



HU000227698B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **227 698**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**  
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 01353**(51) Int. Cl.: **C07D 239/94** (2006.01)(22) A bejelentés napja: **2000. 03. 30.**(40) A közzététel napja: **2001. 05. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2011. 12. 28.**

(30) Elsőbbségi adatok: <b>60/127,072</b> <b>1999. 03. 31.</b> <b>US</b>	(73) Jogosult(ak): <b>Pfizer Products Inc., Groton, Connecticut (US)</b>  <b>OSI Pharmaceuticals, Inc., Melville, New York (US)</b>
(72) Feltaláló(k): <b>Norris, Timothy, Gales Ferry, Connecticut (US)</b> <b>Santafianos, Dinos Paul, Groton, Connecticut (US)</b> <b>Lehner, Richard Shelton, Ledyard, Connecticut (US)</b>	(74) Képviseelő: <b>ifj. Szentpéteri Ádám, S.B.G. &amp; K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest</b>

(54) **Eljárás rákellenes hatású kinazolinszármazékok előállítására és az eljárás intermedierjei**

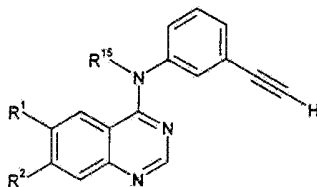
(57) Kivonat

A találmány tárgyát eljárás az (I) általános képletű vegyületek, azok gyógyászatiilag elfogadható sói illetve szolvátjai előállítására, amely vegyületekben

$R^1$  és  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy 1-10 szénatomos alkoxicsoport, ahol az említett alkilcsoportok illetve alkoxicsoportok adott esetben legfeljebb két szubsztituenssel helyettesítettek lehetnek, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxicsoportok vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoportok lehetnek,

$R^{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy  $-(CH_2)_q$ - (6-10 szénatomos arilcsoport) általános képletű csoport, ahol  $q$  értéke 0-tól 4-ig terjedő egész szám, képezi.

Az említett vegyületek alkalmasak emlősökben előforduló hiperproliferatív rendellenességek, így például rák kezelésére.



P0001353  
69.323/SZE

S.D.G. & K.  
Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 34 24 070, Fax: 34 24 323

13713

MEGADÁS ALATJÁUL  
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

NYOMDAPÉLDÁNY

Eljárás ~~és~~ ~~intermedierek~~ / rákellenes hatékony B  
készítmények előállítására és az eljárás ~~intermedierei~~  
kiszármazékai

#### A találmány háttere

A jelen találmány tárgyát olyan eljárások és intermedierek képezik, amelyek alkalmasak emlősökben előforduló hiperproliferatív rendellenességek, így például rákos megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyszerek előállításánál.

Az 1998. május 5-én megadott 5,747,498 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalom, amely teljes egészében a jelen kitanítás részét képezi, olyan, új kinazolin-származékokat ismertet, beleértve a [6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-kinazolin-4-il]-(3-etil-fenil)-amin hidrokloridot is, amelyek az onkogén és protoonkogén proteín tirozín kinázok, így például az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) erbB családjának inhibitorai, és

ezen tulajdonságuknál fogva alkalmasak az emberekben előforduló proliferatív rendellenességek, így például rák kezelésére.

Az 1998 április 29.-én „N-3-etinil-fenil-amino)-6,7--bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin-mezilát-anhidrát illetve -monohidrát” címen bejelentett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés (feltalálók: T. Norris, D. Santafianos, D.J.M. Allen, R. M. Shanker, és J.W. Baggon, Ügyszám: PC 10074), amely szintén teljes egészében a jelen kitanítás részét képezi, olyan N-3-etinil-fenil-amino)-6,7--bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin-mezilát-anhidrát illetve -monohidrát formákat ír le, amelyek a korábbiakban említett hidroklorid-só rákellenes alkalmazásához hasonló felhasználással rendelkeznek.

A jelen találmány tárgyát a korábbiakban felsorolt amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban, illetve szabadalmakban szereplő rákellenes vegyületek előállítására irányuló eljárások, illetve előállításukra alkalmas intermedierek képezik.

#### A találmány összefoglalása

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek, azok gyógyászatilag elfogadható sói illetve szolvátjai előállítására, amely vegyületekben

$R^1$  és  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy 1-10 szénatomos alkoxi-

csoport, ahol az említett alkilcsoportok illetve alkoxics csoportok adott esetben legfeljebb két szubsztituenssel helyettesítettek lehetnek, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxics csoportok vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoportok lehetnek,

$R^{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy  $-(CH_2)_q-$  (6-10 szénatomos arilcsoport) általános képletű csoport, ahol  $q$  értéke 0-tól 4-ig terjedő egész szám,

amely eljárás során

egy (II) általános képletű vegyületet, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  illetve  $R^{15}$  jelentése az (I) általános képletű vegyületeknél megadott, és  $G$  jelentése egy  $-C(OH)R^3R^4$  vagy  $-SiR^3R^4R^5$  általános képletű blokkoló csoport,  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport,

(a) egy alkálifém vagy alkáliföldfém hidroxiddal reagáltatjuk egy hidroxiszubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó oldószerben, amely reakcióban  $G$  jelentése  $-C(OH)R^3R^4$  általános képletű csoport, vagy

(b) egy tetra-(1-6 szénatomos alkil)-ammónium-fluorid vegyülettel reagáltatjuk valamilyen aprotikus oldószerben, amelynél a reakció során G jelentése  $-\text{SiR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  általános képletű csoport.

A találmány egyik előnyös kiviteli alakjánál, amelynél G jelentése  $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^3\text{R}^4$  általános képletű csoport, oldószerként alkoholt, így például bután-2-olt vagy izopropanolt, és alkálifém-hidroxidként vagy alkáliföldfém-hidroxidként nátrium-hidroxidot, lítium-hidroxidot, cézium-hidroxidot, kalcium-hidroxidot, magnézium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot, legelőnyösebben azonban nátrium-hidroxidot alkalmazunk.

A találmány egy másik előnyös kiviteli alakjánál, ahol G jelentése  $-\text{SiR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  általános képletű csoport, tetra-(1-6 szénatomos alkil)-ammónium-fluorid vegyületként tetra-(n-butil)-ammónium-fluoridot, aprotikus oldószerként pedig tetrahidrofuránt (THF), dietil-étert, dimetoxi-etánt (DME), toluolt, diklór-metánt, kloroformot, vagy az előbbieken felsorolt oldószerek közül kettőnek vagy többnek a keverékét, legelőnyösebben azonban a tetrahidrofuránt alkalmazzuk.

Szintén a találmány tárgyát képezi a (II) általános képletű vegyületek előállítására irányuló eljárás,

amelynek során egy (III) általános képletű vegyületet, ahol

$R^1$  és  $R^2$  jelentése a fentiekben megadott,

egy olyan (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

G és  $R^{15}$  jelentése a (II) általános képletű vegyületnél megadott.

A találmány egy előnyös kiviteli alakja esetén a (III) általános képletű vegyületet a (IV) általános képletű vegyülettel valamilyen szerves oldószerben, így például dimetil-formamidban (DMF), dimetil-szulfoxidban (DMSO, tetrahidrofuránban, acetonitrilben (MeCN) vagy ezen oldószerek közül kettőnek vagy többnek a keverékében, legelőnyösebben azonban acetonitrilben reagáltatjuk.

A jelen találmány tárgyát képezi továbbá az (III) általános képletű vegyületek előállítására irányuló eljárás is, amelynek során egy (V) általános képletű vegyületet vízmentes diklór-metánban tionil-kloriddal reagáltatunk.

A fenti reakciók mindegyikénél, előnyös kiviteli alakként tekinthető az a kiviteli alak, amelynek során az alkalmazott reagenseknél  $R^1$  és  $R^2$  jelentése 2-metoxi-etoxi-csoport és  $R^{15}$  jelentése hidrogénatom.

Szintén a találmány tárgyát képezi a (VI) illetve a (VII) általános képletű vegyületek valamint ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóinak illetve sóltájainak előállítására irányuló eljárás is, amelyeknél

$R^{15}$  jelentése a fentiekben megadott,

$R^6$  jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport,

$R^7$  jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy -(1-6 szénatomos alkilcsoport)-(6-10 szénatomos arilcsoport) amelyek mindegyike adott esetben, egymástól függetlenül 1-3 halogénatommal, nitrocsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, -(1-6-szénatomos alkil)-szulfonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, 6-10 szénatomos aril-oxi-csoporttal vagy 6-10 szénatomos aril-szulfonil-csoporttal helyettesített,

m mindegyikének értéke 1-től 6-ig terjedő egész szám, és

n értéke 0-tól 3-ig terjedő egész szám,

amely eljárás során egy (VIII) általános képletű vegyületet, amelyben

$G^1$  jelentése  $-C(OH)R^3R^4$  általános képletű csoport, és  $R^{15}$ ,  $R^6$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése a fentiekben megadott,

egy  $R^7$ -OH általános képletű primer vagy szekunder alkohollal

amelyben  $R^7$  jelentése a fentiekben megadott,

reakáltatunk, alkálifém-hidroxid vagy alkáliföldfém-hidroxid, így például nátrium-hidroxid, lítium-hidroxid, cézium-hidroxid, kalcium-hidroxid, magnézium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, legelőnyösebben azonban nátrium-hidroxid jelenlétében.

A fenti reakció egyik előnyös kiviteli alakja esetén  $R^6$  jelentése 2-metoxi-etoxi-csoport, és az  $R^7$ -OH általános képletű alkohol valamely primer alkohol.

Szintén a találmány tárgyát képezi a (IX) általános képletű vegyületek valamint ezen vegyületek gyógyászati-lag elfogadható sói illetve szolvátjai, ahol az általános képletben

$R^{15}$ ,  $R^6$  és  $R^7$  jelentése a fentiekben megadott

$R^8$ ,  $R^9$  és  $R^{10}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport, trifluor-metil-csoport, difluor-metoxi-csoport, trifluor-metoxi-csoport, azido-csoport; vagy  $-OR^{11}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{12}C(O)OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $NR^{12}SO_2R^{14}$ ,  $-SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-S(O)_2(CH_2)_q$  (6-10 szénatomos arilcsoport), vagy



$-\text{SO}_2-$  (1-6 szénatomos alkilcsoport) általános képletű csoport, ahol

$j$  értéke 0-tól 2-ig terjedő egész szám, továbbá  $R^8$ ,  $R^9$  illetve  $R^{10}$  jelentése lehet még  $-(\text{CH}_2)_q$  (6-10 szénatomos arilcsoport),  $-\text{O}(\text{CH}_2)-$  (6-10 szénatomos arilcsoport),  $-\text{NR}^{12}(\text{CH}_2)_q$  (6-10 szénatomos arilcsoport),  $-\text{NR}^{12}(\text{CH}_2)_q$  (6-10 szénatomos arilcsoport) vagy  $-(\text{CH}_2)_q$  (4-10 szénatomos heterociklusos csoport) általános képletű csoport, ahol

$q$  értéke 0-tól 4-ig terjedő egész szám, és ahol az alkilcsoportok adott esetben 1 vagy 2 hetero-lánccal helyettesítettek, amely hetero-lánc például oxigénatom; vagy  $-\text{S}(\text{O})_j$  általános képletű csoport lehet, ahol  $j$  értéke 0, 1 vagy 2; valamint  $\text{NR}^{12}$  általános képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy két oxigénatom, két kénatom, illetve egy oxigénatom és egy kénatom nem kapcsolódhat közvetlenül egymáshoz, és ahol az említett arilcsoportok és heterociklusos csoportok adott esetben egy 6-10 szénatomos arilcsoporthoz, egy 5-8 szénatomos telített ciklikus csoporthoz vagy egy 4-10 tagú heterociklusos csoporthoz fuzionáltak, és ahol az említett alkilcsoport, arilcsoportok és heterociklusos csoportok adott esetben egymástól függetlenül 1-5 halogénatommal, cianocsoporttal, nitrocsoporttal, trifluor-metil-

-csoporttal, difluor-metoxi-csoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal, azido-csoporttal; vagy  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{12}C(O)OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $NR^{12}SO_2R^{14}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ , vagy  $-OR^{11}$  általános képletű csoporttal, 1-10 szénatomos alkilcsoporttal,  $-(CH_2)_q-$  (6-10 szénatomos arilcsoport) vagy  $-(CH_2)_q-$  (4-10 tagú heterociklusos csoport) általános képletű csoporttal szubsztituáltak,

$R^{11}$  mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy  $-(CH_2)_q-$  (6-10 szénatomos arilcsoport) vagy  $-(CH_2)_q-$  (4-10 tagú heterociklusos csoport) általános képletű csoport, ahol  $q$  értéke 0-tól 4-ig terjedő egész szám, és az alkilcsoportok adott esetben 1 vagy 2 hetero-lánccal helyettesítettek, amely hetero-lánc például oxigénatom; vagy  $-S(O)_j$  általános képletű csoport lehet, ahol  $j$  értéke 0, 1 vagy 2; valamint  $NR^{12}$  általános képletű csoport, azzal a feltétellel, hogy két oxigénatom, két kénatom, illetve egy oxigénatom és egy kénatom nem kapcsolódhat közvetlenül egymáshoz, és ahol az említett arilcsoportok és heterociklusos  $R^{11}$  csoportok adott esetben egy 6-10 szénatomos arilcsoporthoz, egy 5-8 szénatomos telített ciklikus csoporthoz vagy egy 4-10 tagú

heterociklusos csoportokhoz fuzionáltak, valamint,

ahol az említett  $R^{11}$  szubsztituensek, a hidrogénatom kivételével adott esetben 1-5 halogénatommal, ciano-csoporttal, nitrocsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, difluor-metoxi-csoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal, azido-csoporttal; vagy  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$  vagy  $-C(O)NR^{12}R^{13}$  általános képletű csoporttal, hidroxicssoporttal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituáltak,

$R^{12}$  és  $R^{13}$  mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

$R^{14}$  jelentése megegyezik  $R^{11}$  jelentésével, azzal a különbséggel, hogy  $R^{14}$  jelentése nem lehet hidrogénatom;

előállítására irányuló eljárás is, amelynek során egy (X) általános képletű vegyületet, ahol

$R^{15}$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  és  $R^{10}$  jelentése a fentiekben megadott,

egy  $R^7-OH$  általános képletű primer vagy szekunder alkohollal

amelyben  $R^7$  jelentése a fentiekben megadott,

reagáltatunk, alkálifém-hidroxid vagy alkáliföldfém-hidroxid, így például nátrium-hidroxid, lítium-hidroxid, cézium-hidroxid, kalcium-hidroxid, magnézium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, legelőnyösebben azonban nátrium-hidroxid jelenlétében.

A fentiekben ismertetett (I), (VI), (VII) és (IX) általános képletű vegyületek alkalmasak az emlősökben fellépő hiperproliferatív rendellenességek, így például rák kezelésére.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló (II) általános képletű intermedierek is.

A jelen találmány vonatkozásában a „halogénatom” kifejezés alatt, amennyiben azt külön nem határozzuk meg fluoratomot, klóratomot jódatomot vagy brómatomot értünk. Előnyös halogénatom a fluoratom, a klóratom és a brómatom.

Az jelen találmány vonatkozásában az „alkilcsoport” kifejezés alatt, amennyiben azt külön nem határozzuk meg, telített, egyértékű, egyenes, elágazó vagy ciklikus szénláncsal rendelkező szénhidrogén-csoportokat értünk, vagy ezen csoportok kombinációit. Ételemszerűen, az em-

litett alkilcsoportoknál ciklikus szerkezet létrehozásához legalább 3 szénatomra van szükség.

A jelen találmány vonatkozásában az „arilcsoport” kifejezés alatt, amennyiben azt másképpen nem jelezzük, olyan szerves csoportokat értünk, amelyek egy aromás szénhidrogénből egy hidrogénatom eltávolításával származtatható. Ilyen csoportok lehetnek például a fenil- vagy a naftil-csoport.

A jelen találmány vonatkozásában a „4-10 tagú heterociklusos csoport” kifejezés alatt, amennyiben azt másképp nem jelezzük, aromás, illetve nem aromás, egy vagy több, heteroatomként oxigénatomot, kénatomot, illetve nitrogénatomot tartalmazó csoportokat értünk, ahol gyűrűrendszerében minden egyes, előbb említett csoport 4-10 atomot tartalmaz. A nem aromás heterociklusos csoportok magukban foglalják a gyűrűrendszerükben mindössze 4 atomot tartalmazó csoportokat is, míg az aromás heterociklusos csoportok ugyanott legalább 5 taggal kell, hogy rendelkezzenek. A heterociklusos csoportok magukban foglalják a benzo-fuzionált gyűrűrendszereket, illetve az egy vagy több oxo-csoporttal szubsztituált gyűrűrendszereket is. Négy tagú heterociklusos csoport lehet például az acetidinből származó acetidinil-csoport. Öt tagú heterociklusos csoport lehet például a tiazolil-csoport, míg tíz tagú heterociklusos csoport lehet például a

kinolinil-csoport. Nem aromás heterociklusos csoportok lehetnek például a pirrolidinil-csoport, tetrahidrofuranil-csoport, tetrahidro-tienil-csoport, tetrahidro-pirandinil-csoport, tetrahidro-tio-pirandinil-csoport, piperidino-csoport, morfolino-csoport, tiomorfolino-csoport, tioxanil-csoport, piperazinil-csoport, acetidinil-csoport, oxetanil-csoport, tietanil-csoport, homopiperidinil-csoport, oxepanil-csoport, tiepanil-csoport, oxazepinil-csoport, diazepinil-csoport, tiazepinil-csoport, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinil-csoport, 2-pirrolinil-csoport, 3-pirrolinil-csoport, indolinil-csoport, 2H-pirandinil-csoport, 4H-pirandinil-csoport, dioxanil-csoport, 1,3-dioxolanil-csoport, pirazolinil-csoport, ditianil-csoport, ditiolanil-csoport, dihidro-pirandinil-csoport, dihidro-tienil-csoport, dihidro-furanil-csoport, pirazolidinil-csoport, imidazolinil-csoport, imidazolidinil-csoport, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexanil-csoport, 3-azabicyclo-[4.1.0]-heptanil-csoport, 3H-indolil-csoport vagy kinolizinil-csoport.

Aromás heterociklusos csoportok lehetnek például a piridinil-csoport, imidazolil-csoport, pirimidinil-csoport, pirazolil-csoport, triazolil-csoport, pirazinil-csoport, tetrazolil-csoport, furil-csoport, tienil-csoport, izoxazolil-csoport, tiazolil-csoport, oxazolil-csoport, izotiazolil-csoport, pirrolil-csoport, kinolinil-csoport, izokinolinil-csoport, indolil-csoport, benzimidazolil-csoport, benzofuranil-csoport, cinnoli-

nil-csoport, indazolil-csoport, indolizinil-csoport, ftálazinil-csoport, pírídazinil-csoport, triazinil-csoport, izoindolil-csoport, pteridinil-csoport, purinil-csoport, oxadiazolil-csoport, tiadiazolil-csoport, furazanil-csoport, benzofurazanil-csoport, benzotiofenil-csoport, benzotiazolil-csoport, benzoxazolil-csoport, kinazolinil-csoport, kinoxalinil-csoport, naftiridinil-csoport vagy furopiridinil-csoport.

Az előbbieken felsorolt csoportok, amennyiben a fent említett vegyületekhez kapcsolódnak, úgy az történhet szénatomon vagy nitrogénatomon keresztül is. Így például, egy a pirrolilből származó csoport lehet például a pirrol-1-il (nitrogén-kapcsolt) vagy a pirrol-3-il (szén-kapcsolt) csoport is.

A jelen találmány vonatkozásában a „gyógyászatiilag elfogadható só(k)” kifejezés alatt, amennyiben azt másképpen nem határozzuk meg, a találmány szerinti vegyületekben jelenlévő savas illetve bázikus csoportok által képzett sókat jelent. A találmány szerinti, természetük-nél fogva bázikus tulajdonságú vegyületek számos szerves, illetve szervetlen savval képesek sót képezni. Az ilyen, bázikus jellegű vegyületek gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóinak előállításához alkalmazható savak azok közül a vegyületek közül kerülnek ki, amelyek képesek nem-toxikus sók, azaz a gyógyászatiilag elfogadható anionokat tartalmazó sók, így például

hidrokloridok, hidrobromidok, hidrojodidok, nitrátok, szulfátok, biszulfátok, foszfátok, savfoszfátok, izonikotinátok, acetátok, laktátok, szalicilátok, citrátok, savcitrátok, tartarátok, pantotenátok, bitartarátok, aszkorbátok, szukcinátok, maleátok, gentizinátok, fumarátok, glükonátok, glukuronátok, szacharátok, formiátok, benzoátok, glutamátok, metán-szulfonátok, etán-szulfonátok, benzol-szulfonátok, p-toluol-szulfonátok vagy pamoátok (azaz 1,1'-metilén-bisz(2-hidroxi-3-naftoát).

Azok a találmány szerinti vegyületek, amelyek bázikus láncsal, így például aminocsoporttal rendelkeznek, az előzőekben felsoroltakon kívül számos aminosavval is képesek gyógyászatiilag elfogadható sókat képezni.

A találmány szerinti, természetüknél fogva savas tulajdonságú vegyületek számos gyógyászatiilag elfogadható kationnal képesek bázikus sókat képezni. Ilyen sók lehetnek például az alkálifém- illetve az alkáliföldfém-sók, különösen a találmány szerinti vegyületek kalciummal, magnéziummal, nátriummal vagy káliummal képzett sói.

A találmány szerinti vegyületek aszimmetrikus centrumokkal rendelkeznek, ezért különböző enantiomer, illetve diasztereomer formákban létezhetnek. Jelen találmányunk oltalmi köre a találmány szerinti módszerrel



előállított vegyületek összes optikai izomerjét, sztereocizomerjét valamint ezek keverékeit is magában foglalja. A találmány szerinti vegyületek előfordulhatnak tautomer formáikban is. A találmány az összes ilyen tautomer forma valamint keverékeik alkalmazására vonatkozik.

A találmány tárgyát képezik továbbá a találmány szerinti előállított izotóppal jelzett vegyületek valamint ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói is, amelyek szerkezetüket tekintve megegyeznek az (I) általános képletű vegyületekkel, azzal a különbséggel, hogy azokban egy vagy több atomot egy olyan atomra cserélünk ki, amely atom atomtömege vagy tömegszáma különbözik annak a természetben található formájának atomtömegétől vagy tömegszámától. A találmány szerinti vegyületekbe építhető izotópok lehetnek például hidrogén-, szén-, nitrogén-, oxigén-, foszfor- fluor- vagy klór-izotópok, így például  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  vagy  $^{36}\text{Cl}$  izotópok. Az előbbieken felsorolt és/vagy más atomok izotópjait tartalmazó, a találmány szerinti módszerekkel előállított vegyületek, azok prodrugjai, vagy a találmány szerinti vegyület gyógyászatilag elfogadható sói illetve ezen sók prodrugjai szintén jelen találmányunk tárgyát képezik.

Bizonyos izotópokat, így például a  $^3\text{H}$ - illetve  $^{14}\text{C}$ -izotópot tartalmazó, találmány szerinti, izotóppal jel-

zett vegyületek, alkalmasak a gyógyszer és/vagy a szubstrát szöveti eloszlásának vizsgálatára. A triciált, azaz a  $^3\text{H}$ -izotópot, illetve a szén-14-es, azaz a  $^{14}\text{C}$ -izotópot tartalmazó vegyületek a találmány szempontjából különösen előnyösnek bizonyultak könnyű előállíthatóságuk valamint detektálhatóságuknak köszönhetően. A nehezebb izotópokkal, így például deutériummal, azaz  $^2\text{H}$ -izotóppal való jelölés bizonyos, a nagyobb metabolikus stabilitásból eredő gyógyászati előnyökkel, mint például hosszabb in vivo fél-élettartam vagy kisebb adagolási mennyiség, együtt járhatnak, ebből következően, ezen vegyületek alkalmazása bizonyos esetekben előnyös lehetnek.

A találmány szerinti, izotóppal jelzett vegyületek valamint ezen vegyületek prodrugjai általánosan a reakcióvázlatokban és/vagy a későbbi példákban megadott módszerek szerint állíthatók elő, egy készen beszerezhető, izotóppal jelzett reagensnek egy nem izotóppal jelzett reagensre történő kicserélése útján.

#### A találmány részletes leírása

A találmány szerinti előállítási eljárásokat az 1-3. reakcióvázlatokon ismertetjük.

Minden, az ábrákon ismertetett reakciót atmoszférikus nyomáson, és szobahőmérsékleten ( $20-25\text{ }^\circ\text{C}$ ) hajtott-

tunk végre, kivéve, ha azt az egyes esetekben külön nem jelezzük.

Továbbá, amennyiben azt nem jelezzük, az  $R^1$ - $R^{10}$  szubsztituensek, valamint G és  $G^1$  szubsztituens jelentése megegyezik a fentiekben megadottal.

Az 1. reakcióvázlat által szemléltetett reakcióban az (I) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy először az (V) általános képletű kiindulási vegyületet - amely szakember számára ismert módszerekkel előállítható - tionil-kloriddal reagáltatjuk, vízmentes diklór-metánban, reflux-hőmérsékleten (kb. 38-42 C°), atmoszférikus nyomáson, amelynek eredményeképpen a (III) általános képletű vegyületet kapjuk. A (III) általános képletű vegyületet a (IV) általános képletű vegyülettel szerves oldószerben, így például dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, tetrahidrofuránban vagy acetonitrilben vagy az itt felsorolt oldószerek közül kettőnek vagy többnek a keverékében, előnyösen azonban acetonitrilben, 50 C° és a reflux-hőmérséklet közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban reflux-hőmérsékleten reagáltatva a (II) általános képletű vegyülethez jutunk. Az (I) általános képletű vegyületet ezután a (II) általános képletű vegyületből oly módon állítjuk elő, hogy a (II) általános képletű vegyületet egy alkálifém-hidroxiddal vagy alkáliföldfém-hidroxiddal reagál-

tatjuk egy legalább egy hidroxicsoporttal szubsztituált alkil-csoportot tartalmazó oldószerben amelynek során a reagenseknél a

G szubsztituens jelentése  $-C(OH)R^3R^4$  általános képletű csoport, vagy

a (II) általános képletű vegyületet egy olyan tetra-(1-6 szénatomos alkil)-ammónium-fluorid vegyülettel reagáltatjuk aprotikus oldószerben, amelynek során a reagenseknél a

G szubsztituens jelentése egy  $-SiR^3R^4R^5$  általános képletű csoport.

Abban az esetben, amennyiben G jelentése  $-C(OH)R^3R^4$  általános képletű csoport, oldószerként előnyösen szekunder alkoholt, így például bután-2-oltvagy izopropanolt alkalmazunk, és az alkalmazott alkálifém-illetve alkáliföldfém-hidroxid, így például nátrium-hidroxid, lítium-hidroxid, cézium-hidroxid, kalcium-hidroxid, magnézium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, előnyösen azonban nátrium-hidroxid, és a reakciót 100-150 C° hőmérsékleten játszátjuk le.

Abban az esetben, amennyiben G jelentése  $-SiR^3R^4R^5$  általános képletű csoport, tetra-(1-6 szénatomos alkil)-ammónium-fluorid vegyületként előnyösen tetra-(n-butil)-ammónium-fluoridot, és oldószerként tetrahidrofuránt, dietil-étert, dimetoxi-etánt, toluolt, diklór-

metánt, kloroformot, vagy az előbb felsorolt oldószerek közül kettőnek vagy többnek a keverékét, de előnyösen tetrahidrofuránt alkalmazunk, és a reakciót szobahőmérséklet és  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Az így kapott találmány szerinti, rákellenes hatású (I) általános képletű vegyületek a későbbiekben leírt módszerek segítségével alakíthatók gyógyászatiilag elfogadható sókká.

A 2. reakcióvázlaton bemutatott reakció szerint a (VI) és (VII) általános képletű vegyületek oly módon állíthatók elő, hogy a (VIII) általános képletű intermedieret egy  $\text{R}^7\text{-OH}$  általános képletű szekunder alkohollal reagáltatjuk - amely alkoholban  $\text{R}^7$  jelentése megegyezik a korábbiakban leírtakkal - valamilyen alkálifém- illetve alkáliföldfém-hidroxid, így például nátrium-hidroxid, lítium-hidroxid, cézium-hidroxid, kalcium-hidroxid, magnézium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, előnyösen azonban nátrium-hidroxid jelenlétében,  $100\text{-}150\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten.

Az  $\text{R}^7\text{-OH}$  szekunder alkohol alkalmazása a (VII) általános képletű aszimmetrikus analóg konverzióját a minimális értékre csökkenti, míg egy ugyancsak  $\text{R}^7\text{-OH}$  általános képletű primer alkohol alkalmazása növeli ugyanezen analóg relatív koncentrációját. Ennek megfelelően tehát, attól függően, hogy melyik analóg számunkra a fontosabb

ki tudjuk választani, hogy primer vagy szekunder alkoholt használjunk inkább.

A (VI) és a (VII) általános képletű vegyületek számos eljárás segítségével szeparálhatók, így például kromatográfiás módszerekkel, amelyek szakember számára szintén jól ismertek. A (VI) és (VII) általános képletű vegyületek a későbbiekben leírt módszerek segítségével alakíthatók át gyógyászatiilag elfogadható sókká.

A 3. reakcióvázlaton ismertetett módszer segítségével (IX) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő oly módon, hogy (X) általános képletű vegyületeket  $R^7-OH$  általános képletű primer vagy szekunder alkoholokkal kezelünk, a 2. reakcióvázlatnál ismertetett módon.

Mivel, maga a 3. reakcióvázlatban ismertetett reakció lényege az aszimmetrikus analóg előállítás, ezért a korábbiakban leírtaknak megfelelően alkoholként előnyösen  $R^7-OH$  általános képletű primer alkoholokat alkalmazunk. A (IX) általános képletű vegyületek a későbbiekben leírt módszerek segítségével alakíthatók át gyógyászatiilag elfogadható sókká.

A találmány szerinti módszerekkel előállított, a fentiekben ismertetett vegyületek rendelkezhetnek aszimmetrikus szénatomokkal. Az egy vagy több centrumra nézve

izomer formában létező vegyületek diasztereomer keverék formájában vannak jelen, amelyek a fizikai kémiai jellemzőik között fennálló különbségek alapján szakember számára jól ismert módszerekkel, így például kromatográfias módszerekkel vagy frakcionális kristályosítással különálló diasztereomerekké bonthatók. Megjegyezzük, hogy minden ilyen izomer beleértve a diasztereomer keverékeket is, a jelen találmány tárgyának tekintendő.

A fent említett, találmány szerinti vegyületek, amelyek természetüknél fogva bázikus tulajdonságokkal rendelkeznek különböző szervetlen, illetve szerves savakkal számos különböző só létrehozására képesek. Bár ezek a sók, emlősöknek való beadhatóságuknál fogva gyógyászatiilag elfogadhatónak kell lenniük, a gyakorlatban gyakran előnyösebb, ha a találmány szerinti vegyületeket a reakcióelegyből először gyógyászatiilag nem elfogadható sóként izoláljuk, majd ez utóbbi vegyületet egyszerűen szabad bázissá alakítjuk egy alkálikus reagens alkalmazásával, és ezt követően, ez utóbbi, szabad bázis formát alakítjuk át gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóvá. A találmány szerinti bázikus vegyületek savaddíciósói könnyen elkészíthetők oly módon, hogy a bázikus vegyületet a választott ásványi vagy szerves sav lényegében ekvivalens mennyiségével reagáltatjuk, vizes, oldószeres közegben vagy egy megfelelő szerves oldószerben, így például metanolban vagy etanolban. Az oldószer óva-

tos elpárologtatását követően könnyen hozzájuthatunk, a kívánt, szilárd sóhoz. A kívánt sav-só lecsapatható a szabad bázis szerves oldószerrel készített oldatából is, oly módon, hogy az oldathoz egyszerűen hozzáadjuk a kívánt ásványi vagy szerves savat.

A fent említett, természetüknél fogva savas jellegű vegyületek különböző, gyógyászatilag elfogadható kationokkal képesek bázikus sók kialakítására. Ilyen sók lehetnek például a alkálifém vagy alkáliföldfém sók, különösen a nátrium- illetve a kálium-sók. Ezek a sók mind előállíthatók különböző, hagyományos technikák alkalmazásával. A találmány szerinti gyógyászatilag elfogadható bázisos sók előállításánál alkalmazott reagensek olyan anyagok, amelyek a találmány szerinti vegyületekkel nem-toxikus bázisos sók létrehozására képesek. Ilyen, nem-toxikus bázisos sók lehetnek például a gyógyászatilag elfogadható kationonkból, így például nátriumionból, káliumionból, kalciumionból magnéziumionból és hasonló ionokból származtatható sók.

Ezek a sók könnyen előállíthatók oly módon, hogy a megfelelő savas vegyületet egy a kívánt alkálifém-alkoxidot vagy -hidroxidot tartalmazó vizes oldattal reagáltatjuk, majd az így kapott oldatot előnyösen csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Hasonló módon, ezek a sók szintén előállíthatók a savas vegyületek kis szénatomszámú alkanolos oldatainak a kívánt alkálifém-



alkoxiddal vagy -hidroxiddal történő összekeverésével, majd az oldatnak az előbbi módon történő szárazra párolásával. Mindkét esetben, a reakció teljes mértékben történő lejátszódásának és a kívánt végtermék lehető legmagasabb arányú kinyerése érdekében a reagensekből előnyösen sztöchiometrikus mennyiségeket alkalmazunk.

A jelen találmány szerinti módszerek és intermedieket közelebbről, az alábbi példák segítségével kívánjuk bemutatni, egyben megjegyezzük hogy oltalmi körünk szempontjából a jelen példák semmilyen körülmények között nem tekinthetők korlátozó jellegűnek.

PÉLDÁK1. példa3-[(trimetil-szilil)-etinil]-nitrobenzol előállítása

10,0g (49,45 mmól) 1-bróm-3-nitrobenzol és 8,4 ml (59,34 mmól) trimetil-szilil-acetilén keverékét 33 ml trietil-aminnal kezeljük, amelynek során kevés, fehér csapadék kiválása észlelhető. A kapott elegyet 7 mg (0,01 mmól) diklór-bisz-(trifenil-foszfón)-palládium (II)-vel és 8,5 mg (0,04 mmól) réz(I)-jodiddal kezeljük, majd olajfürdőn 80-85 C°-ra melegítjük. A kapott világossárga keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd a kapott szilárd anyagot trietil-amin (33 ml) segítségével, szűrővel távolítjuk el. A tiszta sárga oldatot bepároljuk, és egy éjszakán át, szobahőmérsékleten vákuumban szárítjuk, amelynek eredményeképpen 11,11 g sötétbarna olajat kapunk (kitermelés: 102%). Gélkromatográfiás és tömegspektroszkópiai vizsgálatok azt igazolták, hogy a végtermék 100%-os tisztaságú volt (m/e 219 (M+H)<sup>+</sup>)

2. példa3-[(trimetil-szilil)-etinil]-alanin előállítása

Az 1. példában leírtak szerint előállított nitrovegyület, a 3-[(trimetil-szilil)-etinil]-nitrobenzol 0,86



g-ját (3,92 mmól) 30 ml 2-propanolban oldjuk, az így kapott oldatot nitrogénnel gázmentesítjük, majd 268 mg alumínium-oxidra felvitt platina katalizátort adunk hozzá. A kapott keveréket Parr-készülékben, 204 KPa nyomású hidrogénatmoszférában 22 órán keresztül rázatjuk. A kapott anyagot celitágyon szűrjük át, majd bepároljuk, amelynek eredményeképpen olajszerű terméket kapunk, amelyet egy éjszakán át vákuumban szárítva a kívánt, cím szerinti termék 692 mg-ját kapjuk sárgásbarna olaj formájában (kitermelés: 93%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta=0,24$  (s, 9H), 3,56 (bs, 2H), 6,62 (ddd,  $J=1,0, 2,3, 8,0$ , 1H), 6,78 (t,  $J=2,2$ , 1H), 6,87 (dt,  $J=7,7, 1,2$ , 1H), 7,07 (t,  $J=7,8$ , 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=93,4, 10,4, 115,6, 118,2, 122,4, 123,8, 129,2, 146,2$

MS (m/e): 190 (M+H)<sup>+</sup>

### 3. példa

6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-N-(3-[(trimetil-szilil)-etinil]-fenil)-4-kinazolin-amin monohidroklorid előállítása

942 mg (3,01 mmól) 4-klór-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-kinazolinint 645 mg (3,41 mmól) anilín 14 ml 2-propanollal készített oldatával kezelünk, majd a kapott oldatot 2,5 órán át refluxáltatjuk. Az így nyert anyagot hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd 1 órán át kevertetjük. A



kapott szilárd anyagot szűrőssel gyűjtjük össze, 5 ml 2-propanollal mossuk, egy éjszakán át vákuumban szárítjuk, amelynek eredményeképpen a címvegyület 1,33 g-ját kapjuk, fehér, szilárd anyag formájában (kitermelés: 88%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta=0,21$  (s, 9H), 3,38 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 7,2 (t,  $J=7,8$ , 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,75 (d,  $J=7,8$ , 1H), 7,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,42 (s, 1H)

MS (m/e): 466 (M+H) $^+$

#### 4. példa

#### N-(3-etinil-fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin monohidroklorid előállítása

Az előző példában előállított szilárd-vegyület, a 6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-N-(3-[(trimetil-szilil)-etinil]-fenil)-4-kinazolin-amin monohidroklorid 1,22 g-jának (2,43 mmól) sűrű szuszpenzióját 2,6 ml (2,55 mmól) 1 mólos, tetrahidrofurános tetra-n-butyl-ammónium-ol-dattal kezeljük, majd szobahőmérsékleten 1 órán át kevertetjük. Az így kapott oldatot 12,2 ml 2-propanollal kezeljük, majd bepároljuk. A kapott olajat 20 ml 2-propanollal vesszük fel, és 0,2 ml sósavval kezeljük, amelynek eredményeképpen csapadékképződés figyelhető meg, majd ezt követően az elegyet 1 órán át kevertetjük. A kapott szilárd anyagot szűrőssel gyűjtjük össze, 2 ml

2-propanollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk, amelynek eredményeképpen 747 mg piszkosfehér anyagot kapunk (kitermelés: 72%).

Op.: 226-229 C°

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$ =3,36 (s,6H), 3,77-3,80 (m,4H), 4,30 (s,1H), 7,39 (s,1H), 7,41 (d, J=7,8, 1H), 7,50 (t, J=7,9, 1H), 7,79 (d, J=8,1, 1H), 7,88 (s,1H), 8,86 (s,1H), 11,48 (bs,1H),

$^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$ =58,4, 58,5, 68,7, 69,2, 69,7, 67,0, 81,3, 83,0, 100,3, 105,2, 107,2, 121,9, 125,4, 127,6, 128,9, 135,2, 137,7, 148,3, 149,2, 155,4, 158,0

### 5. példa

4-[(3-[(6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolinil)-amino]-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol monohidroklorid előállítás

15 g (48 mmól) 4-klór-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-kinazolint, 9,2 g (52,8 mmól) 4-(3-amino-fenil)-2-metil-3-butin-2-olt és 225 ml acetonitrilt keverünk össze, és az így kapott elegyet 5 órán át refluxáltatjuk. A kapott keveréket 5-10 C°-ra hűtjük, majd 1 órán át kevertetjük. A keletkező szilárd anyagot kiszűrjük, 15 ml acetonitrillel mossuk, és egy éjszakán át vákuumban szárítjuk, amelynek eredményeképpen a cím szerinti vegyület 23,4 g-ját kapjuk fehér, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta=11,44$  (s,6H), 3,31-3,32 (m,6H), 3,69-3,75 (m,4H), 4,24-4,30 (m,2H), 4,35-4,37 (m,2H), 7,25 (m,1H), 7,39 (m,2H), 7,72-7,74 (m,2H), 8,47 (s,1H), 8,79slh, 11,64 (s,1H)

MS (m/e): 452 (M+H)<sup>+</sup>

### 6. példa

4-{3-[(6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolinil)-amino]-fenil}-2-metil-3-butin-2-ol előállítása

Az előző példában leírtak szerint előállított 4-{3-[(6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolinil)-amino]-fenil}-2-metil-3-butin-2-ol monohidroklorid 19,0 g-ját (39,7 mmól), 95 ml vizet és 380 ml etil-acetátot egymással szobahőmérsékleten összekeverünk, majd a kapott keverék pH-ját 50%-os, vizes nátrium-hidroxid oldattal 10-12-es értékre állítjuk be, amelynek eredményeképpen két, tiszta, egymástól elkülönülő fázist kapunk. A szerves fázist a vizes fázistól elválasztjuk, majd vákuumban kb. 190 ml térfogatra pároljuk be. A kapott anyagot jégfürdőben granulálva a keletkező kristályokat kiszűrjük, amelynek eredményeképpen 15,13 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 86%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta=1,56$  (s,6H), 3,35 (s,3H), 3,37 (s,3H), 3,7-3,71 (m,4H), 4,13-4,19 (m,4H), 7,0

(m, 1H), 7,6 (m, 2H), 8,55 (s, 1H)

MS (m/e): 452 (M+H)<sup>+</sup>

### 7. példa

#### N-3-(etinil-fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin monohidroklorid előállítás

Az 5. példában leírtak szerint előállított 4-(3-[(6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolinil)-amino]-fenil)-2-metil-3-bután-2-ol monohidroklorid 32,34 g-ját (66,3 mmól), 300 ml vizet és 600 ml bután-1-olt szobahőmérsékleten összekeverünk, majd a kapott keverék pH-ját 50%-os, vizes nátrium-hidroxid oldattal 10-12-es értékre állítjuk be, amelynek eredményeképpen két, tiszta, egymástól elkülönülő fázist kapunk. A szerves fázist a vizes fázistól elválasztjuk, majd atmoszférikus nyomáson bepároljuk oly módon, hogy a vizet a bután-1-olból, azeotropikus úton eltávolítjuk. Az így kapott, bután-1-olos oldat térfogata kb. 300 ml. Az azeotropikusan szárított bután-1-ol oldathoz 0,13 g (3,3 mmól) szilárd nátrium-hidroxidot adunk, és a kapott elegyet 24 órán át 115-120 C°-on refluxáltatjuk. A kapott oldatból 150 ml bután-1-olt desztillációval eltávolítunk, majd a bepárolt reakcióelegyet 15-25 C°-ra hűtjük. A lehűtött koncentrátumhoz ezután 6,1 ml tömény sósavat és 60 ml bután-1-olt adunk és az így kapott elegyet egy éjszakán keresztül

20-25 C°-on granuláljuk a kristályosodás kiváltása érdekében. A cím szerinti termék kristályait szűréssel nyerjük ki, majd vákuumban, 45-50 C° hőmérsékleten szárítjuk, így a maradék bután-1-olt eltávolítva. Végtermékként 21,0 g cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 73,7%) A HPLC-vel végzett vizsgálat alapján a kapott termék tisztasága 96,5%.

### 8. példa

#### N-3-(etinil-fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin metánszulfonsav-só előállítása

Az 5. példában leírtak szerint előállított 4-(3-((6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolinil)-amino)-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol monohidroklorid 32,34 g-ját (66,3 mmól), 300 ml vizet és 600 ml bután-1-olt szobahőmérsékleten összekeverünk, majd a kapott keverék pH-ját 50%-os, vizes nátrium-hidroxid oldattal 10-12-es értékre állítjuk be, amelynek eredményeképpen két, tiszta, egymástól elkülönülő fázist kapunk. A szerves fázist a vizes fázistól elválasztjuk, majd atmoszférikus nyomáson bepároljuk oly módon, hogy a vizet a bután-1-olból, azeotropikus úton eltávolítjuk. Az így kapott, bután-1-olos oldat térfogata kb. 300 ml. Az azeotropikusan szárított bután-1-ol oldathoz 0,13 g (3,3 mmól) szilárd nátrium-hidroxidot adunk, és a kapott elegyet 24 órán át 115-120



C<sup>o</sup>-on refluxáltatjuk. A kapott oldatból 150 ml bután-1-olt desztillációval eltávolítunk, majd a bepárolt reakcióelegyet 15-25 C<sup>o</sup>-ra hűtjük. A lehűtött koncentrátumhoz ezután 4,6 ml metánszulfonsavat adunk és az így kapott elegyet egy éjszakán keresztül 20-25 C<sup>o</sup>-on granuláljuk a kristályosodás kiváltása érdekében. A cím szerinti termék kristályait szűréssel nyerjük ki, 25 ml bután-1-ollal mossuk majd vákuumban, 45-50 C<sup>o</sup> hőmérsékleten szárítjuk, így a maradék bután-1-olt eltávolítva. Végtermékként 29,16 g cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 90%) A HPLC-vel végzett vizsgálat alapján a kapott termék tisztasága 96,7%.

### 9. példa

#### N-3-(etinil-fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin monohidroklorid előállítása

Az előzőekben leírtak szerint előállított 4-(3-[(6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolinil)-amino]-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol 20,0 g-ját (44,3 mmól) 0,09 g (2,2 mmól) szilárd, vízmentes nátrium-hidroxidot és 400 ml bután-2-olt összekeverünk, majd 36 órán át 100-102 C<sup>o</sup>-on refluxáltatjuk. A kapott elegyet 15-25 C<sup>o</sup>-ra hűtjük, majd 4,1 ml tömény sósavat adunk hozzá. Az így kapott anyagot egy éjszakán keresztül 20-25 C<sup>o</sup>-on granuláljuk a kristályosodás kiváltása érdekében. A cím sze-

rinti vegyületet szűrőssel nyerjük ki, 25 ml bután-2-ollal mossuk, majd a bután-2-ol eltávolítása érdekében vákuumban 45-50 C°-on szárítjuk. Végtermékként a cím szerinti vegyület 17,7 g-ját kapjuk (kitermelés: 93%). A kapott anyag HPLC--vizsgálattal mért tisztasága 99,1%.

### 10. példa

#### N-3-(etinil-fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin monohidroklorid előállítása

Az előzőekben leírtak szerint előállított 4-(3-[(6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolinil)-amino]-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol 20,0 g-ját (44,3 mmól) 260 mg (6,5 mmól) vízmentes, szilárd nátrium-hidroxidot és 200 ml propán-2-olt összekeverünk, majd az így kapott keveréket 23 órán át, 135-140 C°-on, nyomásálló edényben melegítjük. A kapott elegyet 60-65 C°-ra hűtjük, majd 4,8 ml tömény sósavat adunk hozzá. Az így kapott anyagot egy éjszakán keresztül 20-25 C°-on granuláljuk a kristályosodás kiváltása érdekében. A kapott anyagot 10 ml vízzel kezeljük, majd 58-60 C°-on 21 órán át kevertetjük, lehűtjük, és 2 órán át 15-20 C°-on granuláljuk. A cím szerinti vegyület kristályait szűrőssel nyerjük ki, 2x30 ml propán-2-ollal mossuk, majd a propán-2-ol eltávolítása érdekében vákuumban 45-50 C°-on szárítjuk. Végtermék-

ként a cím szerinti vegyület 17,6 g-ját kapjuk  
(kitermelés: 92%).

11. példa

N-3-(etinil-fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-  
kinazolin-amin monohidroklorid előállítása

Az előzőekben leírtak szerint előállított 4-(3-  
-[(6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolinil)-amino]-fe-  
nil)-2-metil-3-bután-2-ol 5 mg-ját (11 mmól) 44 mg (11  
mmól) szilárd, vízmentes nátrium-hidroxidot és 50 ml 2-  
metoxi-etanolat összekeverünk, majd a kapott elegyet  
25 C°-ra hűtjük, és 1,1 ml tömény sósavat adunk hozzá.  
Az így kapott anyagot egy órán keresztül 20-25 C°-on  
granuláljuk a kristályosodás kiváltása érdekében. A cím  
szerinti vegyület kristályait szűrőssel nyerjük ki, 10  
ml 2- metoxi-etanolal mossuk, majd a 2-metoxi-etanol  
eltávolítása érdekében vákuumban 45-50 C°-on szárítjuk.  
Végtermékként a cím szerinti vegyület 3,73 g-ját kapjuk  
(kitermelés: 78%).

12. példaN-3-(etinil-fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin metánszulfonsav-só előállítása

Az előzőekben leírtak szerint előállított 4-{3-[(6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolinil)-amino]-fenil}-2-metil-3-butan-2-ol 20 mg-ját (44,3 mmól) 0,09 mg (2,2 mmól) szilárd, vízmentes nátrium-hidroxidot és 400 ml butan-2-olt összekeverünk, majd a kapott elegyet 36 órán át 100-102 C°-on refluxáltatjuk. A kapott anyagot 15-25 C°-ra hűtjük, és 5,1 g (53,2 mmól) metánszulfonsavat adunk hozzá. Az így kapott anyagot egy órán keresztül 20-25 C°-on granuláljuk a kristályosodás kiváltása érdekében. A cím szerinti vegyület kristályait szűréssel nyerjük ki, 25 ml butan-2-ollal mossuk, majd a butan-2-ol eltávolítása érdekében vákuumban 45-50 C°-on szárítjuk. Végtermékként a cím szerinti vegyület 19,45 g-ját kapjuk (kitermelés: 90%). A kapott anyag HPLC--vizsgálattal mért tisztasága 98,5%.

13. példaN-(3-etil-fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin előállítása

50 g (160 mmól) 4-klór-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-kinazolint, 21.34 g (176 mmól) 3-etil-alanint és 500 ml

propan-2-olt összekeverünk, majd az így kapott elegyet 16 órán át 78-82 C°-os hőmérsékleten tartjuk. A keletkező anyagot 5-10 C°-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten 1 órán át kevertetjük. A kapott szilárd anyagot szűrővel választjuk le, majd 200 ml vízzel és 500 ml etil-acetáttal elegyítjük. A keverék pH-ját 50%-os nátrium-hidroxiddal 10-12-es értékre állítjuk be, amelynek eredményeképpen két, egymástól elkülönülő fázishoz jutunk. A szerves fázist elválasztjuk és 200 ml vízzel, majd 200 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és olajjá pároljuk be. A keletkező olajszerű anyagot szilárdulni hagyjuk és vákuumban szárítjuk, amelynek eredményeképpen a cím szerinti vegyület 57,2 g-ját kapjuk fehér, szilárd anyag formájában (kitermelés: 90%).

Op.: 72-74 C°

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ=1,16 (t, J=7,6, 3H), 2,58 (q, J=7,6, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,01-2,47 (m, 2H), 2,08-2,54 (m, 2H), 4,07-4,12 (m, 4H), 6,91 (d, J=7,6, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,21 (t, J=7,8, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,48 (d, J=8, 1H), 8,13 (bs, 1H), 8,58 (s, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=15,4, 28,8, 59,1, 68,2, 68,9, 70,4, 70,8, 013,0, 108,3, 109,3, 119,7, 121,7, 123,9, 128,8, 138,6, 145,1, 147,0, 148,6, 153,6, 154,4, 156,9

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{max}}$ : 3136 (s), 1624 (s), 1575 (s), 1535  
(s), 1487 (s)

MS (m/z): 398 (M+H)<sup>+</sup>

Elemenanalízis:  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$

számított: C=65,73 H=6,90 N=10,45

mért: C=65,64 H=6,96 N=10,32

#### 14. példa

#### N-(3-etil-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-7-benzil-oxi-4- -kinazolin-amin előállítása

Az előzőekben leírt módon előállított N-3-(etinil-  
-fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin 4,0  
g-ját (10 mmól), 104 mg (2,6 mmól) szilárd, vízmentes  
nátrium-hidroxidot és 20 ml benzil-alkoholt összekeve-  
rünk, majd a keletkező keveréket 23 órán át 150-052 C°-  
ra melegítjük. Az így kapott elegyet szobahőmérsékletre  
hűtjük, és szilikagél-oszlopkromatográfiával tisztítjuk,  
gradiens-módszerrel eluensként etil-acetát/hexán elegyet  
alkalmazva, amelynek eredményeképpen fehér, szilárd  
anyagot kapunk, amelyet vákuumban 45-50 C°-on szárítva a  
cím szerinti vegyület 2,52 g-ját kapjuk (kitermelés:  
58%).

Op.: 156-157 C°

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$ =1,17 (t, J=7,6, 3H), 2,58  
(q, J=7,6, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,65-3,68 (m, 2H), 4,07-4,11

(m,4H), 5,11 (s,2H), 6,93 (d, J=7,7, 1H), 7,18-7,29  
 (m,5H), 7,35-7,42 (m,4H), 7,50 (d, J=8, 1H), 8,20  
 (bs,1H), 8,61 (s,1H)

$^{13}\text{C}$ -NMR (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =14,2, 15,4, 28,8, 59,2,  
 69,2, 70,7, 70,8, 103,2, 109,1, 109,4, 119,7, 121,7,  
 124,0, 127,3, 128,1, 128,5, 128,8, 135,8, 138,6, 145,1,  
 147,0, 148,9, 153,7, 154,2, 156,9

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{max}}$ : 1625, 1611, 1576

MS (m/z): 430 (M+H) $^+$

Elemanalízis:  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$

számított: C=72,70 H=6,34 N=9,78

mért: C=71,42 H=6,50 N=9,48

### 15. példa

N-(3-etil-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-7-butil-oxi-4-  
-kinazolin-amin előállítása

Az előzőekben leírt módon előállított N-3-(etinil-  
 -fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin 4,0  
 g-ját (10 mmól), 94 mg (2,36 mmól) szilárd, vízmentes  
 nátrium-hidroxidot és 20 ml butan-1-olt összekeverünk,  
 majd a keletkező keveréket 12 napon refluxáltatjuk. Az  
 így kapott elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és szili-  
 kagél-oszlopkromatográfiával tisztítjuk, gradiens-mód-  
 szerrel eluensként etil-acetát/hexán elegyet alkalmazva,  
 amelynek eredményeképpen fehér, szilárd anyagot kapunk,

amelyet vákuumban 45-50 C°-on szárítva a cím szerinti vegyület 2,57 g-ját kapjuk (kitermelés: 65%).

Op.: 90-92 C°

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ=0,93 (t, J=7,4, 3H) 1,19 (t, J=7,6, 3H), 1,45 (szextett, J=7,5, 2H), 1,79 (pentett, J=6,9, 2H), 2,61 (q, J=7,6, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,70-3,74 (m, 2H), 4,00 (t, J=6,6, 2H) 4,12-4,15 (m, 2H), 6,94 (d, J=7,7, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,24 (t, J=7,8, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,51 (d, J=8, 1H), 7,95 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=13,8, 15,4, 19,2, 28,8, 30,8, 59,3, 68,7, 69,3, 70,9, 103,2, 108,2, 108,9, 119,6, 121,6, 124,0, 128,9, 138,6, 145,2, 147,2, 148,8, 153,6, 154,9, 156,8,

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> v<sub>max</sub>: 1618, 1576, 1519

MS (m/z): 396 (M+H)<sup>+</sup>

Elemanalízis: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

számított: C=69,85 H=7,39 N=10,63

mért: C=70,90 H=7,56 N=10,66

### 16. példa

N-(4-metoxi-fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-  
-kinazolin-amin előállítása

25 g (79,9 mmól) 4-klór-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-  
-kinazolint, 9,8 g (79,9 mmól) 4-anizidint és 250 ml



propan-2-olt összekeverünk, majd az így kapott elegyet 16 órán át 78-82 C°-os hőmérsékleten tartjuk. A keletkező anyagot 5-10 C°-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten 1 órán át kevertetjük. A kapott szilárd anyagot etanol/víz elegyéből kristályosítjuk át, majd vákuumkemencében egy éjszakán át 40-45 C°-on szárítjuk. Az átkristályosított szilárd anyagot 100 ml vízzel és 250 ml etil-acetáttal keverjük el. A kapott anyag pH-ját 50%-os, vizes nátrium-hidroxiddal 10-12-es értékre állítjuk be, amelynek következményeként tiszta, egymástól elkülönülő fázisokat kapunk. A szerves fázist elválasztjuk, 200 ml vízzel és 200 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, ezután szűrjük és bepároljuk, amelynek eredményeképpen fehér szilárd anyagot kapunk, amelyet vákuumban 40-45 C°-on szárítva a cím szerinti vegyület 20,86 g-ját kapjuk (kitermelés: 65%).

Op.: 186-187 C°

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ=3,31 (s,3H), 3,35 (s,3H), 3,62-3,65 (m,2H), 3,70-3,72 (m,2H), 3,74 (s,3H), 4,04-4,11 (m,4H), 6,83 (d, J=9,0, 2H), 7,09 (s,1H), 7,33 (s,1H), 7,46 (d, J=9,0, 2H), 8,12 (bs,1H)

<sup>13</sup>C-NMR (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=55,4, 59,2, 68,2, 69,0, 70,4, 70,8, 103,1, 108,3, 109,1, 114,2, 124,7, 131,4, 146,8, 148,6, 153,7, 154,3, 156,7, 157,3,

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> v<sub>max</sub>: 1619, 1590, 1582, 1511

MS (m/z): 400 (M+H)<sup>+</sup>

Elemenanalízis:  $C_{21}H_{25}N_3O_5$

számított: C=63,42 H=6,31 N=10,52

mért: C=63,30 H=6,37 N=10,47

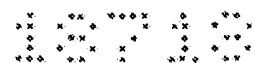
### 17. példa

#### N-(4-metoxi-fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-7-benzil-oxi-4-kinazolin-amin előállítása

Az előzőekben leírt módon előállított N-(4-metoxi-fenil)-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin 2,0 g-ját (4,6 mmól) 104 mg (2,6 mmól) szilárd, vízmentes nátrium-hidroxidot és 20 ml benzil-alkoholt összekeverünk, majd az így kapott elegyet 18 órára 145-150 C°-ra melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd szilikagél-oszlopkromatográfiával tisztítjuk, gradiens-módszerrel, eluensként etil-acetát/hexán elegyet alkalmazva, amelynek eredményeképpen fehér szilárd anyaghoz jutunk, amelyet vákuumban 45-50 C°-on szárítva 0,915 g cím szerinti vegyülethez jutunk (kitermelés: 42%).

Op.: 208-209 C°

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta=3,91$  (t,  $J=4,2$ , 2H), 3,74 (s, 3H), 4,10 (bs, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,83 (d,  $J=8,9$ , 2H), 7,20-7,30 (m, 5H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,47 (d,  $J=8,9$ , 2H), 8,10 (bs, 1H), 8,54 (s, 1H)



$^{13}\text{C}$ -NMR (75,5 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =55,5, 59,3, 69,2, 70,7, 70,9, 103,3, 109,0, 109,1, 114,2, 124,6, 127,3, 128,1, 131,3, 135,8, 146,8, 148,8, 153,7, 154,2, 156,8, 157,2

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{max}}$ : 1619, 1580, 1511

MS (m/z): 432 (M+H)<sup>+</sup>

Elemanalízis:  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$

számított: C=69,59 H=5,84 N=9,74

mért: C=69,48 H=5,85 N=9,68

### 18. példa

N-fenil-N-metil-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin előállítása

10 g (31,97 mmól) 4-klór-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-kinazolint, 3,5 ml (31,97 mmól) N-metil-alanint és 100 ml acetonitrilt összekeverünk, majd az így kapott elegyet 24 órán át 78-82 C°-os hőmérsékleten tartjuk. A keletkező anyagot 5-10 C°-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten fél órán át kevertetjük. A kapott szilárd anyagot szűrővel nyerjük ki, majd vákuumkemencében 5 órán át 50-55 C°-on szárítjuk. Az elválasztott szilárd anyagot 50 ml vízzel és 200 ml etil-acetáttal keverjük el. A kapott anyag pH-ját 5-8-os, vizes nátrium-hidroxiddal 10-12-es értékre állítjuk be, amelynek következményeként tiszta, egymástól elkülönülő fázisokat kapunk. A szerves fázist elválasztjuk, 50 ml vízzel és 50 ml sóoldattal

mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, ezután szűrjük és bepároljuk, amelynek eredményeképpen fehér szilárd anyagot kapunk, amelyet vákuumban 50-55 C°-on szárítva a cím szerinti vegyület 8,55 g-ját kapjuk (kitermelés: 70%).

Op.: 109-111 C°

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ=3,33 (s,3H), 3,39 (s,3H) 3,48-3,51 (m,2H), 3,58 (s,3H), 4,16-4,20 (m,2H), 7,83 (t, J=7,8, 2H), 8,68 (s,1H)

<sup>13</sup>C-NMR (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 42,0, 59,2, 59,3, 67,6, 68,2, 70,3, 70,4, 106,5, 107,9, 110,9, 125,8, 126,0, 129,9, 147,0, 148,4, 148,7, 153,0, 153,4, 160,4

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> ν<sub>max</sub>: 1615, 1571, 1497

MS (m/z): 394 (M+H)<sup>+</sup>

Elemanalízis: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

számított: C=65,78 H=6,57 N=10,96

mért: C=65,85 H=6,52 N=11,01

### 19. példa

#### N-fenil-N-metil-6-(2-metoxi-etoxi)-7-butyl-oxi-4-kinazolin-amin előállítás

Az előzőekben ismertetett módon előállított N-fenil-N-metil-6,7-bisz-(2-metoxi-etoxi)-4-kinazolin-amin 1,0 g-ját (2,61 mmól), 97,5 mg (2,43 mmól) szilárd, vízmentes nátrium-hidroxidot és 10 ml butan-1-olt össze-

keverünk, majd az így kapott elegyet 24 órán át reflux-  
áltatjuk. A kapott keveréket szobahőmérsékletre hűtjük,  
majd szilikagél-oszlopkromatográfiával tisztítjuk, gra-  
diens-módszerrel, eluensként etil-acetát/hexán elegyet  
alkalmazva, amelynek eredményeképpen fehér szilárd  
anyaghoz jutunk, amelyet vákuumban 45-50 C°-on szárítva  
517 mg cím szerinti vegyülethez jutunk (kitermelés:  
52%).

Op.: 62-63 C°

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ=0,93 (t, J=7,4, 3H), 1,45  
(szextett, J=7,4, 2H), 1,80 (pentett, J=6,7, 2H), 3,35  
(s, 3H), 3,44-3,52 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 4,05 (t, J=6,7,  
2H), 6,34 (s, 1H), 7,12-7,21 (m, 4H), 7,34 (t, J=7,7,  
2H), 8,69 (s, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=13,8, 19,2, 30,7, 42,0,  
59,2, 67,8, 68,6, 70,4, 106,5, 107,7, 110,6, 125,8,  
125,9, 129,9, 147,0, 148,6, 153,0, 153,8, 160,4

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> ν<sub>max</sub>: 1616, 1572, 1543

MS (m/z): 382 (M+H)<sup>+</sup>

Elemanalízis: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

számított: C=69,27 H=7,14 N=11,02

mért: C=69,39 H=7,38 N=10,86

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, azok gyógyászatilag elfogadható sói illetve szolvátjai előállítására, amely vegyületekben

$R^1$  és  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy 1-10 szénatomos alkoxi-csoport, ahol az említett alkilcsoportok illetve alkoxics csoportok adott esetben legfeljebb két szubsztituenssel helyettesítettek lehetnek, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxics csoportok vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoportok lehetnek,

$R^{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy  $-(CH_2)_q-$  (6-10 szénatomos aril-csoport) általános képletű csoport, ahol  $q$  értéke 0-tól 4-ig terjedő egész szám,

azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  illetve  $R^{15}$  jelentése az (I) általános képletű vegyületeknél megadott, és  $G$  jelentése egy  $-C(OH)R^3R^4$  általános képletű blokkoló csoport,

$R^3$  és  $R^4$  mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport,

egy alkálifém vagy alkáliföldfém hidroxiddal reagáltatunk egy hidroxí-szubsztituált 1-10 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó oldószerben.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelynél oldószerként szekunder alkoholt és alkálifém- illetve alkáliföldfém-hidroxidként nátrium-hidroxidot, lítium-hidroxidot, cézium-hidroxidot, magnézium-hidroxidot, kalcium-hidroxidot, magnézium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként butan-2-olt vagy izopropanolt vagy ezek keverékét és alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidként nátrium-hidroxidot alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy  $R^1$  és  $R^2$  szubsztituensek helyén 2-metoxi-etoxi-csoportot, és  $R^{15}$  helyén pedig hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyületként egy (III) általános képletű vegyület, ahol

$R^1$  és  $R^2$  jelentése az 1. igénypontban megadott, és egy (IV) általános képletű vegyület, ahol

G és  $R^{15}$  jelentése az 1. igénypontban megadott, reakciója útján előállított vegyületet alkalmazunk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (III) és a (IV) általános képletű vegyületek reakcióját szerves oldószerben hajtjuk végre, amely oldószer dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, tetrahydrofuran, acetonitril vagy ezen oldószerek közül kettőnek vagy többnek e keveréke lehet.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve hogy kiindulási vegyületként  $R^1$  és  $R^2$  helyén 2-metoxi-etoxi-csoportot,  $R^{15}$  helyén hidrogénatomot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületet, valamint oldószerként acetonitrilt alkalmazunk.

8. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (III) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyület vízmentes diklór-metánban tionil-kloriddal végrehajtott reakciójával állítjuk elő.



9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy  $R^1$  és  $R^2$  helyén 2-metoxi-etoxi-csoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületet alkalmazunk.

10. Eljárás a (VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik illetve szolvátjaik előállítására, amelyeknél

$R^{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy  $-(CH_2)_q-$  (6-10 szénatomos arilcsoport) általános képletű csoport, ahol  $q$  értéke 0-tól 4-ig terjedő egész szám,

$R^6$  jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy  $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$  általános képletű csoport,

$R^7$  jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy  $-(1-6$  szénatomos alkilcsoport)- $(6-10$  szénatomos arilcsoport) amelyek mindegyike adott esetben, egymástól függetlenül 1-3 halogénatommal, niroccsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, trifluor-metoxi-csoporttal,  $-(1-6$ -szénatomos alkil)-szulfonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, 6-10 szénatomos aril-oxi-csoporttal vagy 6-10 szénatomos aril-szulfonil-csoporttal helyettesített,

$m$  mindegyikének értéke 1-től 6-ig terjedő egész szám, és

$n$  értéke 0-tól 3-ig terjedő egész szám,



azzal jellemezve, hogy

egy (VIII) általános képletű vegyületet, amelyben

$R^6$  és  $R^{15}$  jelentése a fenti,

$G^1$  jelentése  $-C(OH)R^3R^4$  általános képletű csoport, és

$R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül 1-6 szén-  
atomos alkilcsoport,

egy  $R^7-OH$  általános képletű primer vagy szekunder  
alkohollal

amelyben  $R^7$  jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport  
vagy  $-(1-6$  szénatomos alkilcsoport) $-(6-10$  szénato-  
mos arilcsoport) amelyek mindegyike adott esetben,  
egymástól függetlenül 1-3 halogénatommal,  
nirocsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, triflu-  
or-metoxi-csoporttal,  $-(1-6$ -szénatomos alkil)-  
szulfonil-csoporttal, 1-6 szénatomos alkilcsoport-  
tal, 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal, 6-10 szén-  
atomos aril-oxi-csoporttal vagy 6-10 szénatomos  
aril-szulfonil-csoporttal helyettesített,

reagáltatunk, alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid  
jelenlétében.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jelle-  
mezve, hogy alkálifém-hidroxidként vagy alkáliföldfém-

hidroxidként nátrium-hidroxidot, lítium-hidroxidot, cézium-hidroxidot, kalcium-hidroxidot, magnézium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot alkalmazunk.

12. A (II) általános képletű vegyület, amelyben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy 1-10 szénatomos alkozi-csoport, ahol az említett alkilcsoportok illetve alkozi-csoportok adott esetben legfeljebb két szubsztituenssel helyettesítettek lehetnek, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxil-csoportok vagy 1-6 szénatomos alkozi-csoportok lehetnek,

G jelentése egy  $-C(OH)R^3R^4$  általános képletű blokkoló csoport,

$R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

$R^{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy  $-(CH_2)_q-$  (6-10 szénatomos aril-csoport) általános képletű csoport, ahol q értéke 0-tól 4-ig terjedő egész szám.

+ 4 kg raji

*[Handwritten signature]*

A meghatalmazott

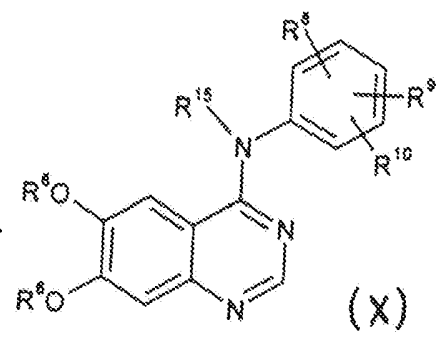
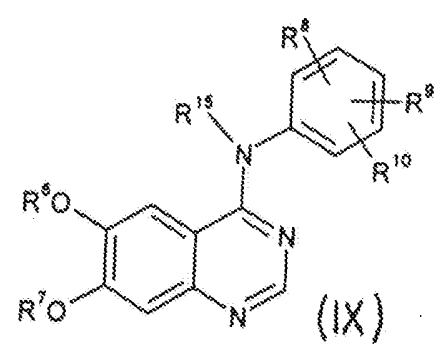
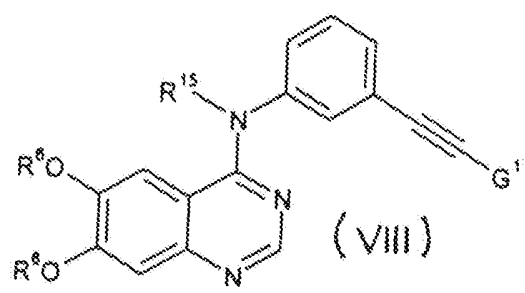
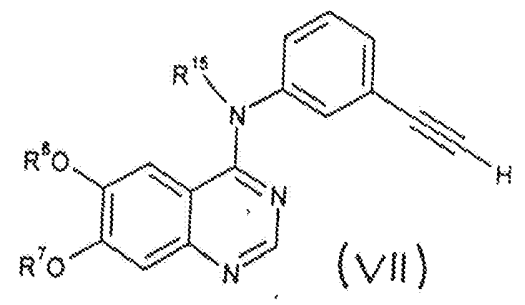
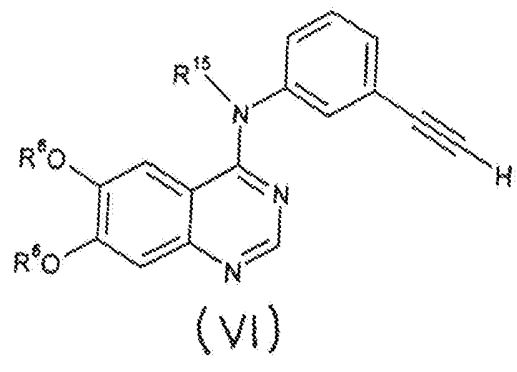
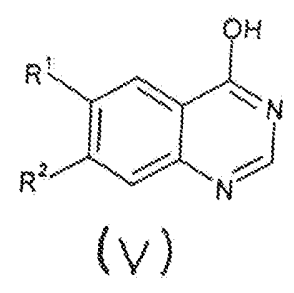
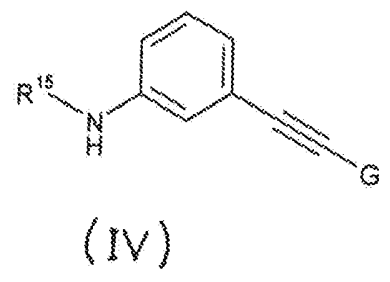
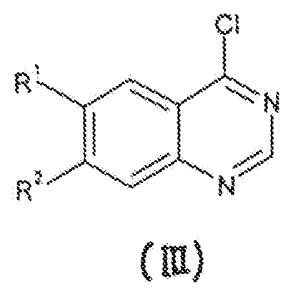
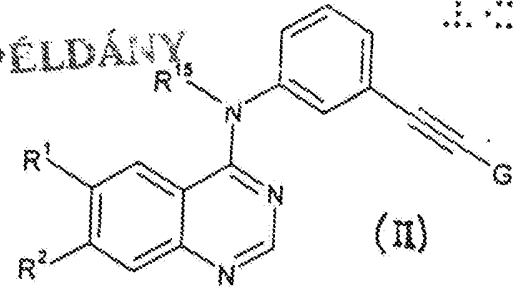
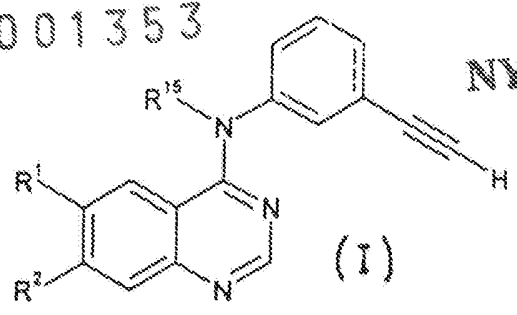
*[Handwritten signature]*  
Ifj. Szendrői Adám

szabacsalmi ügyvéd

az S.B.G. & K. Szabacsalmi Ügyviselői Iroda tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

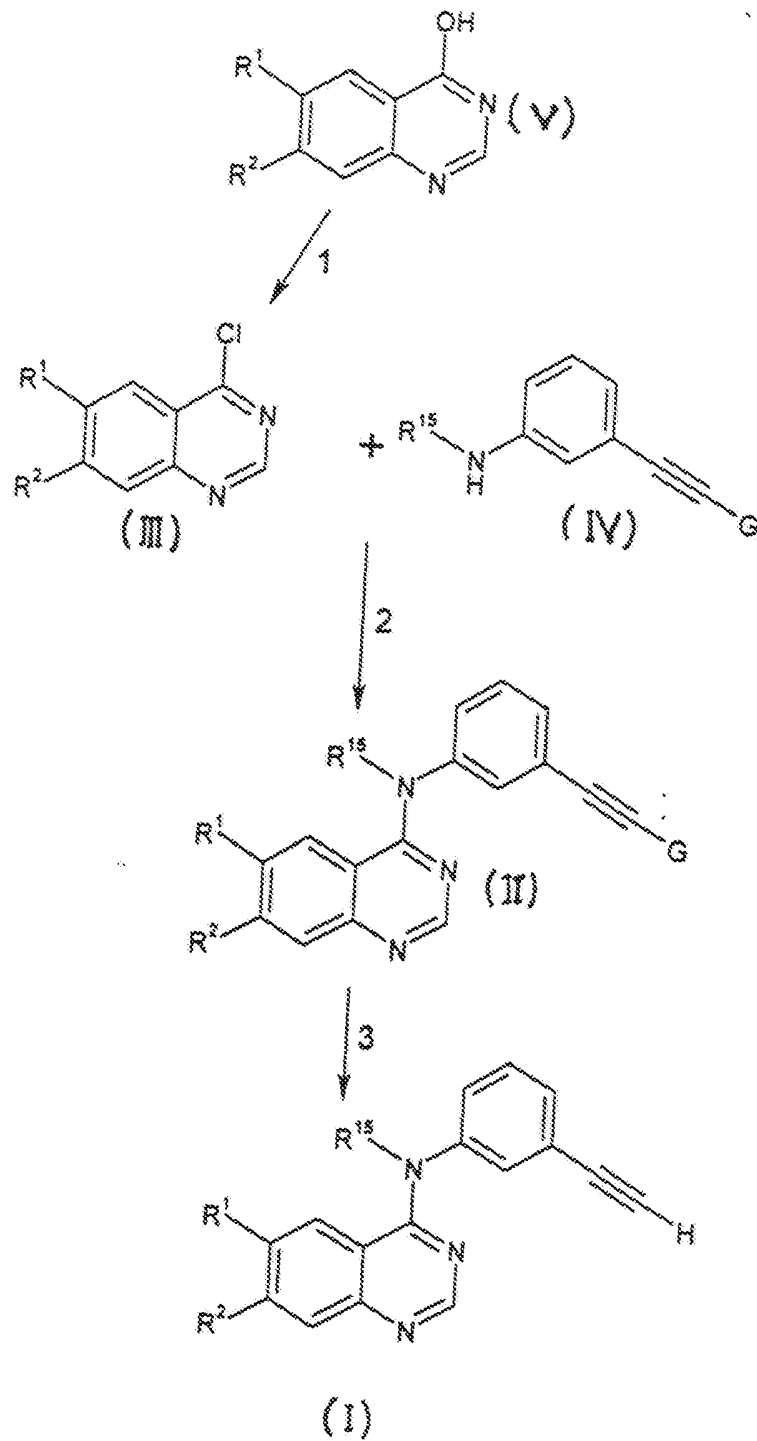
NYOMDAPÉLDÁNY



MEGADÁS ALAPJÁUL  
SZOLGÁLCÍMÉRTÉK

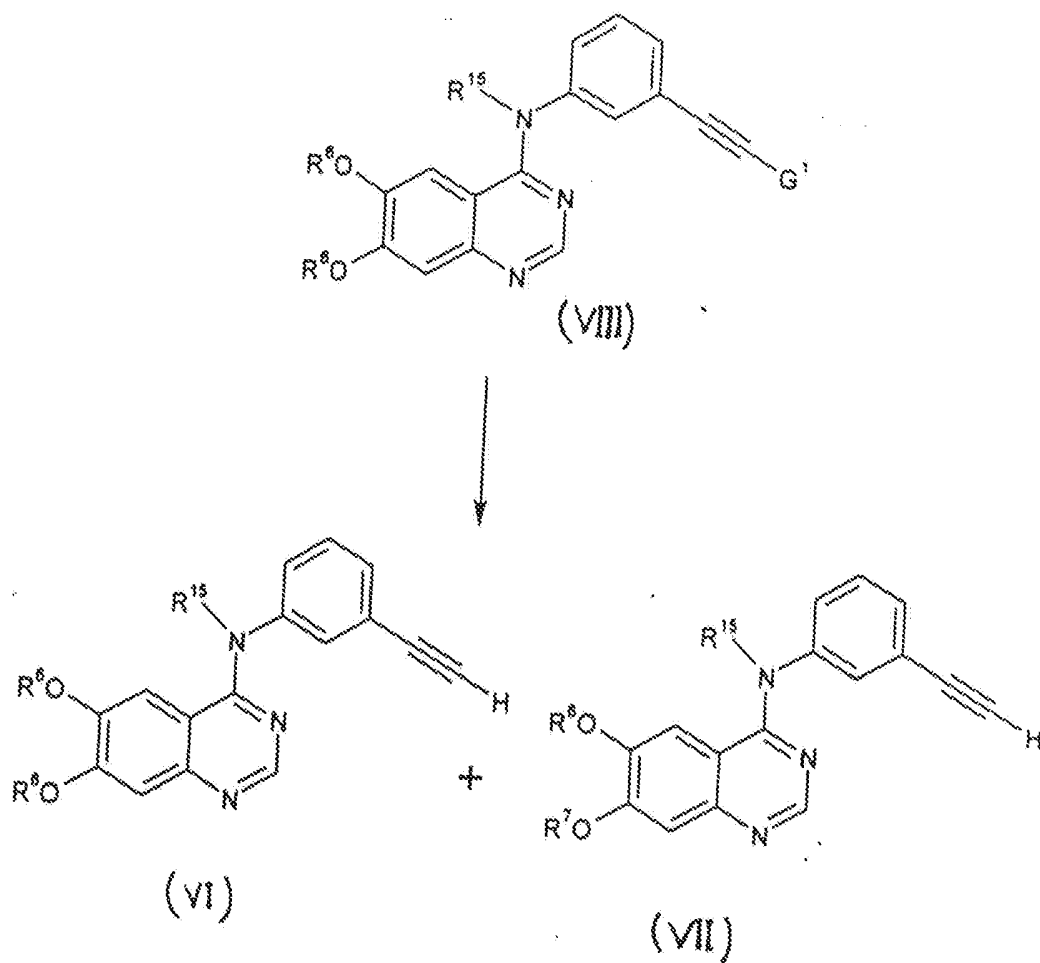
P 0001353

## 1. reakcióvázlat



P 0001353

## 2. reakcióvázlat



P0001353

## 3. reakcióvázlat

