



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **324745**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*C07D 239/94 (2006.01)*

### Patentstyret

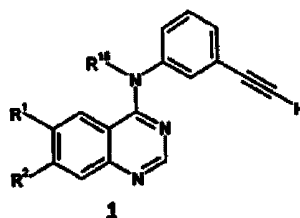
---

(21)	Søknadsnr	20054715	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	2005.10.13	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	2000.03.30	(30)	Prioritet	1999.03.31, US, 60/127,072
(41)	Alm.tilgj	2000.10.02			
(45)	Meddelt	2007.12.03			
(62)	Avdelt fra	20001648, med inndato 2000.03.30			
(73)	Innehaver	Pfizer Products Inc, Eastern Point Road, CT06340 GROTON, US OSI Pharmaceuticals Inc, 58 South Service Road, Suite 110, NY11747 MELVILLE, US			
(72)	Oppfinner	Richard Shelton Lehner, 12 Windward Lane, CT06339 LEDYARD, US Dinos Paul Santafianos, 45 Bayberry Lane, CT GROTON, US Timothy Norris, 27 Friar Tuck Drive, CT06335 GALES FERRY, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			

---

(54)	Benevnelse	<b>Fremgangsmåter for fremstilling av anti-cancer forbindelser</b>
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

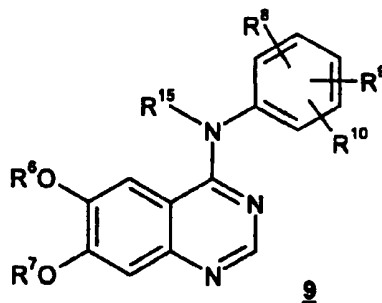
Det er beskrevet fremgangsmåter og mellomprodukter for fremstilling av forbindelsene ifølge formel 1 og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav, samt strukturelt relaterte forbindelser, hvori R<sup>1</sup>, R<sub>2</sub> og R<sub>15</sub> er som definert heri. Disse forbindelsene er nyttige for behandling av hyperproliferative forstyrrelser, så som cancer, i pattedyr.



Foreliggende oppfinnelse vedrører fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser som er nyttige for behandling av hyperproliferative forstyrrelser, så som cancer, i pattedyr.

US-patent 5.747.498, som ble utstedt 5. mai 1998 og er inkorporert heri i sin helhet som referanse, refererer til en ny serie av kinazolinderivater, inkludert [6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin-4-yl]-(3-etynylfenyl)aminhydroklorid, som er inhibitorer av erbB-familien av onkogene og protoonkogene proteintyrosinkinaser, så som epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), og er derfor nyttige for behandling av proliferative forstyrrelser, så som cancer, mennesker. US provisional patentsøknad med tittel "N-(3-ethynylphenylamino)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine Mesylate Anhydrate And Monohydrate", inngitt 29. april 1998, med navn på oppfinnere T. Norris, D. Santafianos, D.J.M. Allen, R.M. Shanker og J.W. Raggon, agentregistrering PC 10074, som er inkorporert heri i sin helhet som referanse, refererer til N-(3-etynylfenylamino)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazolinaminmesylatanhydrat og hydratformer som har samme anti-cancer-anvendbarhet som det tilsvarende hydrokloridsaltet referert til ovenfor. Foreliggende oppfinnelse vedrører fremgangsmåter og mellomprodukter for fremstilling av anti-cancerforbindelsene referert til i US-patentet og patentsøknaden referert til ovenfor.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge formel 9



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori R<sup>6</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl eller -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl eller (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl), hvori foregående R<sup>7</sup>-grupper er eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra

halogen, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)sulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryloksy og C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arylsulfonyl;

hver m er uavhengig et tall fra 1 til 6, og n er et tall fra 0 til 3;

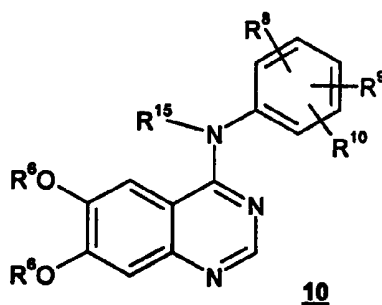
R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> er hver uavhengig valgt fra H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, halogen, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, -OR<sup>11</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>, -OC(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>j</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl), -S(O)<sub>j</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl), hvori j er et tall fra 0 til 2, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl), -NR<sup>12</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl) og -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(4-10 leddet heterocyklisk gruppe), hvori q er et tall fra 0 til 4; nevnte alkylgruppe inneholder eventuelt 1 eller 2 heterogrupper valgt fra O, -S(O)<sub>j</sub>-, hvori j er et tall fra 0 til 2, og -N(R<sup>12</sup>)- med den forutsetningen at to O-atomer, to S-atomer eller et O og S-atom ikke er direkte koblet til hverandre; nevnte aryl og heterocykliske grupper er eventuelt fusjonert til en C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arylgruppe, en C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> mettet cyklisk gruppe, eller en 4-10 leddet heterocyklisk gruppe; og nevnte alkyl, aryl og heterocykliske grupper er eventuelt substituert med 1 til 5 substituenters uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -OC(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OR<sup>11</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl) og -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(4-10 leddet heterocyklisk gruppe), hvori q er et tall varierende fra 0 til 4;

hver R<sup>11</sup> er uavhengig valgt fra H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl) og -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(4-10 leddet heterocyklisk gruppe), hvori q er et tall varierende fra 0 til 4; nevnte alkylgruppe innbefatter eventuelt 1 eller 2 heterogrupper valgt fra O, -S(O)<sub>j</sub>-, hvori j er et tall fra 0 til 2, og -N(R<sup>12</sup>)- med den forutsetningen at to O-atomer, to S-atomer eller et O og S-atom ikke er koblet direkte til hverandre; nevnte aryl og heterocykliske R<sup>11</sup>-grupper er eventuelt fusjoner til en C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arylgruppe, en C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> mettet cyklisk gruppe eller en 4-10 leddet heterocyklisk gruppe; og foregående R<sup>11</sup>-substituenters, unntatt H, er eventuelt substituert med 1 til 5 substituenters uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, hydroksy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl og C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksy;

hver R<sup>12</sup> og R<sup>13</sup> er uavhengig H eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; og

R<sup>14</sup> er valgt fra substituentene angitt i definisjonen til R<sup>11</sup> med unntagelse av H;

$R^{15}$  er H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl eller (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl), hvori q er et tall fra 0 til 4, karakterisert ved at den omfatter behandling av en forbindelse ifølge formel 10



5

hvori  $R^{15}$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  og  $R^{10}$  er som definert ovenfor;

med en primær eller sekundær alkohol ifølge formel  $R^7$ -OH, hvori  $R^7$  er C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl eller (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl), og foregående  $R^7$ -grupper er eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)sulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryloksy og C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arylsulfonyl;

i nærvær av et alkali-metall eller alkalisk metallhydroksid.

I en foretrukket utførelsesform er nevnte alkali-metall eller alkalisk metallhydroksid valgt fra natriumhydroksid, litiumhydroksid, cesiumhydroksid, kalsiumhydroksid, magnesiumhydroksid eller kaliumhydroksid.

Ovennevnte forbindelser med formel 9 er nyttig for behandling av hydroproliferative forstyrrelser, så som cancer, i pattedyr.

Betegnelsen "halogen" som anvendt heri, angir dersom ikke annet er angitt, fluor, klor, brom eller jod. Foretrukne halogengrupper er fluor, klor og brom.

Betegnelsen "alkyl" som anvendt heri, angir dersom ikke annet er angitt, mettede énverdige hydrokarbonrester med lineære, forgrenede eller cykliske grupper, eller en kombinasjon av foregående grupper. Det er å bemerke at for nevnte alkylgruppe innbefatter cykliske grupper, er minst tre karbonatomer nødvendig i nevnte alkylgruppe.

Betegnelsen "4-10 leddet heterocyklisk gruppe" som anvendt heri, angir dersom ikke er annet er angitt, aromatiske og ikke-aromatiske heterocykliske grupper inneholdende én eller flere heteroatomer som hver er valgt fra O, S og N,

25

hvori hver heterocykliske gruppe har fra 4-10 atomer i dets ringsystem. Ikke-aromatiske heterocykliske grupper innbefatter grupper med bare 4 atomer i deres ringssystem, men aromatiske heterocykliske grupper må ha minst 5 atomer i deres ringsystem. Heterocykliske grupper innbefatter benzo-fusjonerte ringsystemer og ringsystemer substituert med én eller flere oksogrupper. Et eksempel på en 4-leddet heterocyklisk gruppe er azetidinyl (avledet fra azetidin). Et eksempel på en 5-leddet heterocyklisk gruppe er tiazolyl, og et eksempel på en 10-leddet heterocyklisk gruppe er kinolinyl. Eksempler på ikke-aromatiske heterocykliske grupper er pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioksanyl, piperazinyl, azetidinyl, oksetanyl, tietanyl, homopiperidinyl, oksepanyl, tiepanyl, oksazepinyl, diazepinyl, tiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioksanyl, 1,3-dioksolanyl, pyrazolinyl, ditianyl, ditiolanyl, dihydropyranyl, dihydrotienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyklo[3.1.0]heksanyl, 3-azabicyklo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl og kinolizinyl. Eksempler på aromatiske heterocykliske grupper er pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, tienyl, isoksazolyl, tiazolyl, oksazolyl, isotiazolyl, pyrrolyl, kinolinyl, isokinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, ftalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzotiofenyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, kinazolinyl, kinoksalinyl, naftyridinyl og furopyridinyl. Foregående grupper, avledet fra forbindelsene anført ovenfor, kan være C-koblet eller N-koblet hvor det er mulig. Blant annet, kan en gruppe avledet fra pyrrol, være pyrrol-1-yl (N-koblet) eller pyrrol-3-yl (C-koblet).

Betegnelsen "farmasøytisk akseptabelt salt(er)" som anvendt heri, angir dersom ikke annet er angitt, salter av sure eller basiske grupper som kan være tilstede i forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse. Forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse som er basiske av natur, har evnen til å danne en mengde salter med forskjellige uorganiske og organiske syrer. Syrene som kan bli anvendt for å fremstille farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av slike basiske forbindelser, er de som danner ikke-toksiske syreaddisjonssalter, dvs. salter inneholdende farmakologisk akseptable anioner, så som hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, nitrat, sulfat, bisulfat, fosfat, syrefosfat, isonikotinat,

acetat, laktat, salicylat, citrat, syrecitrat, tartrat, pantotenat, bitartrat, askorbat, suksinat, maleat, gentisinat, fumarat, glukonat, glukoronat, sakkarat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat og pamoat (dvs. 1,1'-metylen-bis-(2-hydroksy-3-naftoat)) salter. Forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse som innbefatter en basisk gruppe, så som en aminogruppe, kan danne farmasøytisk akseptable salter med forskjellige aminosyrer, i tillegg til syrene nevnt ovenfor.

Forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse som er sure av natur, har evne til å danne basesalter med forskjellig farmakologisk akseptable kationer. Eksempler på slike salter innbefatter alkalimetall og jordalkaliske metallsalter og, spesielt, kalsium, magnesium, natrium og kaliumsalter av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse har asymmetriske sentre og eksisterer derfor i forskjellige enantiomeriske og diastereomeriske former. Alle optiske isomerer og stereoisomerer av forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse og blandinger derav er også omfattet.

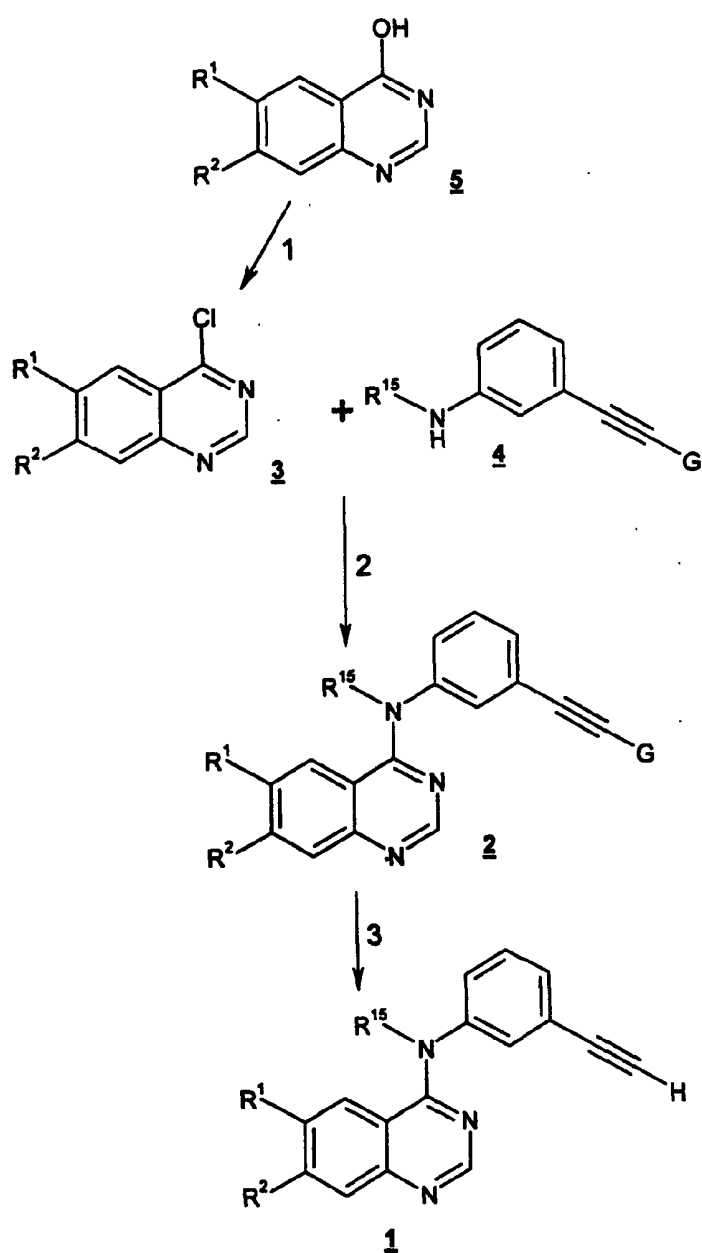
Forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse og farmasøytisk akseptable salter derav kan også omfatte isotopisk-merkede forbindelser, som er identiske med de som er sitert i formel 9, men med unntagelse av det faktum at én eller flere atomer er erstattet med et atom som har en atomvekt eller et vektnummer som er forskjellig fra atomvekten eller massenummeret som vanligvis finnes i naturen. Eksempler på isotoper som kan bli inkorporert inn i forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, innbefatter isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosfor, fluor og klor, såsom  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  og  $^{36}\text{Cl}$ . Visse isotopisk-merkede forbindelser, for eksempel de hvori radioaktive isotoper så som  $^3\text{H}$  og  $^{14}\text{C}$  er inkorporert, er nyttige i medikament og/eller substratvevsfordelingsanalyse. Tritierte, dvs.  $^3\text{H}$ , og karbon-14, dvs.  $^{14}\text{C}$ , isotoper spesielt foretrukket på grunn av deres enkle fremstilling og detekterbarhet. Substitusjon med tyngre isotoper så som deuterium, dvs.  $^2\text{H}$ , kan tilveiebringe visse terapeutiske fordeler på grunn av deres høyere metabolske stabilitet, for eksempel forøket in vivo-halveringstid eller reduserte doseringskrav og kan følgelig være foretrukket i noen tilfeller. Isotopisk merkede forbindelser ifølge formel 9 fremstilt i denne oppfinnelsen, kan generelt bli fremstilt ved å utføre fremgangsmåtene beskrevet i skjemaene og/eller i eksemplene og prepareringene

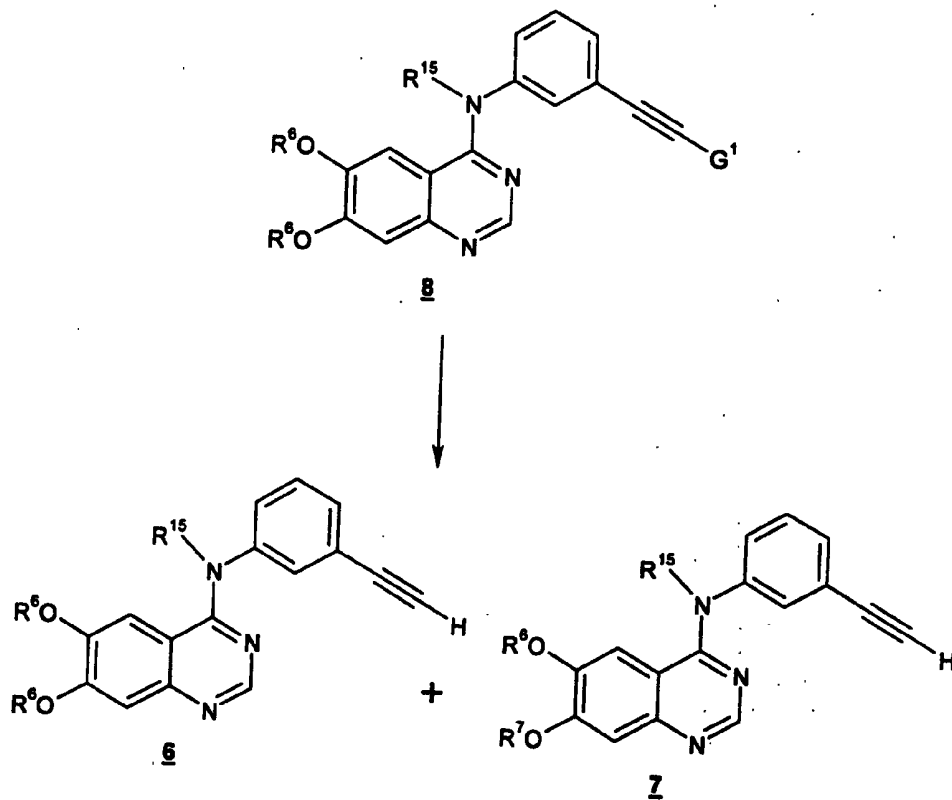
angitt nedenfor, ved substituering av et lett tilgjengelig isotopisk merket reagens med et ikke-isotopisk merket reagens.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

5

Skjema 1



Skijema 2

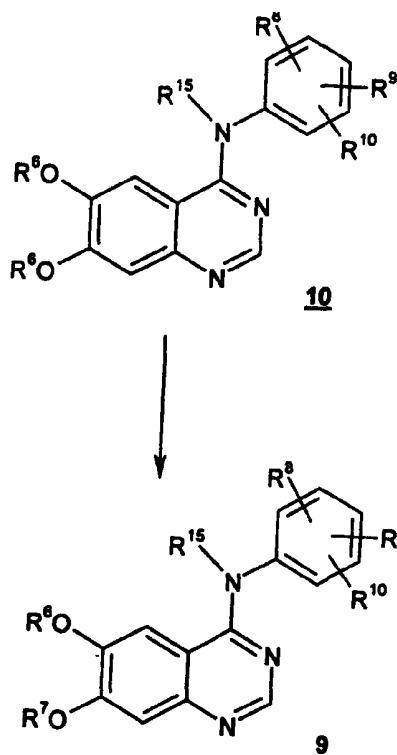
5

10

15



## Skjema 3



5

Fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli beskrevet med referanse til skjemaene 1 og 3 ovenfor. I reaksjonene beskrevet ovenfor, blir alle reaksjonene utført ved atmosfærisk trykk og ved romtemperatur (omtrent 20-25°C) dersom ikke andre tilstander er angitt. Dersom ikke annet er angitt, er substituentene R<sup>1</sup>-R<sup>10</sup>, R<sup>15</sup>, G og G<sup>1</sup> som definert ovenfor.

I skjema 1, kan forbindelsene ifølge formel 1 bli fremstilt ved først å behandle utgangsforbindelsen ifølge formel 5, som kan bli fremstilt ifølge fremgangsmåter som er kjente for fagfolk innenfor dette området, med tionylklorid i vannfri diklormetan ved tilbakeløpstemperatur (omtrent 38-42°C ved atmosfærisk trykk) for å oppnå forbindelsen ifølge formel 3. Forbindelsen ifølge formel 2 kan bli oppnådd ved behandling av forbindelsen ifølge formel 3 med forbindelsen ifølge formel 4 i et organisk løsningsmiddel, så som DMF, DMSO, THF, MeCN, eller en blanding av to eller flere foregående løsningsmidler, fortrinnsvis MeCN, ved en temperatur varierende fra 50°C til tilbakeløp, fortrinnsvis tilbakeløp. Foregående

20

akronymer er som definert i oppsummeringen av oppfinnelsen referert til ovenfor. Forbindelsene ifølge formel 1 kan bli fremstilt ved behandling av forbindelsen ifølge formel 2 med et alkali-metall eller alkalisk metallhydroksid i et løsningsmiddel omfattende C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl substituert med minst én hydroksygruppe hvor G er -C(OH)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, eller med en tetra-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)-ammoniumfluoridforbindelse i et aprotisk løsningsmiddel hvor G er -SiR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>. Hvor G er -C(OH)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, er løsningsmiddelet fortrinnsvis en sekundær alkohol, så som butan-2-ol eller isopropanol, nevnte alkali-metall eller alkalisk metallhydroksid kan bli valgt fra natirumhydroksid, litiumhydroksid, cesiumhydroksid, kalsiumhydroksid, magnesiumhydroksid og kaliumhydroksid, fortrinnsvis natirumhydroksid, og reaksjonen blir fortrinnsvis utført ved en temperatur varierende fra omtrent 100°C til omtrent 150°C. Hvor G er -SiR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, er tetra-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)ammoniumfluoridforbindelsen fortrinnsvis tetra-(n-butyl)-ammoniumfluorid, det aprotiske løsningsmiddelet kan bli valgt fra THF, dietyleter, DME, toluen, diklormetan, kloroform, og en blanding av to eller flere av de foregående løsningsmidlene, fortrinnsvis THF, og reaksjonen blir fortrinnsvis utført med en temperatur varierende fra omtrent romtemperatur til omtrent 70°C. Anti-cancerforbindelsene ifølge formel 1 kan bli omdannet til farmasøytisk akseptable salter som beskrevet nedenfor.

I skjema 2, kan anti-cancerforbindelsene ifølge formlene 6 og 7 bli fremstilt ved behandling av mellomproduktet ifølge formel 8 med en primær eller sekundær alkohol ifølge formel R<sup>7</sup>-OH, hvori R<sup>7</sup> er som definert ovenfor, i nærvær av et alkali-metall eller alkalisk metallhydroksid så som natirumhydroksid, litiumhydroksid, cesiumhydroksid, kalsiumhydroksid, magnesiumhydroksid eller kaliumhydroksid, fortrinnsvis natirumhydroksid, ved en temperatur varierende fra omtrent 100°C til omtrent 150°C. Anvendelse av en sekundær alkohol ifølge formel R<sup>7</sup>-OH, vil minimalisere omdanningen til den asymmetriske analogen ifølge formel 7, mens anvendelse av en primær alkohol ifølge formel R<sup>7</sup>-OH, vil øke den relative konsentrasjonen av den asymmetriske analogen ifølge formel 7. Avhengig av analogen som er foretrukket, kan følgelig en sekundær eller primær alkohol være foretrukket. Forbindelsene ifølge formlene 6 og 7 kan bli separert ved forskjellige metoder, så som kromatografi, som er kjent for fagfolk innenfor dette området. Forbindelsene ifølge formlene 6 og 7 kan bli omdannet til farmasøytisk akseptable salter som beskrevet nedenfor.

I skjema 3, kan forbindelsene ifølge formel 9 bli fremstilt ved behandling av forbindelsene ifølge formel 10 med en primær eller sekundær alkohol ifølge formel  $R^7-OH$  som beskrevet ovenfor med referanse til skjema 2. På grunn av at målet med reaksjonen ifølge skjema 3 er fremstilling av den asymmetriske analogen, er anvendelse av primær alkohol ifølge formel  $R^7-OH$  foretrukket. Forbindelsene ifølge formel 9 kan bli omdannet til farmasøytisk akseptable salter som beskrevet nedenfor.

Visse forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse referert til ovenfor, kan ha asymmetriske karbonatomer. Forbindelser som har en blanding av isomerer ved ett eller flere sentre, vil eksistere som diastereomeriske blandinger, som kan bli separert til deres individuelle diastereomerer på grunn av deres fysisk kjemiske forskjeller ifølge fremgangsmåter kjent for fagfolk innenfor dette området, for eksempel, ved kromatografi eller fraksjonell krystallisering.

Forbindelser referert til ovenfor som er basiske av natur, har evne til å danne en rekke forskjellige salter med forskjellige uorganiske og organiske syrer. Til tross for at slike salter må være farmasøytisk akseptable for administrering til pattedyr, er det ofte ønskelig i praksis å innledningsvis isolere forbindelsen fra reaksjonsblandingen som et farmasøytisk uakseptabelt salt, og deretter omdanne sistnevnte tilbake til den frie baseforbindelsen ved behandling med et alkalisk reagens, og deretter omdanne sistnevnte frie base til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt. Syreaddisjonssaltene av de basiske forbindelsene, blir lett fremstilt ved behandling av den basiske forbindelsen med en vesentlig ekvivalent mengde av den valgte mineral- eller organiske syren i et vandig løsningsmiddelmedium eller i et egnet organisk løsningsmiddel, så som metanol eller etanol. Ved forsiktig avdampning av løsningsmiddelet, blir ønsket fast salt lett oppnådd. Ønsket syresalt kan også bli presipitert fra en løsning av den frie basen i et organisk løsningsmiddel ved tilsetning til løsningen en hensiktsmessig mineral- eller organisk syre.

Forbindelsene referert til ovenfor som er sure av natur, har evne til å danne basesalter med forskjellige farmakologisk akseptable kationer. Eksempler på slike salter innbefatter alkalimetall og jordalkaliske metallsalter og fortrinnsvis natrium- og kaliumsalter. Disse saltene blir alle fremstilt ved konvensjonelle teknikker. Kjemiske baser som blir anvendt som reagenser for å fremstille farmasøytisk akseptable basesalter, er de som danner ikke-toksiske basesalter med de sure

forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse. Slike ikke-toksiske basesalter innbefatter de som er avledet fra slike farmakologisk akseptable kationer som natrium, kalium, kalsium og magnesium, osv. Disse saltene kan lett bli fremstilt ved behandling av tilsvarende sure forbindelser med en vandig løsning 5 inneholdende ønsket alkalimetallalkoksid eller metallhydroksid, og deretter avdampning av den resulterende løsningen til tørrhet, fortrinnsvis under redusert trykk. Alternativt kan de også bli fremstilt ved blanding av lavere alkanoliske løsninger av de sure forbindelsene og ønsket alkalimetallalkoksid eller metallhydroksid sammen, og deretter avdampning av den resulterende løsningen 10 til tørrhet på samme måte som før. I ethvert tilfelle, blir støkiometriske mengder av reagensene fortrinnsvis anvendt for å forsikre fullføring av reaksjonen og maksimale utbytter av ønsket sluttprodukt.

Eksemplene angitt nedenfor, eksemplifiserer fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse ytterligere.

15

#### Eksempel 1

##### Fremstilling av 3-[(trimetylsilyl)etynyl]nitrobenzen

En blanding av 1-brom-3-nitrobenzen (10,0 g, 49,45 mmol) og trimetylsilyl-acetylen (8,4 ml, 59,34 mmol), ble behandlet med trietylamin (33 ml) og ga en liten 20 mengde hvitt presipitat. Den resulterende blandingen ble behandlet med diklor-bis(trifenylfosfon)palladium II (7 mg, 0,01 mmol) og kopper(I)jodid (8,5 mg, 0,04 mmol) og oppvarmet ved 80-85°C (oljebadtemperatur) i 4 timer. Resulterende klare gule blanding ble avkjølt til romtemperatur, og faststoffet ble fjernet ved filtrering ved hjelp av trietylamin (33 ml). Den klare gule løsningen ble konsentrert 25 ved avdampning og tørket i vakuum ved romtemperatur over natt, for å tilveie-bringe tittelproduktet (11,11 g, 102%) som en mørkebrun olje. gc/masse-spektroskopi indikerte at den endelige forbindelsen var 100% ren, m/e 219 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Eksempel 2

30

##### Fremstilling av 3-[(trimetylsilyl)etynyl]anilin

En blanding av nitroforbindelsen, 3-[(trimetylsilyl)etynyl]nitrobenzen, fremstilt som beskrevet ovenfor (0,86 g, 3,92 mmol) i 2-propanol (30 ml), ble avgasset med nitrogen og behandlet med 5% palladium på aluminiumoksid (268 mg). Blandingens ble ristet under en hydrogenatmosfære (30 psi) på en Parr

risteapparat i 22 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom et lite stykke celitt (diatomerjord) og konsentrert ved avdampning for å tilveiebringe en olje som ble tørket i vakuum over natt, for å tilveiebringe tittelproduktet (692 mg, 93%) som et gulbrun olje.

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

10

### Eksempel 3

#### Fremstilling av 6,7-bis(2-metoksyetoksy)-N-[3-[(trimetylsilyl]- etynyl]-4-kinazolinamin, monohydroklorid

4-Klor-6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin (942 mg, 3,01 mmol) ble behandlet med en løsning anilin (645 mg, 3,41 mmol) i 2-propanol (14 ml) og oppvarmet ved tilbakeløp i 2,5 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og omrørt i 1 time. Faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med 2-propanol (5 ml) og tørket i vakuum over natt for å tilveiebringe tittelproduktet (1,33 g, 88%) som et hvitt faststoff.

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

### Eksempel 4

#### Fremstilling av N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)- 4-kinazolinamin, monohydroklorid

25

En oppslemming av silylforbindelsen, 6,7-bis(2-metoksyetoksy)-N-[3-[(trimetylsilyl)etynyl]fenyl]-4-kinazolinaminmonohydroklorid, fremstilt ovenfor (1,22 g, 2,43) i tetrahydrofuran (6,1 ml), ble behandlet med en 1M løsning av tetra-n-butylammoniumfluorid i tetrahydrofuran (2,6 ml, 2,55 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 1 time. Løsningen ble behandlet med 2-propanol (12,2 ml) og konsentrert ved avdampning. Oljen i 2-propanol (20 ml) ble behandlet med konsentrert saltsyre (0,2 ml) og ga et presipitat. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med 2-propanol

30

(22 ml) og tørket i vakuum for å tilveiebringe tittelproduktet (747 mg, 72%) som et off white faststoff (smp. 226-229°C).

$\delta_H$  (300 MHz;  $d_6$ -DMSO) 3,36 (6H, s), 3,77-3,80 (4H, m), 4,30 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,41 (1H, d, J=7,8), 7,50 (1H, t, J=7,9), 7,79 (1H, d, J=8,1), 7,88 (1H, s),

5 8,40 (1H, s), 8,86 (1H, s), 11,48 (1H, bs);

$\delta_C$  (100 MHz;  $d_6$ -DMSO) 58,4, 58,5, 68,7, 69,2, 69,7, 67,0, 81,3, 83,0, 100,3, 105,2, 107,2, 121,9, 125,4, 127,6, 128,9, 129,2, 135,2, 137,7, 148,3, 149,2, 155,4, 158,0; m/e (M+H)<sup>+</sup>.

10

#### Eksempel 5

##### Fremstilling av 4-[3-[[6,7-bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazolinyll]-

##### amino]fenyl]-2-metyl-3-butyn-2-ol-monohydroklorid

4-Klor-6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin (15 g, 48 mmol), 4-(3-aminofenyl)-2-metyl-3-butyn-2-ol (9,2 g, 52,8 mmol) og acetonitril (225 mg) ble oppvarmet ved 15 tilbakeløp i 5 timer. Blandingen ble avkjølt til 5-10°C og omrørt i 1 time. Faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med acetonitril (15 ml) og tørket i vakuum over natt for å tilveiebringe tittelproduktet (23,4 g, 100%) som et hvitt faststoff.

$\delta_H$  (400 MHz;  $d_6$ -DMSO) 1,44 (6H, s), 3,31-3,32 (6H, m), 3,69-3,75 (4H, m), 4,24-4,30 (2H, m), 4,35-4,37 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,39 (2H, m), 7,72-7,74 (2H, 20 m) i jio, 8,47 (1H, s), 8,79 (1H, s), 11,64 (1H, s); m/e 452 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Eksempel 6

##### Fremstilling av 4-[3-[[6,7-bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazolinyll]-

25

##### amino]fenyl]-2-metyl-3-butyn-2-og lignende

4-[3-[[6,7-Bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazolinyll]amino]fenyl]-2-metyl-3-butyn-2-ol, monohydroklorid, fremstilt ovenfor (19,0 g, 39,7 mmol), vann (95 ml) og etylacetat (380 ml) ble omrørt sammen ved romtemperatur for å danne en 30 blanding. pH til blandingen ble justert til pH 10-12 med 50% vandig natriumhydroksidløsning for å tilveiebringe to klare lag. Det organiske laget ble separert fra det vandige laget og konsentrert under vakuum til et volum på ~ 190 ml. Etter

en periode med granulering i et isbad, ble krystaller av tittelproduktet dannet, filtrert ut og tørket for å tilveiebringe produktet (15,13 g, 86%).

$\delta_H$  (400 MHz;  $CDCl_3$ ) 1,56 (6H, s), 3,35 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,7-3,71 (4H, m), 4,13-4,19 (4H, m), 7,0 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,3 (1H, m), 7,6 (2H, m),  
 5 8,55 (1H, s); m/e 452 (M+H)<sup>+</sup>.

### Eksempel 7

#### Fremstilling av N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)- 4-kinazolinamin, monohydroklorid

10 4-[3-[[6,7-Bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazoliny]amino]fenyl]-2-metyl-3-butyn-  
 2-ol, monohydroklorid, fremstilt ovenfor (32,34 g, 66,3 mmol), vann (300 ml) og  
 butan-1-ol (600 ml) ble sammen omrørt ved romtemperatur for å danne en  
 blanding. pH til blandingen ble justert til pH 10-12 med 50% vandig natrium-  
 hydroksidløsning for å tilveiebringe to klare lag. Det organiske laget ble separert  
 15 fra det vandige laget og konsentrert under atmosfærisk trykk, slik at vannet ble  
 fjernet azeotropisk fra butan-1-ol-løsningen. Sluttvolumet av butan-1-ol-løsningen  
 var ~ 300 ml. Vannfri fast natriumhydroksid (0,13 g, 3,3 mmol) ble tilsatt til  
 azeotropertørket butan-1-ol-løsningen, og resulterende blanding ble oppvarmet  
 under tilbakeløp ved 115-120°C i 24 timer. Butan-1-ol (150 ml) ble fjernet ved  
 20 destillering, og den konsentrerte reaksjonsblandingen ble avkjølt til 15-25°C.  
 Konsentrert saltsyre (6,1 ml) og butan-1-ol (60 ml) ble tilsatt til det avkjølte  
 konsentratet, og blandingen ble granulert over natt ved 20-25°C for å etablere  
 krystallisering. Tittelproduktkrystallene ble isolert ved filtrering og tørket vakuum  
 ved 45-50°C for å fjerne butan-1-ol. Utbytte (21,0 g, 73,7%). Renhet ifølge HPLC  
 25 96,5%.

### Eksempel 8

#### Fremstilling av N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)- 4-kinazolinamin, metansulfonsyresalt

30 4-[3-[[6,7-Bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazoliny]amino]fenyl]-2-metyl-3-butyn-  
 2-ol, monohydroklorid, fremstilt ovenfor (32,34 g, 66,3 mmol), vann (300 ml) og  
 butan-1-ol (600 ml) ble sammen omrørt ved romtemperatur for å danne en  
 blanding. pH til blandingen ble justert til pH 10-12 med 50% vandig natrium-  
 hydroksidløsning for å tilveiebringe to klare lag. Det organiske laget ble separert

fra det vandige laget og konsentrert under atmosfærisk trykk, slik at vannet ble fjernet azeotropisk fra butan-1-ol-løsningen. Sluttvolumet av butan-1-ol-løsningen var ~ 300 ml. Vannfri fast natriumhydroksid (0,13 g, 3,3 mmol) ble tilsatt til azeotroptørket butan-1-ol-løsning, og resulterende blanding ble oppvarmet under 5 tilbakeløp ved 115-120°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 15-25°C, og metansulfonsyre (4,6 ml) ble tilsatt, og blandingen ble granulert over natt ved 20-25°C for å etablere krystallisering. Tittelproduktkrystallene ble isolert ved filtrering, vasket med butan-1-ol (25 ml) og tørket under ved 45-50°C for å fjerne butan-1-ol. Utbytte (29,16 g, 90%). Renhet ifølge HPLC 96,7%.

10

#### Eksempel 9

##### Fremstilling av N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)-

##### 4-kinazolinamin, monohydroklorid

4-[3-[[6,7-Bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazoliny]amino]fenyl]-2-metyl-3-butyn- 15 2-ol, fremstilt ovenfor (20,0 g, 44,3 mmol), vannfri fast natriumhydroksid (0,09 g, 2,2 mmol) og butan-2-ol (400 ml) ble sammen omrørt og oppvarmet under tilbakeløp ved 100-102°C i 36 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 15-25°C, og konsentrert saltsyre (4,1 ml) ble tilsatt. Resulterende blanding ble granulert over natt ved 20-25°C for å etablere krystallisering. Tittelproduktkrystallene ble isolert 20 ved filtrering, vasket med butan-2-ol (25 ml) og tørket under vakuum ved 45-50°C for å fjerne butan-2-ol. Utbytte (17,7 g, 93%). Renhet ved HPLC 99,1%.

#### Eksempel 10

##### Fremstilling av N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)-

##### 4-kinazolinamin, monohydroklorid

4-[3-[[6,7-Bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazoliny]amino]fenyl]-2-metyl-3-butyn- 25 2-ol, fremstilt ovenfor (20,0 g, 44,3 mmol), vannfri fast natriumhydroksid (260 mg, 6,5 mmol) og propan-2-ol (200 ml) ble sammen omrørt og oppvarmet i en trykkbeholder ved 135-140°C i 23 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 60- 30 65°C, og konsentrert saltsyre (4,8 ml) ble tilsatt. Resulterende blanding ble granulert over natt ved 20-25°C for å etablere krystallisering. Blandingen ble behandlet med vann (10 ml) og omrørt ved 58-60°C i 21 timer, avkjølt til 15-20°C og granulert i 2 timer. Tittelproduktkrystallene ble isolert ved filtrering, vasket med



propan-2-ol (2 x 30 ml) og tørket under vakuum ved 45-50°C for å fjerne propan-2-ol. Utbytte (17,6 g, 92%).

#### Eksempel 11

##### 5 Fremstilling av N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)- 4-kinazolinamin, monohydroklorid

4-[3-[[6,7-Bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazoliny]amino]fenyl]-2-metyl-3-butyn-2-ol, fremstilt ovenfor (5,0 g, 11 mmol), vannfri fast natriumhydroksid (44 mg, 11 mmol) og 2-metoksyetanol (50 ml) ble sammen omrørt og oppvarmet ved  
10 tilbakeløp i 47 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 20-25°C, og konsentrert saltsyre (1,1 ml) ble tilsatt. Resulterende blanding ble granulert ved 20-25°C i 1 time for å etablere krystallisering. Tittelproduktkrystallene ble isolert ved filtrering, vasket med 2-metoksyetanol (10 ml) og tørket under vakuum ved 45-50°C for å fjerne 2-metoksyetanol. Utbytte (3,73 g, 78%).

15

#### Eksempel 12

##### Fremstilling av N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)- 4-kinazolinamin, metansulfonsyresalt

4-[3-[[6,7-Bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazoliny]amino]fenyl]-2-metyl-3-butyn-2-ol, fremstilt ovenfor (20,0 g, 44,3 mmol), vannfri fast natriumhydroksid (0,09 g, 2,2 mmol) og butan-2-ol (400 ml) ble sammen omrørt og oppvarmet under tilbake-  
20 løp ved 100-102°C i 36 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 15-25°C, og metansulfonsyre (5,1 g, 53,2 mmol) ble tilsatt. Resulterende blanding ble granulert over natt ved 20-25°C for å etablere krystallisering. Tittelproduktkrystall-  
25 ene ble isolert ved filtrering, vasket med butan-2-ol (25 ml) og tørket under vakuum ved 45-50°C for å fjerne butan-2-ol. Utbytte (19,45 g, 90%). Renhet ifølge HPLC 98,5%.

#### Eksempel 13

##### 30 Fremstilling av N-(3-etylphenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazolinamin

4-Klor-6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin (50 g, 160 mmol), 3-etylanilin (21,34 g, 176 mmol) og propan-2-ol (500 ml) ble oppvarmet ved 78-82°C i 16 timer. Blandingen ble avkjølt for avkjøling til 5-10°C og omrørt i 1 time. Fast-

stoffet ble samlet ved filtrering og blandet med vann (200 ml) og etylacetat (500 ml). Blandingen ble justert til pH 10-12 med 50% vandig natriumhydroksid for å tilveiebringe klare lag. Det organiske laget ble separert og vasket med vann (200 ml), saltvann (200 ml) og tørket over vannfri magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje. Oljen ble stivnet og tørket under vakuum ved 20-25°C for å tilveiebringe tittelproduktet (57,2 g, 90%) som et hvitt faststoff, smp. 72-74°C.

$\delta_{\text{H}}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 1,16 (3H, t,  $J=7,6$ ), 2,58 (2H, q,  $J=7,6$ ), 3,32 (3H, s), 3,34 (3H, s), 2,01-2,47 (2H, m), 2,08-2,54 (2H, m), 4,07-4,12 (4H, m), 6,91 (1H, d,  $J=7,6$ ), 7,11 (1H, s), 7,21 (1H, t,  $J=7,8$ ), 7,35 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,48 (1H, d,  $J=8,0$ ), 8,13 (1H, bs), 8,58 (1H, s);

$\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 15,4, 28,8, 59,1, 68,2, 68,9, 70,4, 103,0, 108,3, 109,3, 119,7, 121,7, 123,9, 128,8, 138,6, 145,1, 147,0, 148,6, 153,6, 154,4, 156,9;

$\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3136 (s), 1624 (s), 1575 (s), 1535 (s), 1487 (s);  $m/z$  398 (M+H)<sup>+</sup>; (Funnet: C, 65,64; H, 6,96; N, 10,32.  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$  krever C, 65,73; H, 6,90; N, 10,45%).

#### Eksempel 14

##### Fremstilling av N-(3-etylfenyl)-6-(2-metoksyetoksy)-7-benzyloksi-4-kinazolinamin

N-(3-etylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazolinamin, fremstilt som beskrevet ovenfor (4,0 g, 10 mmol), fast vannfri natriumhydroksid (104 mg, 2,6 mmol) og benzylalkohol (20 ml) ble oppvarmet ved 150-152°C i 23 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og rensset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av et gradientsystem med etylacetat/heksan som elueringsmiddel for å tilveiebringe et hvitt faststoff som ble tørket under vakuum ved 45-50°C, for å tilveiebringe tittelproduktet (2,52 g, 58%), smp. 156-157°C.

$\delta_{\text{H}}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 1,17 (3H, t,  $J=7,6$ ), 2,58 (2H, q,  $J=7,6$ ), 3,33 (3H, s), 3,65-3,68 (2H, m), 4,07-4,11 (2H, m), 5,11 (2H, s), 6,93 (1H, d,  $J=7,7$ ), 7,18-7,29 (5H, m), 7,35-7,42 (4H, m), 7,50 (1H, d,  $J=8,0$ ), 8,20 (1H, bs), 8,61 (1H, s);

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

$\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1625, 1611, 1576;  $m/z$  430 (M+H)<sup>+</sup>; (Funnet: C, 71,42; H, 6,50; N, 9,48.  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$  krever C, 72,70; H, 6,34; N, 9,78%).

### Eksempel 15

5 Fremstilling av N-(3-etylphenyl)-6-(2-metoksyetoksy)-  
7-butyloksy-4-kinazolinamin

N-(3-etylphenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazolinamin, fremstilt ovenfor (4,0 g, 10 mmol), fast vannfri natriumhydroksid (94 mg, 2,36 mmol) og butan-1-ol (20 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp i 12 dager. Reaksjonsblandingen ble avkjølt  
10 til romtemperatur og renses ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av et gradientsystem med etylacetat/heksan som elueringsmiddel for å tilveiebringe et hvitt faststoff som ble tørket under vakuum ved 45-50°C, for å tilveiebringe tittelproduktet, 2,57 g, 65%, smp. 90-92°C.

$\delta_{\text{H}}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 0,93 (3H, t, J=7,4), 1,19 (3H, t, J=7,6), 1,45 (2H, sekstett, J=7,5), 1,79 (2H, pentett, J=6,9), 2,61 (2H, q, J=7,6), 3,39 (3H, s), 3,70-3,74 (2H, m), 4,00 (2H, t, J=6,6), 4,12-4,15 (2H, m), 6,94 (1H, d, J=7,7), 7,15 (1H, s), 7,24 (1H, t, J=7,8), 7,34 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=8,0), 7,95 (1H, bs), 8,60 (1H, s);

$\delta_{\text{C}}$  (75,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 13,8, 15,4, 19,2, 28,8, 30,8, 59,3, 68,7, 69,3, 70,9,  
20 103,2, 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;

$\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1618, 1576, 1519;  $m/z$  396 (M+H)<sup>+</sup>; (Funnet: C, 70,90; H, 7,56; N, 10,66.  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$  krever C, 69,85; H, 7,39; N, 10,63%).

25 Eksempel 16

Fremstilling av N-(4-metoksyphenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)-  
4-kinazolinamin

4-Klor-6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin (25 g, 79,9 mmol), 4-anisidin (9,8 g, 79,9 mmol) og propan-2-ol (250 ml) ble oppvarmet ved 78-82°C i 16 timer. Blandingen ble avkjølt til 5-10°C og omrørt i 1 time. Faststoffet ble samlet ved filtrering  
30 og vasket med propan-2-ol (25 ml). Det isolerte faststoffet ble omkrystallisert fra etanol/vann som ble tørket over natt i en vakuumovn ved 40-45°C. Omkrystallisert faststoff ble blandet med vann (100 ml) og etylacetat (250 ml). Blandingen ble

justert til pH 10-12 med 50% vandig natriumhydroksid for å tilveiebringe klare lag. Det organiske laget ble separert og vasket med vann (200 ml), saltvann (200 ml) og tørket over vannfri magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert for å tilveiebringe et hvitt faststoff som ble tørket under vakuu ved 40-45°C, for å tilveiebringe produktet, 20,86 g, 65%, smp. 186-187°C.

### Eksempel 17

#### Fremstilling av N-(4-metoksyfenyl)-6-(2-metoksyetoksy)-

#### 7-benzyloksy-4-kinazolinamin

N-84-metoksyfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazolinamin, fremstilt ovenfor (2,0 g, 4,6 mmol), fast vannfri natriumhydroksid (104 mg, 2,6 mmol) og benzylalkohol (20 ml) ble oppvarmet ved 145-150°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og renses ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av et gradientsystem med etylacetat/heksan som eleueringsmiddel for å tilveiebringe et hvitt faststoff som ble tørket under vakuu ved 45-50°C, for å tilveiebringe produktet, 0,915 g, 42%, smp. 208-209°C.

$\delta_H$  (300 MHz;  $CDCl_3$ ) 3,34 (3H, s), 3,91 (2H, t,  $J=4,2$ ), 3,74 (3H, s), 4,10 (2H, bs), 5,13 (2H, s), 6,83 (2H, d,  $J=8,9$ ), 7,20-7,30 (5H, m), 7,36-7,38 (3H, m), 7,47 (2H, d,  $J=8,9$ ), 8,10 (1H, bs), 8,54 (1H, s);

$\delta_C$  (75,5 MHz;  $CDCl_3$ ) 55,5, 59,3, 69,2, 70,7, 70,9, 103,3, 109,0, 109,1, 114,2, 124,6, 127,3, 128,1, 128,5, 131,3, 135,8, 146,8, 148,8, 153,7, 154,2, 154,2, 156,8, 157,2;

$\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$  1619, 1580, 1511;  $m/z$  432 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; (Funnet: C, 69,48; H, 5,85; N, 9,68.  $C_{25}H_{25}N_3O_4$  krever C, 69,59; H, 5,84; N, 9,74%).

### Eksempel 18

#### Fremstilling av N-fenyl-N-metyl-6,7-bis(2-metoksyetoksy)-

#### 4-kinazolinamin

4-Klor-6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin (10 g, 31,97 mmol), N-metylanilin (3,5 ml, 31,97 mmol) og acetonitril (100 ml) ble oppvarmet ved 78-82°C i 24 timer. Blandingen ble avkjølt til 5-10°C og omrørt i 0,5 timer. Faststoffet ble samlet ved filtrering og ble tørket i 5 timer i en vakuuovn ved 50-55°C. Det isolerte faststoffet ble blandet med vann (50 ml) og etylacetat (200 ml). Blandingen ble justert

til pH 10-12 med 50% vandig natriumhydroksid for å tilveiebringe ("to") klare lag. Det organiske laget ble separert og vasket med vann (50 ml), saltvann (50 ml) og tørket over vannfri magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert for å tilveiebringe et hvitt faststoff som ble tørket under vakuum ved 50-55°C, for å tilveiebringe

5 produktet, 8,55 g, 70%, smp. 109-111°C.

$\delta_H$  (300 MHz;  $CDCl_3$ ) 3,33 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,42-3,45 (2H,m), 3,48-3,51 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,74-3,78 (2H, m), 4,16-4,20 (2H, m), 6,33 (1H, s), 7,11-7,20 (4H, m), 7,83 (2H, t,  $J=7,8$ ), 8,68 (1H, s);

$\delta_C$  (75,5 MHz;  $CDCl_3$ ) 42,0, 59,2, 59,3, 67,6, 68,2, 70,3, 70,4, 106,5, 107,9,  
10 110,9, 125,8, 126,0, 129,9, 147,0, 148,4, 148,7, 153,0, 153,4, 160,4;

$\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$  1615, 1571, 1497;  $m/z$  384 (M+H)<sup>+</sup>; (Funnet: C, 65,85; H, 6,52; N, 11,01.  $C_{21}H_{25}N_3O_4$  krever C, 65,78; H, 6,57; N, 10,96%).

### Eksempel 19

#### 15 Fremstilling av N-fenyl-N-metyl-6-(2-metoksyetoksy)- 7-butyloksi-4-kinazolinamin

N-Metyl-N-fenyl-6,7-bis(2-metoksyetoksy)-4-kinazolinamin, fremstilt som beskrevet ovenfor (1,0 g, 2,61 mmol), fast vannfri natriumhydroksid (97,5 mg, 2,43 mmol) og butan-1-ol (10 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp i 24 timer. Reaksjons-  
20 blandingen ble avkjølt til romtemperatur og renset ved kolonnekromatografi på silikagel ved anvendelse av et gradientsystem med etylacetat/heksan som elueringsmiddel for å tilveiebringe et hvitt faststoff som ble tørket under vakuum ved 45-50°C, for å tilveiebringe produktet, 517 mg, 52%, smp. 62-63°C.

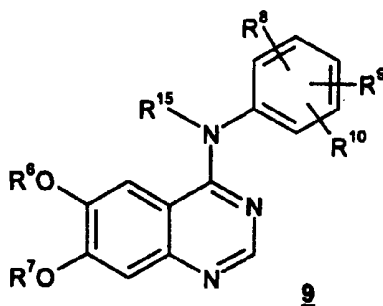
$\delta_H$  (300 MHz;  $CDCl_3$ ) 0,93 (3H, t,  $J=7,4$ ), 1,45 (2H, sekstett,  $J=7,4$ ), 1,80  
25 (2H, pentett,  $J=6,7$ ), 3,35 (3H, s), 3,44-3,52 (4H, m), 3,59 (3H, s), 4,05 (2H, t,  $J=6,7$ ), 6,34 (1H, s), 7,12-7,21 (4H, m), 7,34 (2H, t,  $J=7,7$ ), 8,69 (1H, s);

$\delta_C$  (75,5 MHz;  $CDCl_3$ ) 13,8, 19,2, 30,7, 42,0, 59,2, 67,8, 68,6, 70,4, 106,5,  
107,7, 110,6, 125,8, 125,9, 129,9, 147,0, 148,6, 153,0, 153,8, 160,4;

$\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$  1616, 1572, 1543;  $m/z$  382 (M+H)<sup>+</sup>; (Funnet: C, 69,39; H, 7,38; N, 10,86.  $C_{22}H_{27}N_3O_3$  krever C, 69,27; H, 7,14; N, 11,02%).  
30

## Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge formel 9



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvori  $R^6$  er  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl eller  $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$ ;

$R^7$  er  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl eller ( $C_1$ - $C_6$  alkyl)( $C_6$ - $C_{10}$  aryl), hvori foregående  $R^7$ -grupper er eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, ( $C_1$ - $C_6$  alkyl)sulfonyl,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkoksy,  $C_6$ - $C_{10}$  aryloksy og  $C_6$ - $C_{10}$  arylsulfonyl;

hver m er uavhengig et tall fra 1 til 6, og n er et tall fra 0 til 3;

$R^8$ ,  $R^9$  og  $R^{10}$  er hver uavhengig valgt fra H,  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl, halogen, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido,  $-OR^{11}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{12}C(O)OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-NR^{12}SO_2R^{14}$ ,  $-SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-S(O)_j(CH_2)_q(C_6-C_{10}$  aryl),  $-S(O)_j(C_1-C_6$  alkyl), hvori j er et tall fra 0 til 2,  $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$  aryl),  $-O(CH_2)_q(C_6-C_{10}$  aryl),  $-NR^{12}(CH_2)_q(C_6-C_{10}$  aryl) og  $-(CH_2)_q$ (4-10 leddet heterocyklisk gruppe), hvori q er et tall fra 0 til 4; nevnte alkylgruppe inneholder eventuelt 1 eller 2 heterogrupper valgt fra O,  $-S(O)_j$ , hvori j er et tall fra 0 til 2, og  $-N(R^{12})$ - med den forutsetningen at to O-atomer, to S-atomer eller et O og S-atom ikke er direkte koblet til hverandre; nevnte aryl og heterocykliske grupper er eventuelt fusjonert til en  $C_6$ - $C_{10}$  arylgruppe, en  $C_5$ - $C_8$  mettett cyklisk gruppe, eller en 4-10 leddet heterocyklisk gruppe; og nevnte alkyl, aryl og heterocykliske grupper er eventuelt substituert med 1 til 5 substituenten uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido,  $-NR^{12}SO_2R^{14}$ ,  $-SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-NR^{12}C(O)OR^{14}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,

25

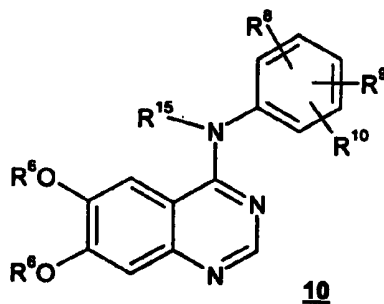
-OR<sup>11</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl) og -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(4-10 leddet heterocyklisk gruppe), hvori q er et tall varierende fra 0 til 4;

hver R<sup>11</sup> er uavhengig valgt fra H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl) og -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(4-10 leddet heterocyklisk gruppe), hvori q er et tall varierende fra 0 til 4; nevnte alkylgruppe innbefatter eventuelt 1 eller 2 heterogrupper valgt fra O, -S(O)<sub>j</sub>, hvori j er et tall fra 0 til 2, og -N(R<sup>12</sup>)- med den forutsetningen at to O-atomer, to S-atomer eller et O og S-atom ikke er koblet direkte til hverandre; nevnte aryl og heterocykliske R<sup>11</sup>-grupper er eventuelt fusjoner til en C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arylgruppe, en C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-mettet cyklisk gruppe eller en 4-10 leddet heterocyklisk gruppe; og foregående R<sup>11</sup>-substituent, unntatt H, er eventuelt substituert med 1 til 5 substituent uavhengig valgt fra halogen, cyano, nitro, trifluormetyl, difluormetoksy, trifluormetoksy, azido, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, hydroksy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl og C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksy;

hver R<sup>12</sup> og R<sup>13</sup> er uavhengig H eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; og

R<sup>14</sup> er valgt fra substituentene angitt i definisjonen til R<sup>11</sup> med unntagelse av H;

R<sup>15</sup> er H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl eller (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl), hvori q er et tall fra 0 til 4, karakterisert ved at den omfatter behandling av en forbindelse ifølge formel 10



20

hvori R<sup>15</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> er som definert ovenfor;

med en primær eller sekundær alkohol ifølge formel R<sup>7</sup>-OH, hvori R<sup>7</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl eller (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl), og foregående R<sup>7</sup>-grupper er eventuelt substituert med 1 til 3 substituent uavhengig valgt fra halogen, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)sulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryloksy og C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arylsulfonyl;

25

i nærvær av et alkali-metall eller alkalisk metallhydroksid.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte alkali-metall eller alkalisk metall-  
hydroksid er valgt fra natriumhydroksid, litiumhydroksid, cesiumhydroksid,  
kalsiumhydroksid, magnesiumhydroksid eller kaliumhydroksid.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2,

10 k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte alkali-metall eller alkalisk metallhydroksid er  
natriumhydroksid, og nevnte alkohol ifølge formel  $R^7-OH$ , er en primær alkohol.