljen između etil acetata i zasićenog vodenog NaHCO_3 . Organska faza je zatim ispirana slanom otopinom, sušena preko Na_2SO_4 , filtrirana i koncentrirana u vakuumu. Rekristalizacijom iz CHCl_3 /heksana dobiveno je 36 mg nazivnog proizvoda u obliku bijele krute supstancije; t.t. 110-

113°C.

PRIMJER 22.

5 (3-azido-5-klorofil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin

4-kloro-6,7-dimetoksihinazolin (200 mg, 0,89 mmol) i 5-amino-3-kloroanilin (253 mg, 1,78 mmol) kombinirani su u izopropanolu (3 mL) i grijani 16 sati na temperaturi refluksiranja u atmosferi bezvodnog dušika. Nakon hlađenja na 20°C, smjesa je razblažena metanolom (5 mL) i dobiveni talog je isfiltriran i sušen u vakuumu, kako bi se dobilo 252 mg (77%) (3-amino-5-klorofil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin hidroklorida (t.t. 298-301°C; LC-MS: 331 (MH⁺)). Dio tog proizvoda (175 mg, 0,476 mmol) otopljen je u 80% otopini octene kiseline/H₂O (12 mL), ohlađen na 0°C, pa je dodana otopina NaNO₂ (36 mg, 0,516 mmol) u H₂O (300 µL). Smjesa je 10 minuta miješana na 0°C, pa je dodan NaN₃ (33 mg, 0,50 mmol) u H₂O (300 µL). Reagirajuća smjesa je ostavljena da se zagrije na 20°C pa je miješana 16 sati. Dobiveni talog je isfiltriran i otopljen u 10% metanolu u CHCl₃ pa je otopina isprana vodenim NaHCO₃ i slanom otopinom, sušena preko Na₂SO₄, filtrirana i koncentrirana u vakuumu, kako bi se dobilo 59 mg (35%) nazivnog proizvoda u obliku žute krute supstancije; t.t. 205-206°C.

PRIMJER 23.

20 (3-etinilfenil)-(6-metansulfonil-hinazolin-4-il)-amin hidroklorid

6-metansulfonil-hinazolin-4-one (200 mg, 0,89 mmol), trifenil fosfin (566 mg, 2,15 mmol) i ugljen tetraklorid (8,15 µL, 8,92 mmol) refluksirani su 3,5 sata u 3 mL kloroforma. Otapalo je ispareno u vakuumu kako bi se dobio ostatak. On je otopljen u 5 mL izopropil alkohola i 3-etinilanilina (156 mg, 1,33 mmol) i grijan 16 sati na temperaturi refluksiranja. Ohlađena reagirajuća smjesa je filtrirana, isprana minimumom izopropil alkohola i sušena u vakuumu na 70°C u trajanju od 16 sati, kako bi se dobio čist nazivni proizvod; 63 mg (20%), t.t. 281-282°C.

PRIMJER 24.

30 (6-etansulfanil-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin hidroklorid

6-etansulfanil-hinazolin-4-on (100 mg, 0,48 mmol), trifenil fosfin (305 mg, 1,16 mmol) i 3 mL ugljentetraklorida refluksirani su 16 sati. Otapalo je ispareno u vakuumu kako bi se dobio ostatak. On je otopljen u 5 mL izopropil alkohola i 3-etinilanilina (68 mg, 0,58 mmol) i grijan na temperaturi refluksiranja 1 sat. Ohlađena reagirajuća smjesa je filtrirana, isprana minimumom hladnog izopropil alkohola i sušena u vakuumu na 70°C tijekom 16 sati kako bi se dobio čist nazivni proizvod; 70 mg (42%), t.t. 239-240°C.

PRIMJER 25.

40 (6,7-dimetoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-amin hidroklorid

4-kloro-6,7-dimetoksihinazolin (500 mg, 2,23 mmol) i 3-(2'-trimetilsilil-etinil)-4-fluoroanilin (507 mg, 2,44 mmol) refluksirani su 16 sati u 5 mL terc-butil alkohola, ohlađeni i filtrirani kako bi se dobio kruti (6,7-dimetoksi-hinazolin-4-il)-(3'-etinilfenil)-amin hidroklorid, koji je ispran u 10 mL izopropil alkohola i sušen u vakuumu na 70°C, 832 mg (83%). On je reagiran u 10 mL metanola i 1 kapi vode koja je sadržavala 250 mg kalij karbonata, a u trajanju od 3 sata. Smjesa je filtrirana a filtrat je isparen u vakuumu. Ostatak je trituriran 1 sat 1N klorovodičnom kiselinom, filtriran i ispran minimalnom količinom vode, pa metanolom i sušen u vakuumu; 506 mg (63%), t.t. 229°C, uz razlaganje.

Naprijed korišten 3-(2'-trimetilsilil-etinil)-4-fluoroanilin pripremljen je od 3-bromo-4-fluoroanilina (7,0 g, 36,8 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladija (1,4 g), trimetilsilil-acetilena (7,2 g, 74 mmol) i kuprojodida (40 mg) u 140 mL dušikom pročišćenog, bezvodnog dietilamina, refluksiranjem tijekom 16 sati. Ohlađena reagirajuća smjesa filtrirana je kroz Celite pa je Celite ispran eterom. Kombinirani filtrati su ispareni u vakuumu do ostatka koji je pročišćen impulsnom kromatografijom na silikagelu, ispranom sa 35% heksanima u metilen kloridu. Frakcije koje su sadržavale čist 3-(2'-trimetilsilil-etinil)-4-fluoro-anilin isparene su u vakuumu do jednog ostatka i zatim korištene bez daljnjeg pročišćavanja.

PRIMJER 26.

(6,7-dimetoksi-hinazolin-4-il)-(3-propin-1-il)fenil-amin hidroklorid

4-kloro-6,7-dimetoksihinazolin (585 mg, 2,60 mmol) i 3-(propin-1-il)-anilin (361 mg, 2,74 mmol) refluksirani su 16 sati u 5 mL terc-butil alkohola, ohlađeni i filtrirani kako bi se dobio krut (6,7-dimetoksi-hinazolin-4-il)-[3-(propin-1-il)fenil]-amin hidroklorid, koji je ispran sa 5 mL izopropil alkohola i 25 mL etera, zatim sušen u vakuumu na 70°C, 869

mg (94%); t.t. 260-261 °C.

Naprijed korišteni 3-(propin-1-il)anilin pripremljen je od 3-bromonitro-benzena u četiri stupnja. 3-bromo-nitrobenzen (6,0 g, 24,7 mmol), tetrakis-(trifenilfosfin)paladij (1,0 g), trimetilsilil-acetilen (3,6 g, 37 mmol) i kupro-jodid (20 mg) u 20 mL dušikom pročišćenog, bezvodnog dietilmanina refluksirani su 16 sati. Ohlađena reagirajuća smjesa je isparena u vakuumu, razblažena sa 50 mL metilen klorida i 50 mL 1N klorovodonične kiseline i filtrirana. Organski sloj je izdvojen i sušen preko magnezij sulfata, filtriran i isparen u vakuumu, tako da je dobiven jedan ostatak. 3-trimetilsililetinilnitrobenzen pročišćen je kromatografijom na silikagelu, ispranom sa 2:1 mješavinom heksani:metilen klorid. Frakcije koje se sadržavale čist materijal isparene su u vakuumu kako bi se dobio čist 3-trimetilsililetinil nitrobenzen (4,6 g). 4,0 g istog bilo je otopljeno u 30 mL metanola i 1 kapi vode koja je sadržavala 1,16 g kalij karbonata. Nakon jednog sata smjesa je isparena u vakuumu i razblažena sa 100 mL metilen klorida. Organski je sloj ispran u 100 mL 1N klorovodične kiseline, sušen preko magnezij sulfata, filtriran i isparen pod vakuumom do ostatka (2,96 g). 790 mg istog je otopljeno u 10 mL benzena i obrađeno sa fino istitnjenim (u prah) 87% kalij hidroksidom (377 mg, 5,91 mmol), metil jodidom (2 mL) i 10 mg 18-Crown-6 (Aldrich) na temperaturi refluksiranja, u trajanju od 16 sati. Dodano je naknadnih 0,5 mL metil jodida i refluksiranje je nastavljeno još 2 sata. Ohlađena reagirajuća smjesa je isparena u vakuumu do ostatka koji je razblažen sa 100 mL metilen klorida i ispran u 100 mL 1N klorovodične kiseline, sušen preko magnezij sulfata, filtriran i isparen u vakuumu kako bi se dobilo jedno ulje. Ono je pročišćeno impulsnom kromatografijom na silika gelu, ispiranom 1:1 mješavinom heksani: metilen klorid. Frakcije koje su sadržavale čist 3-(propin-1-il)-nitrobenzen isparene su u vakuumu kako bi se dobilo ulje koje je korišteno bez daljnjeg pročišćavanja; 539 mg (61%), 3-(propin-1-il)-nitrobenzen (530 mg, 3,3 mmol), željezni prah (400 mg, 7,27 mmol), 3 mL koncentrirane klorovodične kiseline i 10 mL metanola refluksirano je 1 sat.

Reagirajuća smjesa je filtrirana i isparena u vakuumu kako bi se dobila kruta supstancija koja je podijeljena između 100 mL metilen klorida i 100 mL 1N natriju hidroksida. Dvije faze su filtrirane a zatim je organska faza izdvojena, sušena preko magnezij sulfata, filtrirana i isparena u vakuumu kako bi se dobilo ulje koje je neposredno korišteno za pripremanje nazivnog spoja; 321 mg (78%).

PRIMJER 27.

[6,7-bis(2-metoksietoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-4-fluorofenil)-amin hidroklorid

4-kloro-6,7-bis (2-metoksietoksi)-hinazolin (140 mg, 0,446 mmol) i 3-etinil-4-fluoranilin (66 mg, 0,452 mmol) reagirani su u refluksirajućem izopropanolu (3 mL) pod atmosferom N₂ tijekom 16 sati. Otapalo je uklonjeno u vakuumu a ostatak je podijeljen između CHCl₃ i zasićenog vodenog NaHCO₃. Organski ekstrakti su isprani slanom otopinom, sušeni preko Na₂SO₄, filtrirani i koncentrirani u vakuumu. Sirov proizvod je kromatografiran na silika gelu, koristeći 40% mješavinu aceton:CH₂Cl₂, kako bi se dobilo 116 mg čistog nazivnog proizvoda u obliku njegove slobodne baze. To je ulje otopljeno u minimalnoj zapremini CHCl₃, razrijeđeno s nekoliko zapremina etera i titrirano sa 1M HCl u eteru, kako bi se taloženjem izdvojio nazivni proizvod kao bijela kruta supstancija (99 mg; 50%; t.t. 170-190°C (razlaganje); LC-MS: 412 (MH⁺); anal. RP18-HPLC RT: 4,33 min.).

PRIMJER 28.

[6,7-bis(2-metoksietoksi)-hinazolin-4-il]-(5-etinil-2-metilfenil)-amin hidroklorid

4-kloro-6,7-bis-(2-metoksietoksi)-hinazolin (153 mg, 0,49 mmol), piridin (40 µL) i 3-etinil-6-metilanilin (71 mg, 0,54 mmol) reagirani su 36 sati u DMF (3 mL) na 110°C u atmosferi N₂. Otapalo je uklonjeno u vakuumu a ostatak je razdijeljen između CHCl₃ i zasićenog vodenog NaHCO₃. Organski ekstrakti su isprani slanom otopinom, sušeni preko Na₂SO₄, filtrirani i koncentrirani u vakuumu. Sirov proizvod je kromatografiran na silika gelu koristeći 40% aceton/CH₂Cl₂, da bi se dobilo 40 mg (19%) čistog proizvoda u obliku njegove slobodne baze. To je ulje otopljeno u minimalnoj zapremini CHCl₃, razblaženo s nekoliko zapremina etera, i trituirano sa 1M HCl u eteru, kako bi se taloženjem izdvojio nazivni proizvod u obliku bijele krute supstancije (t.t. 170-185°C (razlaganje); LC-MS: 408 (MH⁺); anal. RP18-HPLC RT: 3,93 min.).

PRIMJER 29.

[6,7-bis(2-klor-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)-amin hidroklorid

4-kloro-6,7-bis-(2-kloretoksi)-hinazolin (600 mg, 1,87 mmol) i 3-etinil-6-metilanilin (219 mg, 1,87 mmol) reagirani su 2,5 sata u refluksirajućem izopropanolu (15 mL) u atmosferi N₂. Smjesa je ohlađena na 20°C a istaložen proizvod je filtriran, ispran izopropanolom i eterom i sušen u vakuumu. (707 mg; 94%; t.t. 230-240°C (razlaganje); LC-MS: 402 (MH⁺); anal. RP18-HPLC RT: 5,35 min.).

PRIMJER 30.

[6-(2-klor-etoksi)-7-(2-metoksietoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)-amin hidroklorid

5 Nazivni proizvod je pripremljen od 4-kloro-6-(2-kloretoksi)-7-(2-metoksietoksi)-hinazolina (399 mg, 1,26 mmol) i 3-etinilanilina (147 mg, 1,26 mmol) kao stoje opisano za primjer 29. (515 mg; 94%; t.t. 215-225°C (razlaganje); LC-MS: 398 (MH⁺); anal. RP18-HPLC RT: 4,86 min.).

PRIMJER 31.

10

6,7-bis(2-acetoksi-etoksi)-4-(3-etinil-fenilamino)-hinazolin

Nazivni proizvod iz primjera 29 (200 mg, 0,456 mmol) obrađivan je 16 sati sa cezij acetatom (1,75 g, 9,12 mmol) u DMF (3 mL) na 120°C, u atmosferi N₂.

15

Reagirajuća smjesa je razdijeljena između slane otopine i CHCl₃, a organski ekstrakt je ispran slanom otopinom, sušen preko Na₂SO₄, filtriran i kondenziran u vakuumu kako bi se dobilo ulje (277 mg) koje je rekristalizirano iz CH₂Cl₂/heksana (184 mg; 90%; t.t. 137-138°C; LC-MS: 450 (MH⁺); anal. RP18-HPLC RT: 4,64 min.).

20

PRIMJER 32.

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-hidroksi-etoksi)hinazolin-6-iloksi]-etanol hidroklorid

25 6,7-bis(2-acetoksi-etoksi)-4-(3-etinil-fenilamino)-hinazolin (199 mg, 0,443 mmol) u metanolu (3 mL) obrađen je sa 7M vodenim KOH (0,25 mL). Smjesa je miješana 2 sata na 200°C prije uklanjanja otapala u vakuumu. Kruti ostatak je ispran vodom kako bi se uklonile soli, pa sušen azeotropno otapanjem dva puta u acetonitrilu i koncentriranjem u vakuumu kako bi se dobilo 116 mg nazivnog proizvoda u obliku njegove slobodne baze. Taj je materijal preveden u njegovu HCl sol prema postupku korištenom u primjeru 28 (115 mg; 65%; t.t. 215-218°C (razlaganje); LC-MS: 366 (MH⁺); anal. RP18-HPLC RT: 3,08 min.).

30

PRIMJER 33.

6-(2-acetoksi-etoksi)-4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin

35 Nazivni proizvod iz primjera 30 (160 mg, 0,368 mmol) obrađivan je 16 sati sa cezij acetatom (707 mg, 3,68 mmol) u DMF (3 mL) na 120°C, u atmosferi N₂.

40 Reagirajuća smjesa je razdijeljena između slane otopine i CHCl₃, a organski ekstrakt je ispran slanom otopinom, sušen preko Na₂SO₄, filtriran i kondenziran u vakuumu kako bi se dobio ostatak (285 mg) koji je rekristaliziran iz etil acetata/heksana (134 mg; t.t. 84-87°C; LC-MS: 422 (MH⁺); anal. RP18-HPLC RT: 4,38 min.).

PRIMJER 34.

[7-(2-kloro-etoksi)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)-amin hidroklorid

45

Ovaj je proizvod pripremljen od 4-kloro-7-(2-kloro-etoksi)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolina (600 mg, 1,89 mmol) i 3-etinilanilina (147 mg, 1,26 mmol) kako je opisano u primjeru 29. (737 mg; 90%; t.t. 225-235°C (razlaganje); LC-MS: 398 (MH⁺); anal. RP18-HPLC RT: 4,89 min.).

50

PRIMJER 35.

7-(2-acetoksi-etoksi)-4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin

55 Nazivni proizvod iz primjera 34 (160 mg, 0,368 mmol) obrađivan je 16 sati sa cezij acetatom (707 mg, 3,68 mmol) u DMF (3 mL) na 120°C, u atmosferi N₂.

60 Reagirajuća smjesa je razdijeljena između slane otopine i CHCl₃, a organski ekstrakt je ispran slanom otopinom, sušen preko Na₂SO₄, filtriran i kondenziran u vakuumu kako bi se dobio ostatak (288 mg) koji je rekristaliziran iz etil acetata/heksana (134 mg; t.t. 134-135°C; LC-MS: 422 (MH⁺); anal. RP18-HPLC RT: 4,43 min.).

PRIMJER 36.

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-hidroksi-etoksi)hinazolin-7-il-oksi]-etanol hidroklorid

Nazivni proizvod iz primjera 35 (149 mg, 0,354 mmol) u metanolu (3 mL) obrađen je sa 5M vodenim KOH (0,25 mL). Smjesa je miješana 30 minuta na 20°C prije uklanjanja otapala u vakuumu. Kruti ostatak je ispran vodom kako bi se uklonile soli, pa sušen azeotropno otapanjem dva puta u acetonitrilu i koncentriranjem u vakuumu kako bi se dobilo 100 mg nazivnog proizvoda u obliku njegove slobodne baze. Taj je materijal preveden u njegovu HCl sol prema postupku korištenom u primjeru 28 (87 mg; 59%; t.t. 230-235°C (razlaganje); LC-MS: 380 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 3,42 min.).

PRIMJER 37.

(3-etinil-fenil)-{6-(metoksi-etoksi)-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-hinazolin-4-il}-amin dihidroklorid

Nazivni proizvod iz primjera 34 (110 mg, 0,253 mmol) u DMF (2 mL) obrađivan je 16 sati sa N-metil-piperazinom (281/AL, 2,53 mmol) na 110°C. Reagirajuća smjesa razdijeljena je između CHCl_3 i zasićenog vodenog NaHCO_3 . Organski ekstrakti su isprani slanom otopinom, sušeni preko Na_2SO_4 , filtrirani i koncentrirani u vakuumu. Sirov proizvod je kromatografiran na silicij dioksidu koristeći 15% metanol/ CH_2Cl_2 , kako bi se dobilo 56 mg čistog proizvoda kao njegove slobodne baze. Ta je bijela supstancija otopljena u minimalnoj zapremini CHCl_3 , pa titrirana sa 2 ekvivalenta 1M HCl u eteru kako bi se istaložio nazivni proizvod kao bijela kruta supstancija (65 mg; 48%; t.t. 130-142°C (razlaganje); LC-MS: 462 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 3,69 min.).

PRIMJER 38.

(3-etinil-fenil)-[7-(2-imidazol-1-il-etoksi)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-amin dihidroklorid

Nazivni proizvod iz primjera 34 (110 mg, 0,253 mmol) u DMF (2 mL) obrađivan je 48 sati sa imidazolom (172 mL, 2,53 mmol) na 110°C. Reagirajuća smjesa razdijeljena je između CHCl_3 i zasićenog vodenog NaHCO_3 . Organski ekstrakti su isprani slanom otopinom, sušeni preko Na_2SO_4 , filtrirani i koncentrirani u vakuumu. Sirov proizvod (119 mg) je kromatografiran na silicij dioksidu koristeći 10% metanol/ CH_2Cl_2 , kako bi se dobilo 85 mg čistog nazivnog proizvoda kao njegove slobodne baze. Ta je bijela supstancija otopljena u minimalnoj zapremini CHCl_3 , pa titrirana sa 2 ekvivalenta 1M HCl u eteru kako bi se istaložio nazivni proizvod kao bijela kruta supstancija (95 mg; 75%; t.t. 220-227°C (razlaganje); LC-MS: 430 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 3,75 min.).

PRIMJER 39.

(3-etinil-fenil)-[6-(2-imidazol-1-il-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-amin dihidroklorid

Nazivni proizvod iz primjera 30 (110 mg, 0,253 mmol) u DMF (2 mL) obrađivan je 48 sati sa imidazolom (172 mL, 2,53 mmol) na 110°C. Reagirajuća smjesa razdijeljena je između CHCl_3 i zasićenog vodenog NaHCO_3 . Organski ekstrakti su isprani slanom otopinom, sušeni preko Na_2SO_4 , filtrirani i koncentrirani u vakuumu. Sirov proizvod (125 mg) je kromatografiran na silicij dioksidu koristeći 10% metanol/ CH_2Cl_2 , kako bi se dobilo 86 mg čistog nazivnog proizvoda kao njegove slobodne baze. Ta je bijela supstancija otopljena u minimalnoj zapremini CHCl_3 , pa titrirana sa 2 ekvivalenta 1M HCl u eteru kako bi se istaložio nazivni proizvod kao bijela kruta sol dihidroklorida (95 mg; 78%; t.t. 85-100°C (razlaganje); LC-MS: 430 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 4,13 min.).

PRIMJER 40.

(3-etinil-fenil)-[7-(2-metoksi-etoksi)-6-(2-morfolin-4-il-etoksi)-hinazolin-4-il]-amin dihidroklorid

Nazivni proizvod iz primjera 30 (110 mg, 0,253 mmol) u DMF (2 mL) obrađivan je 24 sata sa morfolinom (214 μL , 2,45 mmol) na 80°C. Reagirajuća smjesa razdijeljena je između CHCl_3 i zasićenog vodenog NaHCO_3 . Organski ekstrakti su isprani slanom otopinom, sušeni preko Na_2SO_4 , filtrirani i koncentrirani u vakuumu. Sirov proizvod (168 mg) je kromatografiran na silicij dioksidu koristeći 7,5% metanol/ CH_2Cl_2 , kako bi se dobilo 65 mg čistog nazivnog proizvoda kao njegove slobodne baze. Ta je bijela supstancija otopljena u minimalnoj zapremini CHCl_3 , pa titrirana sa 2 ekvivalenta 1M HCl u eteru kako bi se istaložio nazivni proizvod kao bijela kruta supstancija (88 mg; 59%; t.t. 115-130°C (razlaganje); LC-MS: 449 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 4,00 min.).

PRIMJER 41.

2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-metoksi-etoksi)hinazolin-6-iloksi]-etanol hidroklorid

Nazivni proizvod iz primjera 33 (149 mg, 0,354 mmol) u metanolu (3 mL) obrađen je sa 5M vodenim KOH (0,25 mL). Smjesa je miješana 30 minuta na 20°C prije uklanjanja otapala u vakuumu. Kruti ostatak je ispran vodom kako bi se

uklonile soli, pa sušen azeotropno otapanjem dva puta u acetonitrilu i koncentriranjem u vakuumu kako bi se dobilo 95 mg nazivnog proizvoda u obliku njegove slobodne baze. Taj je materijal preveden u njegovu HCl sol prema postupku korištenom u primjeru 28 (89 mg; 61%; t.t. 190-215°C (razlaganje); LC-MS: 380 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 3,66 min.).

PRIMJER 42.

(6,7-dietoksi-hinazolin-4-il)-(30 etinil-fenil)-amin hidroklorid

6,7-dietoksi-hinazolin-4-on (120 mg, 0,512 mmol), trifenilfosfin (295 mg, 1,126 mmol) i 3 mL ugljentetraklorida refluksirano je 16 sati. Reagirajuća smjesa je koncentrirana u vakuumu do ostatka koji je razblažen sa 3 mL izopropil alkohola i 3-etilanilinom (66 mg, 0,563 mmol) i refluksirana 3 sata. Ohlađena reagirajuća smjesa je filtrirana kako bi se dobio kruti nazivni proizvod koji je ispran u 10 mL izopropil alkohola i sušen u vakuumu na 70°C, 140 mg (75%); t.t. 269-270°C.

PRIMJER 43.

(6,7-dietoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-2-metil-fenil)-amin hidroklorid

4-kloro-6,7-dietoksihinazolin (200 mg, 0,792 mmol) i 3-(2'-trimetilsilileti-nil)-2-metil-anilin (168 mg, 0,871 mmol) u 4 mL terc-butil alkohola refluksirani su 16 sati. Ohlađena reagirajuća smjesa je razrijeđena sa 5 mL etil etera i filtrirana kako bi se dobio krut (6,7-dietoksi-hinazolin-4-il)-(3-(2'-trimetilsilil-etinil)-2-metil-fenil)-amin hidroklorid koji je ispran u 10 mL etil etera i sušen u vakuumu na 70°C. Taj je materijal neposredno destiliran obradom sa 2 mL metanola koji je sadržavao 1 kap vode i 100 mg kalij karbonata, a u trajanju od 30 minuta. Heterogena reagirajuća smjesa je filtrirana preko Celite (i isparena u vakuumu do ostatka koji je otopljen u višku 1N HCl u metanolu, istaložen sa etil eterom, filtriran i sušen u vakuumu na 70°C, kako bi se dobio nazivni proizvod; 160 mg (75%); t.t. 259-259°C.

PRIMJER 44.

(3-etinil-fenil)-(6-metil-hinazolin-4-il)-amin hidroklorid

6-metil-hinazolin-4-on (350 mg, 2,18 mmol) dodano je suspenziji polimerom podržanog trifenilfosfina (dobavljač Fluka, 3,63 g oko 3 mmol P/g smole; 10,9 mmol) u smjesi CC¹⁴ (3,35 g, 21,80 mmol) i 1,2 dikloretana (10 mL). Smjesa je grijana 2 sata na 60°C pa je zatim polimer uklonjen filtriranjem, a onda je isprana dikloretanom. Filtrat je sakupljen u jedan balon koji je sadržavao 3-etinil-anilin (0,644 g, 2,18 mmol) i koncentriran do 5 mL isparavanjem. Nakon 4 sata refluksiranja pod N₂, i zatim hlađenja na 20°C, nazivni proizvod je izdvojen filtriranjem (561mg; 86%; t.t. 256-257°C; LC-MS: 260 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 4,41 min.).

PRIMJER 45.

Amonijeva sol

2-{2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-7-iloksi]-etilsulfanil}-propionske kiseline

Nazivni proizvod iz primjera 34 (150 mg, 0,34 mmol) dodan je otopini tiomliječne kiseline (100μL, 1,14 mmol) i KOH (150 mg, 2,7 mmol) u degaziranom DMF (5 mL)/H₂O (0,5 mL). Reagirajuća smjesa je miješana 72 sata na 50°C pod atmosferom N₂, a zatim je ohlađena na sobnu temperaturu. pH smjese je prilagođena na oko 4,0 pomoću octene kiseline, pa je smjesa razdijeljena između CHCl₃ i slane otopine. Organski ekstrakti su isprani slanom otopinom, sušeni preko Na₂SO₄, filtrirani i koncentrirani u vakuumu. Sirov proizvod je pročišćen pripremnom RP18 HPLC, koristeći gradijent od 15% do 100% CH₃CN/pH 4,5, 50 mM amonij acetata, nakon čega je vršeno liofiliziranje odgovarajućih čistih frakcija kako bi se dobio nazivni proizvod (28 mg; 18%; t.t. 95-103°C (razlaganje); LC-MS: 468 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 3,57 min.).

PRIMJER 46.

Amonijeva sol

{2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-7-iloksi]-etilsulfanil}-octene kiseline

Nazivni proizvod je pripremljen od nazivnog proizvoda iz primjera 34 i merkaptooctene kiseline prema postupku iz primjera 45 (3%; LC-MS: 454 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 3,37 min.).

PRIMJER 47.

4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-7-ol

- 5 Ovaj je proizvod izdvojen kao više liofilni proizvod (pripremnom RP18 HPLC) iz reagirajuće smjese korištene da se generira nazivni proizvod iz primjera 46 (5%; LC-MS: 336 (MH+); anal, RP18-HPLC RT: 3,60 min.).

PRIMJER 48.

- 10 (3-etinil-fenil)-[7-(2-metoksi-etoksi)-6-viniloksi-hinazolin-4-il]-amin i
[6-(2-etoksi-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin hidroklorid

- 15 Nazivni proizvod iz primjera 30 (107 mg, 0,245 mmol) obrađivan je 24 sata sa natrij etoksidom (0,582 mmol) u refluksirajućem etanolu (3 mL). Otapalo je uklonjeno u vakuumu i proizvod je izdvojen impulsnom kromatografijom na silicij dioksidu, koristeći 10% aceton/CH₂Cl₂ kako bi se dobilo 30 g 6-viniloksi proizvoda (33%; t.t. 220-225°C (razlaganje); LC-MS: 408 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 4,35 min.).

PRIMJER 49.

- 20 4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-6-ol hidroklorid

- 25 (3-etinil-fenil)-[7-(2-metoksi-etoksi)-6-viniloksi-hinazolin-4-il]-amin (20 mg; iz primjera 48) hidroliziran je obradom sa 6M HCl/metanolom (30:70, 3 mL) na 50°C, u trajanju od 5 dana. Otopina je koncentrirana u vakuumu, a ostatak je razdijeljen između CHCl₃ i slane otopine pri pH od oko 7. Organski ekstrakti su isprani slanom otopinom, sušeni preko Na₂SO₄, filtrirani i koncentrirani u vakuumu, kako bi se dobio nazivni proizvod u obliku njegove slobodne baze (15 mg), koji je zatim preveden u njegovu HCl sol, prema postupku opisanom u primjeru 28 (t.t. 135-150°C (razlaganje); LC-MS: 338 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 3,77 min.).

PRIMJER 50.

- 30 1-{2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-7-iloksi]-etil}-1H-piridin-4-on hidroklorid

- 35 NaH (30 mg 60% u mineralnom ulju, 0,77 mmol) dodano je bezvodnom DMF (2,0 mL), a zatim je dodan i pirid-4-on (79 mg, 0,83 mmol). Smjesa je 40 minuta miješana na 22°C sve dok nisu otopljeni svi kruti sastojci i dok nije prestalo razvijanje H₂. Dodani su nazivni proizvod iz primjera 34 (120 mg, 0,28 mmol) i tetrabutilamonij jodid (15 mg), pa je reagirajuća smjesa 7 dana miješana na 22°C u atmosferi N₂. Naknadne količine pirid-4-ona (79 mg) i NaH (30 mg 60%) otopljene su u DMF (2 mL), pa je otopina dodana reagirajućoj smjesi. Nakon sljedeća 4 dana miješanja, smjesa je razdijeljena između CHCl₃ i slane otopine. Organski ekstrakti su sušeni preko Na₂SO₄, filtrirani i koncentrirani u vakuumu. Sirov proizvod je pročišćen impulsnom kromatografijom na silicij dioksidu, koristeći 10% metanol/CH₂Cl₂, kako bi se dobilo 65 mg slobodne baze nazivnog proizvoda, koji je preveden u sol monohidroksida prema postupku opisanom u primjeru 26 (66 mg; t.t. 240-248°C (razlaganje); LC-MS: 457 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 3,23 min.).

PRIMJER 51.

- 45 1-{2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-6-iloksi]-etil}-1H-piridin-4-on hidroklorid

- 50 Slobodna baza ovog proizvoda pripremljena je od nazivnog proizvoda iz primjera 30 i natrijeve soli pirid-4-ona, kako je opisano u primjeru 50. Slobodna je baza izdvojena impulsnom kromatografijom sa 15 % metanol/ CHCl₃ i prevedena u nazivni proizvod prema postupku opisanoj za primjer 28 (32%; t.t. 155-168°C (razlaganje); LC-MS: 457 (MH+); anal. RP18-HPLC RT: 3,45 min.).

PRIMJER 52.

(3-etinil-fenil)-(6-metoksi-hinazolin-4-il)-amin hidroklorid

- 55 25 mM otopina 6-metoksi-3H-hinazolin-4-ona u 1,2-dikloretanu dodan je polimerom podržanom trifenilfosfinu (dobavljač Fluka, oko 3 mmol P/g polimer; 2,5 mol ekviv.) i ugljiketetrakloridu (100 mol ekviv.). Reagirajuća smjesa je zagrijavana, uz trešnju, 21 sat na 60°C, ohlađena na 22°C, pa je dodana 30 mM otopina 3-etinilanilina (1,5 mol ekviv.) u t-butanolu. Reagirajuća smjesa je zatim zagrijavana, uz trešnju, 18 sati na 60°C, zatim ohlađena na 22°C. Polimer je isfiltriran i dva puta ispran metanolom. Metanol od ispiranja je dodan filtratu i otopina je koncentrirana u vakuumu kako bi se dobio nazivni proizvod (73%; LC-MS: 276 (MH-f); anal. RP18-HPLC RT: 5,82 min.). Za ove se slučajeve analitički RP18-HPLC sustav sastojao od jednog Waters 717(uređaja za automatsko uzimanje uzoraka, Waters 996

detektora sa sklopom dioda, i Waters 600 sustava za dovod kvaternarnog otapala, a upravljan je Millennium (paketom programa. Alikvote uzoraka bili su kromatografirani koristeći linearni gradijent od 0% do 100% acetonitril/0,2 M amonij acetatni pufer (pH 4,5) u trajanju od 10 minuta, pri protoku od 3 mL/min, koristeći Perkin-Elmer Pecosphere (3 mm x 3 cm) C18 stupac.

5 Spojevi iz primjera 53-94, u obliku njihovih soli hidroklorida, pripremani su na isti način kao i ono iz primjera 52 od odgovarajućeg derivata 3H-hinazolin-4-ona i 3-etinil-anilina:

PRIMJER

10 Proizvod

Prinos

(%)

LC-MS

(MH+)

15 HPLC RT

(min)

PRIMJER 53.

20 (6-kloro-hinazolin-4-il)-3-etil-fenil)-amin

50

280, 282

6,44

25 PRIMJER 54.

[7-kloro-6(2,5-diklor-fenilsulfanil)-hinazolin-4-il]-(3-etil-fenil)-amin

51

456, 458

8,74

30

PRIMJER 55.

7-kloro-4-(3-etinil-fenilamino)-hinazolin-6-karbonitril 12 305, 307

6,51

35 PRIMJER 56.

[60bromo-7-(4-kloro-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin

28

450.452

8,05

40 PRIMJER 57.

[6-(4-bromo-benzilsulfanil)-hinazolin-4-il]-(etinil-fenil)-amin

50

446. 448

7,99

45

PRIMJER 58.

(7-bromo-6-metilsulfanil-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin

46

370, 372

50

6,99

PRIMJER 59.

{7-kloro-60[4-(4-hloro-fenilsulfanil)-fenoksi]-hinazolin-4-il}-(3-etinil-fenil)-amin

82

55 514,516

9,45

PRIMJER 60.

(3-etil-fenil)-(7-fenilsulfanil-hinazolin-4-il)-amin

60

88

354

7,40

- PRIMJER 61.
(3-etinil-fenil)-(6-jodo-hinazolin-4-il)-amin
64
5 372
6,81
- PRIMJER 62.
(3-etinil-fenil)-(6-trifluormetil-hinazolin-4-il)-amin
10 53
314
6,73
- PRIMJER 63.
15 [7-kloro-6-(4-kloro-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
78
406, 408
8,06
- PRIMJER 64.
20 [7-kloro-6-(4-kloro-fenilsulfanil)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
68
4
22, 424
25 8,46
- PRIMJER 65.
[7-kloro-6-(4-metoksi-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
88
30 402, 404
7,55
- PRIMJER 66.
[7-kloro-6-(4-fluoro-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
35 80
390
7,61
- PRIMJER 67.
40 [6-(4-kloro-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
79
372, 374
7,66
- PRIMJER 68.
45 7-bromo-4-(3-etinil-fenilamino)-hinazolin-6-sulfonska kiselina
61
431, 433
6,44
50
- PRIMJER 69.
(6-bromo-7-kloro-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin
80
350, 360
55 7,17
- PRIMJER 70.
4-(3-etinil-fenilamino)-hinazolin-6-karbonitril
72
60 271
5,84

PRIMJER 71.

[6-(4-bromo-fenilsulfanil)-7-kloro-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
70

466, 469

5 8,56

PRIMJER 72.

{6-[2-(4-bromo-fenoksi)-etilsulfanil]-hinazolin-4-il}-(3-etinil-fenil)-amin
79

10 476, 478

8,11

PRIMJER 73.

4-[7-kloro-4-(3-etinil-fenilamino)-hinazolin-6-ilsulfanil-metil]-benzonitril
86

15 427, 429

7,56

PRIMJER 74.

[7-kloro-6-(3-hloro-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(30etinil-fenil)-amin
80

20 408

8,10

25 PRIMJER 75.

[6-(3-bromo-fenoksi)-7-kloro-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
82

450, 452

8,22

30

PRIMJER 76.

(7-kloro-6-fenoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin
83

372, 374

35 7,59

PRIMJER

Proizvod

Prinos

40 (%)

LC-MS

(MH+)

HPLC RT

(min)

45

PRIMJER 77.

[7-kloro-6-(4-metilsulfanil-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
86

410, 430

50 8,02

PRIMJER 78.

[7-kloro-6-(4-metansulfonil-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etil-fenil)-amin
73

55 450, 452

6,73

PRIMJER 79. (7-kloro-6-p-tolioksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin

85

60 386, 388

7,95

	PRIMJER 80.
	(3-etinil-fenil)-[6-(4-fenoksi-fenoksi)-hinazolin-4-il]-amin
	81
	430
5	8,29
	PRIMJER 81.
	(7-kloro-6-fenilsulfanil-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin
	80
10	388, 390
	7,96
	PRIMJER 82.
	[6-(3-kloro-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
15	77
	372, 374
	7,71
	PRIMJER 83.
20	[6-(3,5-dikloro-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
	61
	406, 408
	8,20
25	PRIMJER 84.
	[6-(2-kloro-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
	70
	372, 374
	7,38
30	PRIMJER 85.
	(7-kloro-6-metansulfonil-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin
	74
	358, 360
35	6,74
	PRIMJER 86.
	[6-(3,4-dikloro-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
	62
40	406, 408
	8,14
	PRIMJER 87.
	[6-(4-bromo-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
45	68
	416, 418
	7,81
	PRIMJER 88.
50	[6-(4-kloro-2-metil-fenoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin
	73
	386, 388
	8,02
55	PRIMJER 89.
	[7-kloro-4-(3-etinil-fenilamino)-hinazolin-6-ilsulfanil]-acetonitril **
	70
	351
	8,44
60	PRIMJER 90.
	(6,0-disulfanil-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin
	72

318
6,93

PRIMJER 91.

5 (7-kloro-6-propilsulfanil-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin
69
354, 356
7,70

PRIMJER 92.

10 (7-kloro-6-metil-sulfanil-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin
72
326, 328
6,94

PRIMJER 93.

15 [7-kloro-6-(2-metil-sulfanil-etilsulfanil)-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin
71
386, 388
20 7,56

PRIMJER 94.

(6-kloro-7-metoksi-hinazolin-4-yl)-(3-etinil-fenil)-amin
87
25 310, 312
6,65

** [7-kloro-4-(3-etinil-fenilamino)-hinazolin-6-ilsulfanil]-acetonitril dobiven je od
2-(7-kloro-4-okso-3,4-dihidro-hinazolin-6-ilsulfanil)-acetamida pod ovim uvjetima.

PRIMJER 95.

(6,7-dibutoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin hidroklorid

35 6,7-dibutoksihinazolin-4-on (105 mg, 0,362 mmol), trifenilfosfin (208 mg, 0,796 mmol) i 5 mL ugljentetraklorida
refluksirano je 16 sati, pa je reagirajuća smjesa koncentrirana u vakuumu do ostatka koji je razblažen sa 3 mL izopropil
alkohola i 3-etilanilinom (47 mg, 0,398 mmol) i refluksiran 3 sata. Rashlađena reagirajuća smjesa je filtrirana da bi se
dobio krut (6,7-dibutoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin hidroklorid, koji je ispran u 10 mL izopropil alkohola i
sušen u vakuumu na 70°, 92 mg (60%); t.t. 247-248°C.

PRIMJER 96.

(6,7-diizopropoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin hidroklorid

45 6,7-diizopropoksihinazolin-4-on (55 mg, 0,210 mmol), trifenilfosfin (121 mg, 0,462 mmol) i 3 mL ugljentetraklorida
refluksirano je 16 sati, pa je reagirajuća smjesa koncentrirana u vakuumu do ostatka koji je razblažen sa 3 mL izopropil
alkohola i 3-etilanilinom (30 mg, 0,257 mmol) i refluksiran 3 sata. Rashlađena reagirajuća smjesa je filtrirana kako bi se
dobio krut nazivni proizvod koji je podvrgnut stupnoj kromatografiji na silika gelu, sa 5% acetonom u metilen kloridu
koji je sadržavao 0,25% trietilamina. Frakcije koje su sadržavale čist proizvod koncentrirane su u vakuumu kako bi dale
50 krut proizvod koji je otopljen u 2 mL 1N HCl u metanolu, istaložen sa etil eterom, filtriran i sušen u vakuumu na 70°C,
140 mg (75%); t.t. 241-242°C.

PRIMJER 97.

55 (6-kloro-7-(2-metoksietilsulfanil)-hinazolin-4-il)-(etinil-fenil)-amin hidroklorid

6-kloro-7-(metoksietilsulfanil)-hinazolin-4-on (200 mg, 0,739 mmol), trifenilfosfin (427 mg, 1,63 mmol) i 0,7 mL
ugljentetraklorida refluksirano je 4 sata u 4 mL 1,2-dikloretana, pa je reagirajuća smjesa koncentrirana u vakuumu do
ostatka koji je razblažen sa 4 mL izopropil alkohola i 3-etilanilinom (129 mg, 1,104 mmol) i refluksirana 16 sati. Vrela
60 reagirajuća smjesa je filtrirana kako bi se izdvojio sirov proizvod koji je podvrgnut stupnoj kromatografiji na silika gelu,
sa 5% metanolom u kloroformu. Frakcije koje su sadržavale čist proizvod koncentrirane su u vakuumu kako bi dale
nazivni proizvod u obliku krute supstancije; 23 mg (8%); t.t. 230-232°C.

PRIMJER 98.

(6,7-bis-[2-metoksietoksi]-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin

6,7-bis-[2-metoksietoksi]-4-kloro-hinazolin (90 mg, 0,288 mmol) i 3-(2'-trimetilsililetinil-2-metil-anilin (62 mg, 0,317 mmol) refluksirani su 16 sati u 4 mL terc-butil alkohola. Rashlađena reagirajuća smjesa je razblažena sa 1 mL izopropil alkohola i filtrirana kako bi se dobio krut (6,7-bis-(metoksietoksi)-hinazolin-4-il)-(3-(2'-trimetilsilil-etin-1-il)-2-metil-fenil)-amin hidroklorid, koji je ispran u 10 mL etil etera i sušen u vakuumu na 70°C; 70 mg. Od tog materijala 51 mg je destilirano obradom sa 3 mL metanola koji je sadržavao 1 kap vode i 50 mg kalij karbonata, u trajanju od 30 min i na sobnoj temperaturi. Heterogena reagirajuća smjesa je filtrirana kroz celit i isparena u vakuumu do ostatka koji je sušen u vakuumu na 70°, kako bi se dobio nazivni proizvod u obliku suhe pjene; 38 mg (75%); t.t. 232°C.

PRIMJER 99.

(6,7-bis-[2-metoksietoksi]-hinazolin-4-il)-(3-etinil-5'-fluoro-fenil)-amin hidroklorid

6,7-bis-[2-metoksietoksi]-4-kloro-hinazolin (90 mg, 0,288 mmol) i 3-(2'-trimetilsililetinil-5-fluoro-anilin (69 mg, 0,317 mmol) refluksirani su 5 sati u 3 mL terc-butil alkohola. Rashlađena reagirajuća smjesa je razblažena sa 2 mL izopropil alkohola i filtrirana kako bi se dobio kruti (6,7-bis-metoksietoksi-hinazolin-4-il)-(3-(2'-trimetilsilil-etinil)-5'-fluoro-fenil)-amin hidroklorid, koji je ispran u 10 mL etil etera i sušen u vakuumu na 70°C; 131 mg. Sav taj materijal je destiliriran obradom sa 3 mL metanola koji je sadržavao 1 kap vode i 35 mg kalij karbonata, u trajanju od 30 min i na sobnoj temperaturi. Reagirajuća smjesa je prilagođena na pH 2,5 vodenom 1N klorovodičnom kiselinom i filtrirana. Kruti proizvod je sušen u vakuumu na 70°, kako bi se dobio nazivni proizvod; 92 mg (78%); t.t. 249-250°C.

PRIMJER 100.

(7-propilsulfanil-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin hidroklorid

7-propilsulfanil-hinazolin-4-on (300 mg, 1,36 mmol), trifenilfosfm (786 mg, 2,99 mmol), 1,31 mL ugljentetraklorida i 5 mL kloroforma refluksirano je 16 sati, pa je reagirajuća smjesa koncentrirana u vakuumu do ostatka koji je razblažen sa 5 mL izopropil alkohola i 3-etilanilinom (175 mg, 1,49 mmol) i refluksirana 3 sata. Ohlađena reagirajuća smjesa je koncentrirana u vakuumu a ostatak je podvrgnut stupnoj kromatografiji na silika gelu, sa 10% metanolom u kloroformu. Frakcije koje su sadržavale čist proizvod u obliku slobodnog amina, koncentrirane su u vakuumu kako bi dale nazivni proizvod koji je trituiran sa 4 mL vrelog izopropil alkohola, hlađene i filtrirane. Ovako dobivena kruta supstancija sušena je u vakuumu na 70°C kako bi se dobio čist nazivni proizvod; 239 mg (55%); t.t. 229-230°C.

PRIMJER 101.

[7-(2-metoksietilsulfanil)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin hidroklorid

Na isti način kao i u primjeru 42, [7-(2-metoksietilsulfanil)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin hidroklorid pripremljen je od 7-(2-metoksietilsulfanil)-hinazolin-4-ona (200 mg, 0,847 mmol), trifenilfosfma (533 mg, 2,03 mmol) i 3 mL ugljentetraklorida sa prinosom od 74%; 233 mg; t.t. 208-209°C.

PRIMJER 102.

(7-kloro-6-nitro-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin hidroklorid

7-kloro-6-nitro-hinazolin-4-on (1,002 g, 4,44 mmol), fosforoksihlorid (11,5 g, 7,51 mmol) i fosforpentaklorid (1,62 g, 7,74 mmol) refluksirani su 2 sata pa je reagirajuća smjesa koncentrirana u vakuumu do ostatka koji je trituiran sa toluolom a zatim opet kloroformom, i sušen u vakuumu kako bi dao sirov 4,7-dikloro-6-nitro-hinazolin. Ovaj je otopljen u 35 mL izopropil alkohola i 3-etinilaminu (639 mg, 5,45 mmol) i refluksiran 3 sata. Ohlađena reagirajuća smjesa je filtrirana kako bi se dobio nazivni proizvod u obliku krute supstancije, a koji je ispran u 10 mL izopropil alkohola i sušen u vakuumu na 70°C, 1,055 g (66%); t.t. 230,8-232,6°C.

PRIMJER 103.

(6-amino-7-kloro-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)amin hidroklorid

(7-kloro-6-nitro-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)amin hidroklorid (166 mg, 0,295 mmol) i natrij ditionit (207 mg; 1,19 mmol) miješani su u 1,5 ml mravlje kiseline 4 sata na sobnoj temperaturi. 46 mL metanola je dodano reagirajućoj smjesi koja je puštena da odstoji 16 sati na sobnoj temperaturi. Ovako dobiven talog je isfiltriran, trituiran 3% natrij

bikarbonatom u trajanju od 30 min i ponovno filtriran. Kruti proizvod je otopljen u 20 mL 1N HCl u metanolu i istaložen sa 200 mL etil etera. Filtriran je i sušen u vakuumu na 70°C kako bi se dobio nazivni proizvod, 72 mg (83%); t.t. 260-265°C.

5 PRIMJER 104.

(3-etinil-fenil)-(7-metoksi-6-nitro-hinazolin-4-il)-amin

10 (7-kloro-6-nitro-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)amin hidroklorid (100 mg, 0,306 mmol) i bezvodni natrij metoksid (120 mg, 2,22 mmol) miješani su 8 sati u 2 mL bezvodnog 2-metilpirolidin-1-ona na 30°C. Rashlađenoj reagirajućoj smjesi dodan je 3N (0,93 ,L) i 1 mL vode. Smjesa je razblažena sa 50 mL vode i ekstrahirana sa 2 puta po 60 mL etil acetata. Sakupljeni organski slojevi su isprani sa tri puta po 50 mL vode i 50 mL slane otopine, sušeni preko magnezij sulfata, filtrirani i ispareni u vakuumu kako bi se dobio nazivni proizvod u obliku krute materije; 80 mg (82%); t.t. 213-218°C (razlaganje).

15

PRIMJER 105.

Amonijeva sol

20 {2-[4-(3-etinil-fenilamino)-(-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-6-iloksi)-etilsulfanil]}-octene kiseline

Ovaj je proizvod pripremljen od nazivnog proizvoda iz primjera 30 i merkaptooctene kiseline na 22° tijekom 10 dana, a po metodi prikazanoj u primjeru 45. (16%; t.t. 98-113°C (razlaganje); LC-MS 454 (MH*); anal. RP-HPLC 3,34 min.)

25 PREPARAT 1.

6,7-bis(2-metoksi-etoksi)-hinazolon

30 Etil 3,4-dihidrobenczoatu (36,4, 0,200 mol), K₂CO₃ (60,8 g, 0,44 mol) -tetrabutilamonij jodidu (750 mg) u degaziranom acetonu (400 mL) dodan je 2-bromoetil metil eter (69,5 g, 47 mL). Smjesa je miješana 64 sata na temperaturi refluksiranja i u atmosferi N₂. Smjesi je dodan eter (600 mL) i nakon 30 minuta miješanja na 20°C, istaložene soli su uklonjene filtriranjem. Filtrat je koncentriran u vakuumu a ostatak je trituiran 30 minuta sa heksanom (500 mL) pa je bijeli kruti etil

35 3,4-bis(2-metoksi-etoksi)benzoat filtriran i sušen u vakuumu (55,5 g; 93%; t.t. 50-51°C). Dio ovog proizvoda (45,7 g, 0,158 mol) u octenoj kiselini (150 mL) obrađen je ukapavanjem sa koncentriranim HNO₃ (40 mL) na 5°C, pa se otopina miješa 24 sata prije no što je sipan u hladnu H₂O (1,6 L). Smjesa je ekstrahirana etil acetatom (1,1 L), a organska faza je isprana tri puta u 200 mL H₂O i slane otopine, sušena preko Na₂SO₄, filtrirana i koncentrirana u vakuumu kako bi se dobio etil

40

4,5-bis-(2-metoksi-etoksi)-2-nitrobenzoat (54,3 g) u obliku mrkog ulja. Ovaj je nitro proizvod (52,0 g, 0,15 mol) otopljen u etanolu (1000 mL) koji je sadržavao 1 ekvivalent HCl (generiran u etanolu prethodnim dodavanjem 11 mL acetil klorida), dodan je PtO₂.H₂O (1,0 g), pa je smjesa hidrogenirana 6 sata u H₂ na 3,2 bar. Katalizator je uklonjen filtriranjem preko celita, pa je filtrat koncentriran u vakuumu u obliku gustog mulja koji je razblažen eterom (400 ml).

45 Isfiltrirana je kruta bijela sol hidroklorida etil

2-amino-4,5-bis-(2-metoksi-etoksi)benzoata, pa je sušena u vakuumu (44,7 g; 88%). Dio tog materijala (42 g, 0,12 mol) i amonij formijat (7,6 g, 0,12 mol) otopljen je u formamidu (63 mL) pa je smjesa uz miješanje grijana 3 sata na 160-165°C, a u atmosferi N₂. Dodana je H₂O (200 mL) i nakon hlađenja je istaložen sirov nazivni proizvod izdvojen filtriranjem, ispran hladnom H₂O, pa sušen u vakuumu. Filtrat je ekstrahiran pet puta sa CHCl₃, a skupljeni organski ekstrakti su isprani slanom otopinom, sušeni preko Na₂SO₄, i koncentrirani u vakuumu. Ostatak je kombiniran sa sirovim talogom hinazolona, trituiran u vrućem acetonitrilu (250 mL) tijekom 30 minuta, ohlađen na 20°C i obrađen sa eterom (250 mL). Nakon hlađenja na 4°C, bijela kruta supstancija je filtrirana i sušena u vakuumu (30,4 g, 86%; GC-MS m/z 294 (M*)).

55

PREPARAT 2.

4-klor-6,7-bis-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin

60 6,7-bis(2-metoksi)-hinazolinu (500 mg, 1,7 mmol), iz preparata 1, u CHCl₃ (10 mL) koji je sadržavao jednu kap DMF, dodan je oksalilhlorid (490 µL, 5,6 mmol) u nekoliko dijelova, a tijekom 5 minuta. Nakon što je prestalo pjenušanje, otopina je refluksirana 1,5 sat. Otapalo je uklonjeno u vakuumu i ostatak je otopljen u 1,2-dikloretanu (20 mL) i ispran

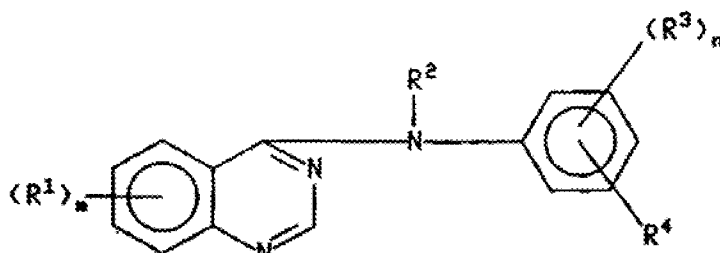
dva puta sa po 80 mL zasićenog vodenog Na₂CO₃. Organska je faza sušena preko Na₂SO₄ i koncentrirana u vakuumu kako bi se dobio krut nazivni proizvod (520 mg, 92%; t.t. 108-109°C).

PREPARAT 3.

4-kloro-6,7-bis(2-kloro-etoksi)-hinazolin,
4-kloro-6-(2-kloro-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin i
4-kloro-6,7-bis(2-metoksi-etoksi)-hinazolin i
4-kloro-7-(2-kloro-etoksi)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin
6,7-bis(2-metoksi-etoksi)-hinazon (5,4 g, 18,3 mmol), is preparata 1, i piridin (3,0 mL, 37 mmol) grijani su u
refluksirajućem POCl₃ (22 mL) 2,5 sata u atmosferi bezvodnog dušika. Nakon koncentriranja smjese u vakuumu na
60°C, ostatak je otopljen u CHCl₃ (150 mL) i pažljivo dodan po dijelovima, uz stalno miješanje, hladnom, zasićenom
vodenom NaHCO₃ (100 mL). Smjesa je miješana 10 min nakon što je dodavanje završeno, pa je organska faza
izdvojena, isprana slanom otopinom, sušena preko Na₂SO₄ i koncentrirana u vakuumu. Ostatak je obrađen impulsnom
kromatografijom na silikagelu, koristeći gradijent od 20% do 69% etil acetat/heksani, kako bi se dobilo 3,41 g 4-kloro-
6,7-bis(2-kloro-etoksi)-hinazolina, 234 mg
4-kloro-6-(2-kloro-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolina, 532 mg
4-kloro-6,7-bis(2-metoksi-etoksi)-hinazolina i 330 mg
4-kloro-7-(2-kloro-etoksi)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolina.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj formule I.



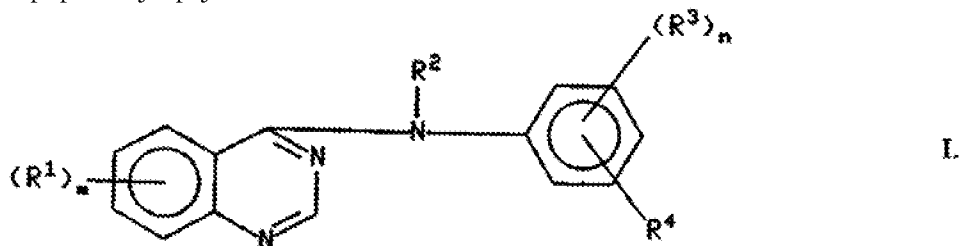
I.

i njegove farmaceutske prihvatljive soli i prolijekovi, **naznačen time**, što m je 1, 2 ili 3,
svaki R¹ je neovisno biran od vodika, halo, hidroksi, amino, hidroksiamino, karboksi, (C₁-C₄)alkoksikarbonil,
nitro, gvanidino, ureido, karbamoila, cijano, trifluorometila, (R⁶)₂N-karbonila i fenil-W-alkila gdje se W bira
između jednovalentne veze, O, S i NH, ili je svaki R¹ neovisno biran od cijano-(C₁-C₄)-alkila i R⁹ gdje je R⁹ biran
iz skupine koja se sastoji od R⁵, R⁵O, (R⁶)₂N, R⁷C(=O), R⁵ONH, A i R⁵Y; R⁵ je (C₁-C₄)alkil; R⁶ je vodik ili R⁵
kada su radikali R⁵ isti ili različiti; R⁷ je R⁵, R⁵O ili (R⁶)₂N; A je biran od piperidino-, morfolino, pirolidino i 4-R⁶-
piperazin-1-ila, imidazol-1-ila, 4-piridon-1-ila, karboksi-(C₁-C₄)-alkila, fenoksi, fenila, fenilsulfanila, (C₂-C₄)-
alkenila, (R⁸)₂N-karbonil-(C₁-C₄)-alkila; a Y je biran od S, SO, SO₂; alkilne skupine u (R⁶)₂N su eventualno
supstituirane sa halo ili R⁹ gdje je R⁹ definirano kao naprijed, a alkilne skupine u R⁵ i R⁵O su eventualno
supstituirane sa halo, R⁶O ih" R⁹, gdje su R⁹ i R⁶ kako su naprijed definirani, i pri čemu su dobivene skupine
eventualno supstituirane sa halo ili R⁹ pod uvjetom da atom dušika, kisika ili sumpora i neki drugi heteroatom ne
mogu biti vezani za isti atom ugljika, i pod drugim uvjetom da najviše tri "R⁹" jedinica mogu sadržavati R¹; ili je
svaki R¹ neovisno biran od R⁵-sulfonilamino, ftalimido-(C₁-C₄)-alkilsulfonilamino, benzamido, benzol sulfonil
amino, 3-fenilureido, 3-oksopirrolidin-1-ila i R¹⁰-(C₂-C₄)-alkanoilamino, gdje je R¹⁰ biran od halo, R⁶O, (C₂-C₄)-
alkanoiloksi, R⁷C(=O) i (R⁶)₂N; pri čemu spomenuti benzamido, benzensulfonilamino ili fenil ili fenoksi ili anilino
ili fenilsulfanil supstituent u R¹ može eventualno nositi jedan ili dva halogena, (C₁-C₄)alkil, cijano metansulfonil ili
(C₁-C₄)-alkoksi supstituent; ili bilo koja dva R¹ zajedno sa atomima ugljika za koje su vezani formiraju jedan 5-
8-člani prsten koji sadrži najmanje jedan ili dva heteroatoma biranih od kisika, sumpora 5-8-člani prsten koji sadrži
najmanje jedan ili dva heteroatoma biranih od kisika, sumpora ili dušika, i što alkilne skupine i alkilni dijelovi
alkoksi ili alkilamino skupina mogu biti sa pravim nizom ili, ako se sastoje od najmanje tri atoma ugljika, mogu
biti račvasti ili ciklični; R² se bira od vodika i eventualno supstituiranog (C₁-C₆)-alkila; n je 1 ili 2, a svaki R³ je
biran selektivno od vodika, eventualno supstituiranog (C₁-C₆)alkila, eventualno supstituiranog amino, halo,
hidroksi, eventualno supstituiranog hidroksi; R⁴ je azido ili R¹¹-etinil, pri čemu je R¹¹ biran od vodika, eventualno
supstituiranog (C₁-C₆)alkila pri čemu su supstituenti birani od vodika, amino, hidroksi, R⁵O, R⁵NH i (R⁵)₂N.
2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što kod njega R² je vodik i R⁴ je R¹¹-etinil, pri čemu je R¹¹ biran od vodika,
eventualno supstituiranog (C₁-C₆)-alkila pri čemu su supstituenti birani od vodika, amino, hidroksi, R⁵O, R⁵NH i
(R⁵)₂N.
3. Spoj prema zahtjevu 2, **naznačen time**, što kod njega m je 1 ili 2, svaki od R¹ je neovisno biran od vodika,
hidroksi, amino, hidroksiamino, karboksi, nitro, karbamoil, ureido; R⁵ je eventualno supstituiran sa halo, R⁶O,

- HOC(=O), $(R^6)_2NC(=O)$, A i $(R^6)_2N$; $R^{12}O$, pri čemu R^{12} je HK a K je (C_2-C_4) alkil, eventualno supstituiran sa halo, R^6O , (C_2-C_4) -alkanoiloksi, HOC(=O), A i R^8OKO , R^8OKNH , CN i fenil; R^5NH eventualno supstituiran halo, (C_2-C_4) -alkanoiloksi, R^6O , $R^7C(=O)$, $(R^6)_2N$, A R^6OKO , R^6OKNH , C^6H^5Y , CN; $(R^6)_2N(C=O)$, R^5ONH , R^5C , (C_1-C_4) -alkilsulfonilamino, ftalimido- (C_1-C_4) -alkilsulfonilalino, 3-fenilureido, 2-oksopirolidin-1-il, 2,5-dioksopirolidin-il, halo- (C_2-C_4) -alkanoilamino, hidroksi- (C_2-C_4) -alkanoil amino, (C_2-C_4) -alkanoil-oksi- (C_2-C_4) -alkanoilamino, (C_1-C_4) -alkoksi- (C_2-C_4) -alkanoilamino, karboksi- (C_2-C_4) -alkanoilamino, (C_1-C_4) -alkoksikarbanoil- (C_2-C_4) -alkanoil amino, karbamoil- (C_2-C_4) -alkanoilamino, N- (C_1-C_4) -alkil karbamoil- (C_2-C_4) -alkanoilamino, N,N-di- $[(C_1-C_4)$ -alkil]karbamoil- (C_2-C_4) -alkanoilamino, amino- (C_2-C_4) -alkanoil-amino, (C_1-C_4) -alkil-amino- (C_2-C_4) -alkanoil amino, di- (C_1-C_4) -alkil-amino- (C_2-C_4) -alkanoilammo, pri čemu spomenuti fenil ili fenoksi ili anilino supstituent u R^1 može eventualno nositi jedan ili dva halogena, (C_1-C_4) alkil, cijano metansulfonil ili (C_1-C_4) -alkoksi supstituenata; ili bilo koja dva R^1 zajedno sa atomima ugljika za koje su vezani formiraju jedan 5-8-člani prsten koji sadrži najmanje jedan ili dva heteroatoma birana od kisika, sumpora ili dušika, i što alkil skupine i alkilni dijelovi alkoksi ili alkilamino skupina mogu biti sa pravim nizom ili, ako se sastoje od najmanje tri atoma ugljika, mogu biti račvasti ili ciklični;
- svaki je R^3 neovisno biran od vodika, metila, etila, amino, halo i hidroksi; R^4 je R^{11} -etinil, pri čemu R^{11} je vodik.
4. Spoj prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što kod njega svaki R^1 je neovisno biran od vodika, hidroksi, amino, hidroksiamino, nitro, karbamoil, ureido, R^5 eventualno supstituiranog sa halo, R^6O , HOC(=O), $H_2NC(=O)$; R^5O eventualno supstituiran sa halo, R^6O , (C_2-C_4) -alkanoiloksi, HOC(=O), $(R^6)_2N$, A, fenilom; R^5NH , $(R^5)_2N$, R^5NH_2 , $(R^5)_2NH$, $R^5NHC(=O)$, $(R^5)_2NC(=O)$, R^5S , fenil- (C_2-C_4) -alkoksi, pri čemu spomenuti fenil supstituent u R^1 može eventualno nositi jedan ili dva halogena, R^5 ili R^5O supstituenata; ili bilo koja dva R^1 zajedno sa atomima ugljika za koje su vezani formiraju jedan 5-8-člani prsten koji sadrži najmanje jedan ili dva heteroatoma birana od kisika, sumpora ili dušika, i što alkil skupine i alkilni dijelovi alkoksi ili alkilamino skupina mogu biti sa pravim nizom ili, ako se sastoje od najmanje tri atoma ugljika, mogu biti račvasti ili ciklični.
5. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što kod njega R^2 je vodik a R^4 je azido.
6. Spoj prema zahtjevu 5, **naznačen time**, što kod njega m je 1 ili 2, svaki od R^1 je neovisno biran od vodika, hidroksi, amino, hidroksiamino, karboksi, nitro, karbamoil, ureido; R^5 je eventualno supstituiran sa halo, R^6O , HOC(=O), $(R^6)_2NC(=O)$, A i $(R^6)_2N$; $R^{12}O$, pri čemu R^{12} je HK a K je (C_2-C_4) alkil, eventualno supstituiran sa halo, R^6O , (C_2-C_4) -alkanoiloksi, HOC(=O), A i R^8OKO , R^8OKNH , CN i fenil; R^5NH eventualno supstituiran halo, (C_2-C_4) -alkanoiloksi, R^6O , $R^7C(=O)$, $(R^6)_2N$, A R^6OKO , R^6OKNH , C^6H^5V , CN; $(R^6)_2N(C=O)$, R^5ONH , R^5C , (C_1-C_4) -alkilsulfonilamino, ftalimido- (C_1-C_4) -alkilsulfonilalino, 3-fenilureido, 2-oksopirolidin-1-il, 2,5-dioksopirolidin-il, halo- (C_2-C_4) -alkanoilamino, hidroksi- (C_2-C_4) -alkanoil amino, (C_2-C_4) -alkanoil-oksi- (C_2-C_4) -alkanoilamino, (C_1-C_4) -alkoksi- (C_2-C_4) -alkanoilamino, karboksi- (C_2-C_4) -alkanoilamino, (C_1-C_4) -alkoksikarbanoil- (C_2-C_4) -alkanoilamino, karbamoil- (C_2-C_4) -alkanoilamino, N- (C_1-C_4) -alkil karbamoil- (C_2-C_4) -alkanoilamino, N,N-di- $[(C_1-C_4)$ -alkil]karbamoil- (C_2-C_4) -alkanoilamino, amino- (C_2-C_4) -alkanoil-N amino, (C_1-C_4) -alkil-amino- (C_2-C_4) -alkanoilamino, di- (C_1-C_4) -alkil-amino- (C_2-C_4) -alkanoilamino, pri čemu spomenuti fenil ili fenoksi ili anilino supstituent u R^1 može eventualno nositi jedan ili dva halogena, (C_1-C_4) alkil, cijano metan-sulfonil ili (C_1-C_4) -alkoksi supstituenata; ili bilo koja dva R^1 zajedno sa atomima ugljika za koje su vezani formiraju jedan 5-8-člani prsten koji sadrži najmanje jedan ili dva heteroatoma birana od kisika, sumpora ili dušika, i što alkil skupine i alkilni dijelovi alkoksi ili alkilamino skupina mogu biti sa pravim nizom ili, ako se sastoje od najmanje tri atoma ugljika, mogu biti račvasti ili ciklični; svaki je R^3 neovisno biran od vodika, metila, etila, amino, halo i hidroksi.
7. Spoj prema zahtjevu 6, **naznačen time**, što kod njega svaki R^1 je neovisno biran od vodika, hidroksi, amino, hidroksiamino, nitro, karbamoil, ureido, R^5 eventualno supstituiranog sa halo, R^6O , HOC(=O), $H_2NC(=O)$; R^5O eventualno supstituiran sa halo, R^6O , (C_2-C_4) -alkanoiloksi, HOC(=O), $(R^6)_2N$, A, fenilom; R^5NH , $(R^5)_2N$, R^5NH_2 , $(R^5)_2NH$, $R^5NHC(=O)$, $(R^5)_2NC(=O)$, R^5S , fenil- (C_2-C_4) -alkoksi, pri čemu pomenuti fenil supstituent u R^1 može eventualno nositi jedan ili dva halogena, R^5 ili R^5O supstituenata; ili bilo koja dva R^1 zajedno sa atomima ugljika za koje su vezani formiraju jedan 5-8-člani prsten koji sadrži najmanje jedan ili dva heteroatoma birana od kisika, sumpora ili dušika, i što alkil skupine i alkilni dijelovi alkoksi ili alkilamino skupina mogu biti sa pravim nizom ili, ako se sastoje od najmanje tri atoma ugljika, mogu biti račvasti ili ciklični.
8. Spoj prema zahtjevu 7, **naznačen time**, što kod njega R^1 je vodik ili R^5O .
9. Spoj prema zahtjevu 8, **naznačen time**, što kod njega R^5 je metil.
10. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što je biran od skupine koja obuhvaća:
 (6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-[3-(3'-hidroksipropin-1-il)fenil]-amin,
 (6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-[3-(2'-(aminometil)-etinil)fenil]-amin,
 [(3-etinilfenil)-(6-nitrohinazolin-4-il)]-amin,
 (6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-(4-etinilfenil)-amin,
 (6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-(3-etinil-2-metilfenil)-amin,
 (6-aminohinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (3-etinilfenil)-(6-metansulfonilaminohinazolin-4-il)-amin,
 (3-etinilfenil)-(6,7-metilendioksihinazolin-4-il)-amin,
 (6,7-dimetoksihinazolin-4-il)-(3-etinil-6-metilfenil)-amin,

- (3-etinilfenil)-(7-nitrohinazolin-4-il)-amin,
 (3-etinilfenil)-[6-(4'-toluolsulfonilamino)-hinazolin-4-il]-amin,
 (3-etinilfenil)-(6-[2' -ftalimido-etan-1'-il-sulfonilamino]hinazolin-4-il)-amin,
 (3-etinilfenil)-(6-gvanidinohinazolin)-amin,
 5 (7-aminohinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (3-etinilfenil)-(7-metoksihinazolin-4-il) amin,
 (6-karbometoksihinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (7-karbometoksihinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 [6,7-bis(2-metoksietoksi)hinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)amin,
 10 (3-azidofenil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin,
 (4-azidofenil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin,
 (3-azido-5 -klorofenil)-(6,7-dimetoksihinazolin-4-il)amin,
 (3-etinilfenil)-(6-metansulfonil-hinazolin-4-il)-amin,
 (6-etansulfanil-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 15 (6,7-dimetoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-amin,
 (6,7-dimetoksi-hinazolin-4-il)-[3-propin-1'-il-fenil]-amin ,
 [6,7-bis-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(5-etinil-2-metil-fenil)-amin,
 [6,7-bis-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-amin,
 [6,7-bis-(2-klor-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 20 [6-(2-klor-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 [6,7-bis-(2-acetoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 2-[4-(3-etinilfenil-amino)-7-(2-hidroksi-etoksi)-hinazolin-6-iloksi]-etanol,
 [6-(2-acetoksi-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 [7-(2-klor-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 25 [7-(2-acetoksi-etoksi)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 2-[4-(3-etinil fenilamino)-6-(2-hidroksi-etoksi)-hinazolin-7-iloksi]-etanol,
 2-[4-(3-etinil-fenilamino)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-6-iloksi]-etanol,
 2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-7-iloksi]-etanol,
 [6-(2-acetoksi-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-4-il]-(3-etinil-fenil)-amin,
 30 (3-etinil-fenil)-(6-(2-metoksi-etoksi)-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-hinazolin-4-il)-amin,
 (3-etinil-fenil)-[7-(2-metoksi-etoksi)-6-(2-morfolin-4-il)-etoksi]-hinazolin-4-il]-amin,
 (6,7-dietoksihinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6,7-dibutoksihinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6,7-diizopropoksihinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 35 (6,7-dietoksihinazolin-1-il)-(3-etinil-2-metil-fenil)-amin,
 [6,7-bis-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-1-il]-(3-etinil-2-metil-fenil)-amin,
 (3-etinilfenil)-[6-(2-hidroksi-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-1-il]-amin,
 [6,7-bis-(2-hidroksi-etoksi)-hinazolin-1-il]-(3-etinil-2-metil-fenil)-amin, i
 2-[4-(3-etinil-fenilamino)-6-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-7-iloksi]-etanol.
- 40 11. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što je biran od skupine koja obuhvaća
 (6,7-(dipropoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin.
 (6,7-(dietoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-5-fluoro-fenil)-amin.
 (6,7-(dietoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-4-fluoro-fenil)-amin.
 (6,7-(dietoksi-hinazolin-4-il)-(5-etinil-2-metil-fenil)-amin.
 45 (6,7-(dietoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-4-metil-fenil)-amin.
 (6-aminometil-7-metoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinil-fenil)-amin,
 (6-aminometil-7-metoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6-aminokarbonilmetil-7-metoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6-aminokarboniletil-7-metoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 50 (6-aminokarbonilmetil-7-etoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6-aminokarboniletil-7-etoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6-aminokarbonilmetil-7-izopropoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6-aminokarbonilmetil-7-propoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (6-aminokarboniletil-7-propoksi-hinazolin-4-il)-(3-etinilfenil)-amin.
- 55 12. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što je biran iz skupine koja obuhvaća:
 (6,7-dietoksihinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (3-etinilfenil)-[6-(2-hidroksi-etoksi)-7-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-1-il]-amin,
 [6,7-bis-(2-hidroksi-etoksi)-hinazolin-1-il]-(3-etinilfenil)-amin,
 [6,7-bis-(2-metoksi-etoksi)-hinazolin-1-il]-(3-etinilfenil)-amin,
 60 (6,7-dimetoksihinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amin,
 (3-etilnilfenil)-(6 metansulfonilamino-hinazolin-1-il)-amin,
 (6-amino-hinazolin-1-il)-(3-etinilfenil)-amin.

13. Postupak za pripremanje spoja formule

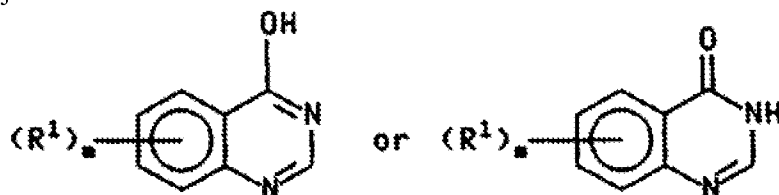


naznačen time, što

m je 1, 2 ili 3;

svaki R^1 je neovisno biran od vodika, halo, hidroksi, amino, hidroksiamino, karboksi, (C_1-C_4) alkoksikarbonil, nitro, gvanidino, ureido, karbamoida, cijano, trifluormetila, $(R^6)_2N$ -karbonila i fenil-W-alkila, gdje je W biran od jednovalentne veze, O, S i NH; ili je svaki R^1 neovisno biran od cijano- (C_1-C_4) -alkila i R^9 gdje je R^9 biran iz skupine koja se sastoji od R^5 , R^5O , $(R^6)_2N$, $R^7C(=O)$, R^5ONH , A i R^5Y ; R^5 je (C_1-C_4) alkil; R^6 je vodik ili R^5 kada su radikali R^5 isti ili različiti; R^7 je R^5 , R^5O ili $(R^6)_2N$; A je biran od piperidino-, morfolino, piroolidino i 4- R^6 -piperazin-1-ila, imidazol-1-ila, 4-piridon-1-ila, karboksi- (C_1-C_4) -alkila, fenoksi, fenila, fenilsulfanila, (C_2-C_4) -alkenila, $(R^8)_2N$ -karbonil- (C_1-C_4) -alkila; a Y je biran od S, SO, SO_2 ; alkilne skupine u $(R^6)_2N$ su eventualno supstituirane sa halo ili R^9 gdje je R^9 definirano kao naprijed, a alkilne skupine u R^5 i R^5O su eventualno supstituirane sa halo, R^6O ili R^9 , gdje su R^9 i R^6 kako se naprijed definirani, i pri čemu su dobivene skupine eventualno supstituirane sa halo ili R^9 pod uvjetom da atom dušika, kisika ili sumpora i neki drugi heteroatom ne mogu biti vezani za isti atom ugljika, i pod drugim uvjetom da najviše tri " R^9 " jedinica mogu sadržati R^1 ; ili je svaki R^1 neovisno biran od R^5 -sulfonilamino, ftalimido- (C_1-C_4) -alkilsulfonilamino, benzamido, benzol sulfonil amino, 3-fenilureido, 3-oksopirrolidin-1-ila i R^{10} - (C_2-C_4) -alkanoilamino, gdje je R^{10} biran od halo, R^6O , (C_2-C_4) -alkanoiloksi, benzamido, benzolsulfonilamino, 3-fenilureido, 3-oksopirrolidin-1-ila i R^{10} - (C_2-C_4) -alkanoilamino, gdje je R^{10} biran od halo, R^6O , (C_2-C_4) -alkanoiloksi, $R^7C(=O)$ i $(R^6)_2N$; pri čemu pomenuti benzamido, benzonsulfonilamino ili fenil ili fenoksi ili anilino ili fenilsulfanil supstituent u R^1 može eventualno nositi jedan ili dva halogena, (C_1-C_4) alkil, cijano metansulfonil ili (C_1-C_4) -alkoksi supstituenata; ili bilo koja dva R^1 zajedno sa atomima ugljika za koje su vezani formiraju jedan 5-8-člani prsten koji sadrži najmanje jedan ili dva heteroatoma biranih od kisika, sumpora ili dušika, i što alkilne skupine i alkilni dijelovi alkoksi ili alkilamino skupina mogu biti sa pravim nizom ili, ako se sastoje od najmanje tri atoma ugljika, mogu biti račvasti ili ciklični; R^2 se bira od vodika i eventualno supstituiranog (C_1-C_6) -alkila; n je 1 ili 2, a svaki R^3 je biran selektivno od vodika, eventualno supstituiranog (C_1-C_6) -alkila, eventualno supstituiranog amino, halo, hidroksi, eventualno supstituiranog hidroksi; R^4 je azido ili R11-etinil, pri čemu je R^{11} biran od vodika, eventualno supstituiranog (C_1-C_6) -alkila pri čemu su supstituenti birani od vodika, amino, hidroksi, R^5O , R^5NH i $(R^5)_2N$, koji obuhvaća

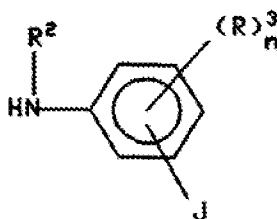
a) obradu jednog spoja formule



pri čemu su R^1 i m kako su naprijed definirani,

sa CC^{14} i jednim eventualno supstituiranim triarilfosfinom, eventualno podržanom na jednom inernom polimeru formule Ar_2P , gdje je Ar jedna eventualno supstituirana (C_6-C_{10}) aril skupina a svaki od supstituenata je neovisno biran od (C_1-C_6) alkila; i

b) obradu proizvoda iz stupnja a) sa spojem formule



pri čemu su R^2 , R^3 i n kako su naprijed definirani, a J je Y ili R^4 , pri čemu je R^4 kako je naprijed definiran, pod uvjetom da kada J je Y tada se proizvod iz stupnja b) mora naknadno obraditi jednim alkinom.

14. Postupak prema zahtjevu 13, **naznačen time**, što kod njega je svaka od aril skupina birana od fenila, naft-1-ila i naft-2-ila.

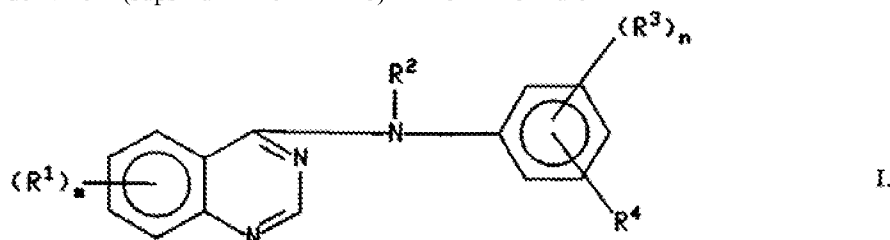
15. Postupak prema zahtjevu 14, **naznačen time**, što kod njega je svaka od aril skupina neovisno supstituirana sa od

nule do maksimalnog broja (C₁-C₆)alkil skupina.

16. Postupak prema zahtjevu 14, **naznačen time**, što kod njega svaki Ar je fenil.
17. Postupak prema zahtjevu 13, **naznačene time**, što kod njega je svaki triarilfosfin podržan na jednom inernom polimeru.
- 5 18. Postupak prema zahtjevu 15, **naznačen time**, što po njemu je taj polimer jedan divinilbenzenski umreženi polimer stirena.
19. Postupak liječenja hiperproliferativnih oboljenja koji obuhvaća davanje sisavcu kome je potrebno takvo liječenje terapijski djelotvorne količine spoja, **naznačen time**, što je prema zahtjevu 1.
20. Postupak prema zahtjevu 19, **naznačen time**, što kod njega je hiperproliferativno oboljenje rak.
- 10 21. Postupak prema zahtjevu 20, **naznačen time**, što kod njega je oboljenje rak mozga, pluća, stanica skvame, mokraćnog mjehura, želuca, pankreasa, dojke, glave, vrata, jednjaka, ginekološki rak ili rak tiroidne žlijezde.
22. Postupak prema zahtjevu 19, **naznačen time**, što kod njega je hiperproliferativno oboljenje nekancerozno.
23. Postupak prema zahtjevu 22, **naznačen time**, što kod njega je to oboljenje benigna hiperplazija kože ili prostate.
24. Farmaceutski preparat za liječenje hiperproliferativnih oboljenja kod sisavaca, koji obuhvaća terapijski djelotvornu količinu jednog spoja, **naznačen time**, što je prema zahtjevu 1 i jedan farmaceutski prihvatljiv nosač.
- 15

SAŽETAK

- 20 Izum se odnosi na derivate 4-(supstituiran fenilamino)kinazolina formule



i njihove farmaceutski prihvatljive soli i prolijeckove, pri čemu su R¹, R², R³, R⁴, m i n opisani u 1. patentnom zahtjevu. Spojevi formule I, njihovi prolijeckovi i farmaceutski prihvatljive soli su korisni kod liječenja hiperproliferativnih oboljenja.