



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1550/87	(51) Int.Cl.5	C 07 D 239/88
(22) Indleveringsdag: 26 mar 1987		C 07 D 239/95
(41) Alm. tilgængelig: 28 sep 1987		C 07 D 401/12
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 21 jun 1993		C 07 D 409/12
(86) International ansøgning nr.: -		C 07 D 417/12
(30) Prioritet: 27 mar 1986 GB 8607683		/(C 07 D 401/12,
		C 07 D 213:00,
		C 07 D 239:00)
(73) Patenthaver: *Imperial Chemical Industries PLC; Thames House North; Millbank; London		(C 07 D 409/12,
SW1P 4QG, GB, *National Research Development Corporation; 101 Newington Causeway;		C 07 D 239:00,
London SE1 6BU, GB		C 07 D 333:00)
		(C 07 D 417/12,
		C 07 D 239:00,
		C 07 D 277:00)
(72) Opfinder: Leslie Richard *Hughes; GB		

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

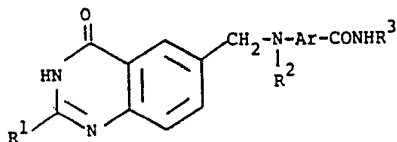
(54) 4-oxo-6-aminomethyl-quinazolinderivater, fremgangsmåde til fremstilling heraf, farmaceutisk middel omfattende dem og anvendelse af dem til fremstilling af lægemidler til behandling af tumorer

(56) Fremdragne publikationer

1550-87

(57) Sammendrag:

Quinazolin med formlen



hvor R^1 er alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, aryl, aryloxy, arylalkyl, halogen, hydroxy, mercapto, pyridylthio, pyrimidinylthio eller substitueret alkyl eller alkoxy,

hvor R^2 er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, substitueret alkyl eller alkanoyl,

hvor Ar er phenylen, naphthylen eller heterocyklen, der er unsubstitueret, eller som bærer en eller flere substituentter,

og hvor R^3 er således, at R^3-NH_2 er en aminosyre, eller et farmaceutisk acceptabelt salt eller en ester deraf.

Forbindelserne har antitumorvirkning.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 4-oxo-6-aminomethyl-quinazolinderivater, en fremgangsmåde til fremstilling heraf, et farmaceutisk middel omfattende dem og anvendelse af dem til fremstilling af lægemidler til behandling af tumorer.

5

En gruppe antitumormidler omfatter antimetabolitterne, som er antagonistiser af folinsyre, såsom aminopterin og methotrexat. En nyere forbindelse af denne type, der har vist sig lovende ved kliniske forsøg, er kendt som CB3717 (N-(p-(N-((2-amino-4-hydroxy-6-quinazoliny)-methyl)-prop-2-ynylamino)-benzoyl)-L-glutaminsyre) og er beskrevet i og er genstand for britisk patent nr. 2.065.653B. Trods dens løfter udviser CB3717 imidlertid symptomer på toksicitet hos mennesker, især over for leveren og nyren.

10
15

Forbindelser af denne type antages at virke som antitumormidler ved at hæmme enzymet thymidylatsyntetase. Deres antitumorvirkning kan bedømmes in vitro ved at bestemme deres hæmmende virkning på det enzym og i cellekulturer ved deres hæmmende virkning på cellelinien L1210.

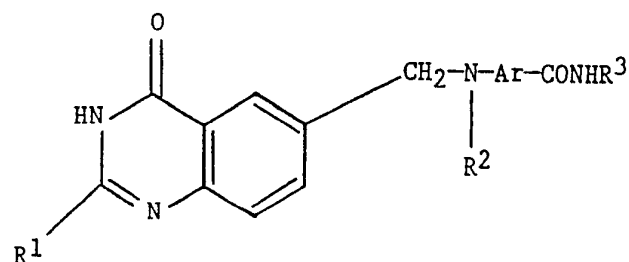
20

Det har nu vist sig, at visse quinazolinderivater er betydeligt mere aktive end CB3717 og endvidere er mere vandopløselige end den forbindelse, og kan være klinisk betydningsfulde ved lettere at udskilles gennem nyren og derved nedsætte eventuelle symptomer på toksicitet.

25

Ifølge opfindelsen angives et 4-oxo-6-aminomethyl-quinazolin-derivat, som er ejendommeligt ved den almene formel

30



35

hvor R^1 er alkyl, alkoxy eller alkylthio, hver med op til 4 carbonatomer; phenyl eller phenoxy; halogen, hydroxy, mercapto eller pyrimidinylthio; alkyl med op til 3 carbonatomer, som bærer én substituent valgt blandt hydroxy, amino, pyrimidinylthio, alkoxy og alkanoylamino, hver med op til 4 carbonatomer, eller som bærer 1, 2 eller 3 fluorsubstituentter; eller alkoxy med op til 3 carbonatomer, som bærer én substituent valgt blandt hydroxy og alkoxy med op til 4 carbonatomer;

hvor R^2 er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, fluoralkyl, cyanoalkyl, aminoalkyl, alkanoylalkyl, carboxyalkyl eller carbamoylalkyl, hver med op til 5 carbonatomer;

hvor Ar er 1,4-phenylen, der er usubstitueret, eller som bærer én substituent valgt blandt nitro, hydroxy og amino og alkyl, alkoxy, fluoralkyl og alkanoylamino, hver med op til 4 carbonatomer, eller som bærer én eller flere halogensubstituentter, eller hvor Ar er thien-2,5-diyl, pyrid-2,5-diyl eller thiazol-2,5-diyl, som er usubstitueret, eller som bærer en halogensubstituent; og

hvor R^3 er således, at R^3-NH_2 er en aminosyre,

eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf eller en ester dannet med en alifatisk alkohol med op til 6 carbonatomer.

En egnet værdi for R^1 eller R^2 , når den er alkyl, eller for en alkylsubstituent i Ar er f.eks. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl eller tert.-butyl og for R^2 endvidere pentyl.

En egnet værdi for R^2 , når den er alkenyl, er f.eks. prop-2-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl eller 2-methylprop-2-enyl.

En egnet værdi for R^2 , når den er alkynyl, er f.eks. prop-2-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl eller pent-2-ynyl.

En egnet værdi for R^1 , når den er alkoxy, alkylthio, eller for en alkoxy substituent i Ar er f.eks. methoxy, ethoxy, isopropoxy, methylthio eller isopropylthio.

En egnet værdi for R¹, når den er halogen, er f.eks. fluor, chlor, brom eller jod.

En egnet værdi for R¹, når den er substitueret alkyl, er f.eks. fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 2-fluorethyl, 3-fluorpropyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, aminomethyl, 3-aminopropyl, pyrimidin-2-yl-thiomethyl, methoxymethyl, isopropoxymethyl, 3-methoxy-propylacetamidomethyl, 3-acetamidopropyl eller propionamidomethyl.

En egnet værdi for R¹, når den er substitueret alkoxy, er f.eks. 2-hydroxyethoxy, 4-hydroxybutoxy, 3-hydroxy-2-methylpropoxy, 2-methoxyethoxy, 3-methoxypropoxy eller 2-ethoxyethoxy.

En egnet værdi for R², når den er hydroxyalkyl eller alkoxyalkyl, er f.eks. 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 3-methoxypropyl eller 2-methoxypropyl.

En egnet værdi for R², når den er fluoralkyl, cyanoalkyl eller aminoalkyl, er f.eks. 2-fluorethyl, 3-fluorpropyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 3-cyanopropyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 3-amino-2-methylpropyl.

En egnet værdi for R², når den er alkanoylalkyl, carboxyalkyl eller carbamoylalkyl, er f.eks. acetyl, 2-acetyethyl, propionylmethyl, 2-propionylethyl, 3-acetylpropyl, 4-acetylbutyl, carboxymethyl, 2-carboxyethyl eller carbamoylmethyl.

En egnet halogen-, fluoraalkyl- eller alkanoylaminosubstituent i Ar er f.eks. fluor, chlor, brom, jod, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, acetamido, propionamido eller isopropionamido.

En egnet værdi for R³ er således, at R³-NH₂ er en naturligt forekommende aminosyre såsom L-asparaginsyre, L-glutaminsyre, L-alanin, L-phenylalanin, L-serin, glycin eller L-ornithin.

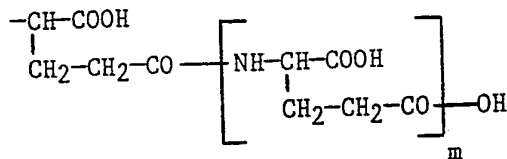
Alternativt kan R^3 være således, at R^3-NH_2 er L-2-aminosmørsyre eller en poly-L-glutaminsyre. R^3 kan derfor f.eks. have form-
len

5



eller

10



hvor m er et tal fra 1 til 10, eller formlen

15



20

Et egnet farmaceutisk acceptabelt salt af en quinazolin ifølge opfindelsen er f.eks. et syreadditionssalt med f.eks. uorganiske eller organiske syrer, f.eks. saltsyre, brombrintesyre, trifluor-
eddikesyre eller maleinsyre, eller et alkalimetal, f.eks. natrium-
jordalkalimetal eller ammonium, f.eks. tetra(2-hydroxyethyl)-
ammoniumsaltet.

25

En egnet farmaceutisk acceptabel ester af en quinazolin ifølge opfindelsen er f.eks. en methyl-, ethyl- eller tert.-butyl-
ester.

30

Det skal forstås, at når R^3 indeholder to carboxylsyre-ester, d.v.s. når den er afledt af f.eks. asparaginsyre eller glutaminsyre, kan et salt eller en ester være et monosyremonosalt eller -ester, eller det kan være et disalt eller -ester.

35

- En foretrukken quinazolin ifølge opfindelsen har ovennævnte formel, hvori R^1 er methyl, ethyl, methoxy, methylthio, phenyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, hydroxymethyl, aminomethyl, methoxymethyl eller acetamidomethyl, hvori R^2 er hydrogen, methyl, ethyl, propyl, prop-2-enyl, prop-2-ynyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-aminoethyl, hvori Ar er 1,4-phenylen, der er usubstitueret, eller som bærer én substituent valgt blandt chlor, methyl, methoxy eller trifluormethyl eller thien-2,5-diyl, som eventuelt bærer én chloresubstituent, og hvori R^3 er således, at R^3-NH_2 er L-alanin, L-glutaminsyre eller L-asparaginsyre.
- 15 En anden foretrukken quinazolin ifølge opfindelsen har den ovennævnte formel, hvori R^1 er methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, phenoxy, fluor, chlor, hydroxy, mercapto, pyrimidin-2-ylthio, pyrimidin-2-ylthiomethyl, 2-hydroxyethoxy eller 2-methoxyethoxy, hvori R^2 er hydrogen, methyl, ethyl, prop-2-ynyl, 3-hydroxypropyl, 3-methoxypropyl, 2-fluorethyl, cyanomethyl, acetonyl, carboxymethyl eller carbamoylmethyl, hvori Ar er 1,4-phenylen, der er usubstitueret, eller som bærer én substituent valgt blandt fluor, chlor, nitro, hydroxy, amino eller acetamido, eller Ar er thien-2,5-diyl, pyrid-2,5-diyl eller thiazol-2,5-diyl, som er usubstitueret, eller som bærer en fluor- eller chloresubstituent; og hvori R^3 er således, at R^3-NH_2 er L-glutaminsyre, glycin, L-phenylalanin, L-serin, L-ornithin eller L-asparaginsyre.
- 30 En særligt foretrukken quinazolin ifølge opfindelsen har den ovennævnte formel, hvori R^1 er methyl, ethyl, methoxy, fluormethyl eller hydroxymethyl, hvori R^2 er hydrogen, methyl, ethyl, propyl, prop-2-enyl, prop-2-ynyl eller 2-hydroxyethyl, hvori Ar er 1,4-phenylen eller thien-2,5-diyl, og hvori R^3 er således, at R^3-NH_2 er L-glutaminsyre.
- 35

En anden særligt foretrukken quinazolin ifølge opfindelsen har den ovennævnte formel, hvori R^1 er methyl, methoxy, fluormethyl

eller hydroxymethyl, hvori R^2 er hydrogen, methyl, ethyl, prop-2-ynyl, 3-hydroxypropyl, 2-fluorethyl eller acetyl, hvori Ar er 1,4-phenylen, thien-2,5-diyl, pyrid-2,5-diyl eller 2-fluor-1,4-phenylen, og hvori R^3 er således, at R^3-NH_2 er L-glutaminsyre.

Særligt foretrukne quinazoliner ifølge opfindelsen danner gruppen af forbindelser:

N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre,

N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzoyl-L-glutaminsyre,

N-p-[N-(2-ethyl-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre,

N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-o-fluorbenzoyl-L-glutaminsyre,

N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]-o-fluorbenzoyl-L-glutaminsyre,

N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]-o-fluorbenzoyl-L-glutaminsyre,

N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutaminsyre,

N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]-2-thenoyl)-L-glutaminsyre,

N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]picolinoyl)-L-glutaminsyre,

N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(2-fluorethyl) amino]benzoyl-L-glutaminsyre,

5 N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methoxy-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl) amino]benzoyl-L-glutaminsyre,

N-p-[N-(3,4-dihydro-2-hydroxymethyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl) amino]benzoyl-L-glutaminsyre,

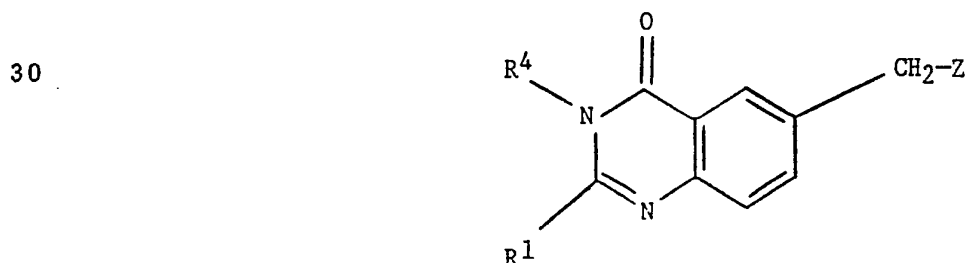
10 N-p-[N-(3,4-dihydro-2-hydroxymethyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]benzoyl-L-glutaminsyre,

15 N-p-[N-(2-fluormethyl-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl) amino]benzoyl-L-glutaminsyre og

N-p-[N-(2-fluormethyl-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]benzoyl-L-glutaminsyre.

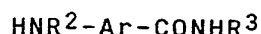
20 En quinazolin ifølge opfindelsen kan fremstilles på enhver kendt måde, der er anvendelig til fremstilling af kemisk beslægtede forbindelser. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 8 angivne.

25 En foretrukken fremgangsmåde (a) til fremstilling af en quinazolin ifølge opfindelsen er ejendommelig ved reaktion af en forbindelse med formlen



35 hvori R¹ har den ovenfor anførte betydning, forudsat at når R¹ er hydroxyalkyl, aminoalkyl eller hydroxyalkoxy, er hydroxy- og aminogrupperne beskyttet med sædvanlige beskyttende grup-

per, R^4 er hydrogen eller en beskyttende gruppe, og Z er en fortrængelig gruppe, med en forbindelse med formlen



5

hvor R^2 , Ar og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, forudsat at når R^2 er hydroxyalkyl, aminoalkyl eller carboxyalkyl, når der er en amino- eller hydroxygruppe i Ar, eller når der er en amino-, hydroxy- eller carboxygruppe i R^3 , er eventuel amino- eller carboxygruppe beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, og enhver hydroxygruppe kan være beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, eller alternativt behøver enhver hydroxygruppe ikke at være beskyttet, hvorefter en eventuel uønsket beskyttende gruppe i R^1 , R^2 , R^3 og Ar fjernes.

15

En egnet beskyttende gruppe for en hydroxygruppe er f.eks. en forestrende gruppe, f.eks. en acetyl- eller benzoylgruppe, der kan fjernes ved hydrolyse med en base, f.eks. natriumhydroxid, eller, forudsat at R^1 og R^2 ikke indeholder en alkenyl- eller alkynylgruppe, kan den beskyttende gruppe f.eks. være en α -aryllalkylgruppe, f.eks. en benzylgruppe, der kan fjernes ved hydrogenering over en katalysator, f.eks. palladium-på-trækul.

20

En egnet beskyttende gruppe for en mercaptogruppe er f.eks. en forestrende gruppe, f.eks. en acetylgruppe, der kan fjernes ved hydrolyse med en base, f.eks. natriumhydroxid.

25

En egnet beskyttende gruppe for en aminogruppe er f.eks. en alkoxy-carbonylgruppe, f.eks. en tert.-butyloxycarbonylgruppe, der kan fjernes ved behandling med en organisk syre, f.eks. trifluoreddikesyre, eller den kan f.eks. være en benzyloxy-carbonylgruppe, der kan fjernes ved behandling med en Lewis-syre, f.eks. bortris(trifluoracetat).

30

En egnet alternativ beskyttende gruppe for en primær aminogruppe er f.eks. en phthaloylgruppe, der kan fjernes ved behandling med en alkylamin, f.eks. dimethylaminopropylamin, eller med hydrazin.

35

En egnet beskyttende gruppe for en carboxygruppe kan være en forestrende gruppe, f.eks. en methyl- eller ethylgruppe, der

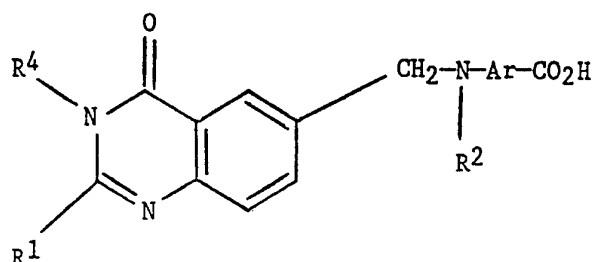
kan fjernes ved hydrolyse med en base, f.eks. natriumhydroxid, eller f.eks. en tert.-butylgruppe, der kan fjernes ved behandling med en organisk syre, f.eks. trifluoreddikesyre.

5 En egnet værdi for R^4 , når den er en beskyttende gruppe, er f.eks. en pivaloyloxymethylgruppe, der kan fjernes ved hydrolyse med en base, f.eks. natriumhydroxid.

10 Z kan være f.eks. en halogen- eller sulfonyloxygruppe, f.eks. en chlor-, brom-, methansulfonyloxy- eller toluen-p-sulfonyloxygruppe.

Den beskyttende gruppe for de forskellige carboxygrupper i R^3 kan være forestrende grupper af en sådan karakter, at de muliggør, at produktet efter fjernelse af den eventuelle beskyttende gruppe R^4 og eventuelle uønskede beskyttende grupper i R^1 , R^2 , R^3 eller Ar falder inden for definitionen af en quinazolin ifølge opfindelsen. I et sådant tilfælde kan de carboxy-beskyttende grupper i R^3 fjernes, eller de kan beholdes. 15
20 Alternativt kan der anvendes en anden beskyttende gruppe, som fjernes.

En anden foretrukken fremgangsmåde (b) til fremstilling af en quinazolin ifølge opfindelsen er ejendommelig ved reaktion af en syre med formlen 25

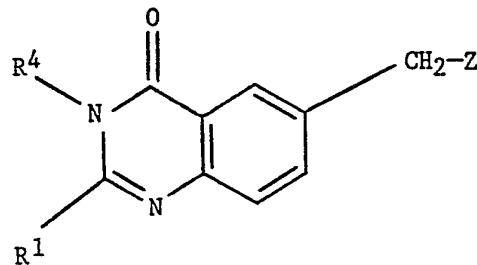


35 eller et reaktionsdygtigt derivat deraf med en forbindelse med formlen R^3-NH_2 , hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og Ar har de ovenfor anførte betydninger, og en eventuel mercapto-, amino- og carboxygruppe i R^1 , R^2 , R^3 og Ar er beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, som ovenfor anført, og en eventuel hydroxygruppe i R^1 , R^2 , R^3 og Ar kan være beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, som ovenfor anført, eller alternativt

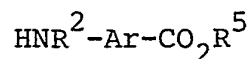
behøver enhver hydroxygruppe ikke at være beskyttet, hvorefter de beskyttende grupper fjernes på sædvanlig måde.

Et egnet reaktionsdygtigt derivat af en syre med den ovenfor anførte formel kan f.eks. være et acylhalogenid, f.eks. et acylchlorid dannet ved reaktion af syren og et uorganisk syrechlorid, f.eks. thionylchlorid, et blandet anhydrid, f.eks. et anhydrid dannet ved reaktionen af syren og et chlorformiat såsom isobutylchlorformiat, et acylazid, f.eks. et azid dannet ved reaktion af syren og et azid såsom diphenylphosphorylazid, eller produktet af reaktionen af syren og et carbodiimid, f.eks. dicyklohexylcarbodiimid.

Carboxylsyren anvendt som udgangsmateriale kan fås ved reaktion af en forbindelse med formlen



hvor R^1 , R^4 og Z har de ovenfor anførte betydninger, med en forbindelse med formlen



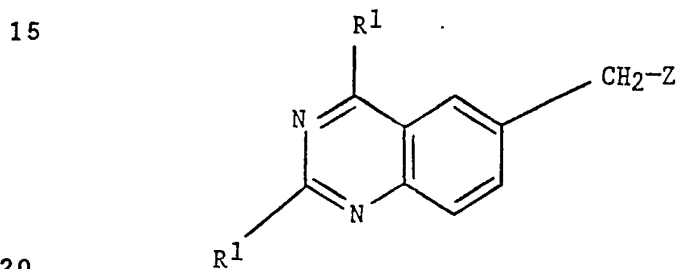
hvor R^2 og Ar har de ovenfor anførte betydninger, og R^5 er en beskyttende gruppe, der kan fjernes til dannelselse af en carboxylsyre.

R^5 kan f.eks. være en methyl- eller ethylgruppe, der kan fjernes ved hydrolyse med en base, f.eks. natriumhydroxid, eller R^5

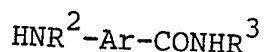
kan f.eks. være en tert.-butylgruppe, der kan fjernes ved spaltning med en organisk syre, f.eks. trifluoreddikesyre.

Den beskyttende gruppe for carboxygruppen i R^5 kan være f.eks. en forestrende gruppe, der kan fjernes, medens den beskyttende gruppe for en eventuel mercapto-, amino-, carboxy- og hydroxygruppe i R^1 , R^2 og Ar bevares.

En anden foretrukken fremgangsmåde (c) til fremstilling af en quinazolin ifølge opfindelsen, hvori R^1 er alkoxy, phenoxy eller alkoxy med op til 3 carbonatomer, som bærer én substituent valgt blandt hydroxy og alkoxy med op til 4 carbonatomer, er ejendommelig ved reaktion af en forbindelse med formlen



25 hvori R^1 har den sidstnævnte ovenfor anførte betydning, forudsat at når der er en hydroxysubstituent i R^1 , er den beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, som ovenfor anført, og Z er en fortrængelig gruppe, med en forbindelse med formlen



30 hvori R^2 , R^3 og Ar har de ovenfor anførte betydninger, forudsat at når R^2 er hydroxyalkyl, aminoalkyl eller carboxyalkyl, når der er en amino- eller hydroxygruppe i Ar, og når der er en amino-, hydroxy- eller carboxygruppe i R^3 , er enhver amino- og carboxygruppe beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, som ovenfor anført, og en eventuel hydroxygruppe kan være beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, som ovenfor anført, eller alternativt behøver enhver hydroxygruppe ikke at
35 være beskyttet, hvorefter de beskyttende grupper fjernes på

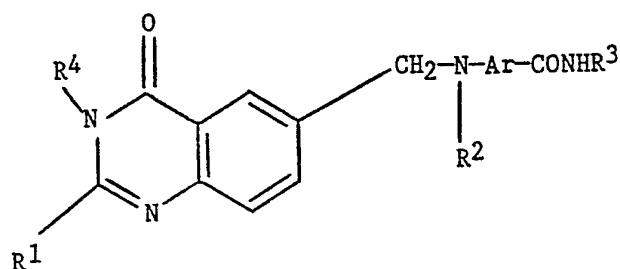
12

grupper fjernes på sædvanlig måde, som ovenfor anført, og R¹-gruppen, der befinder sig i 4-stillingen i quinazolinringen, fjernes ved hydrolyse med en base, f.eks. natriumhydroxid, til dannelse af en quinazolin ifølge opfindelsen.

5

En anden foretrukken fremgangsmåde (d) til fremstilling af en quinazolin ifølge opfindelsen, hvori R¹ er mercapto, alkylthio, pyrimidinylthio eller pyrimidinylthioalkyl, er ejendommelig ved reaktion af en quinazolin med formlen

10



15

hvori R¹ er halogen eller halogenalkyl, og R², R³, R⁴ og Ar har de ovenfor anførte betydninger, forudsat at når R² er hydroxyalkyl, aminoalkyl eller carboxyalkyl, når der er en amino- eller hydroxygruppe i Ar, eller når der er en amino-, hydroxy- eller carboxygruppe i R³, kan enhver amino-, carboxy- og hydroxygruppe være beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, som ovenfor anført, eller alternativt behøver enhver amino-, carboxy- og hydroxygruppe ikke at være beskyttet, med thiourinstof til dannelse af en forbindelse, hvori R¹ er mercapto, eller med en alkyl- eller pyrimidinylthiol til dannelse af en forbindelse, hvori R¹ er alkylthio, pyrimidinylthio, alkylthioalkyl eller pyrimidinylthioalkyl, hvorefter de beskyttende grupper fjernes på sædvanlig måde, som ovenfor anført.

20

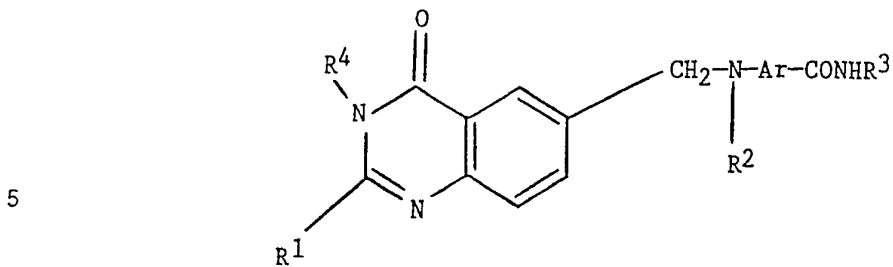
25

30

En anden foretrukken fremgangsmåde (e) til fremstilling af en quinazolin ifølge opfindelsen, hvori R¹ er alkylthio, er ejendommelig ved reaktion af en quinazolin med formlen

35

13



10
15
20

hvor R^1 er mercapto, og R^2 , R^3 og R^4 og Ar har de ovenfor anførte betydninger, forudsat at når R^2 er hydroxyalkyl, aminoalkyl eller carboxyalkyl, når der er en amino- eller hydroxygruppe i Ar, eller når der er en amino-, hydroxy- eller carboxygruppe i R^3 , kan enhver amino-, carboxy- og hydroxygruppe være beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, som ovenfor anført, eller alternativt behøver enhver amino-, carboxyl- og hydroxygruppe ikke at være beskyttet, med en base, f.eks. ammoniumhydroxid, og det fremkomne thiolatsalt alkyleres med et alkylhalogenid, f.eks. methyljodid, til dannelse af en forbindelse, hvor R^1 er alkylthio, f.eks. methylthio, hvorefter de eventuelle beskyttende grupper fjernes på sædvanlig måde, som ovenfor anført.

25
30

Som ovenfor anført har en quinazolin ifølge opfindelsen anti-tumorstyrkende og kan selv være aktiv som sådan, eller den kan være et pro-lægemiddel, der omdannes in vivo til en aktiv forbindelse. Foretrukne quinazoliner ifølge opfindelsen er 50 - 500 gange mere aktive end CB3717 til hæmning af væksten af L1210-cellelinien. L1210 er en museleukæmicellelinie, der kan dyrkes i vævskultur (britisk patent nr. 2.065.653B). Virkningen af forbindelserne ifølge opfindelsen til hæmning af væksten af henholdsvis museleukæmicellelinie L1210 og brystcancer-cellelinie MCF-7 og til sammenligning hermed af forbindelsen CB3717 (DK-patentansøgning nr. 80/5400) og forbindelsen CB3804 (DK-patentansøgning nr. 86/2557) fremgår af efterfølgende eksempel 32.

35

Opfindelsen angår således også et farmaceutisk middel, som er ejendommeligt ved, at det indeholder et quinazolinderivat ifølge opfindelsen eller et farmaceutisk acceptabelt salt der-

af eller en ester dannet med en alifatisk alkohol med op til 6 carbonatomer sammen med et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærerstof.

5 Quinazolinen ifølge opfindelsen kan administreres til et varmblodet dyr, herunder et menneske, i form af et farmaceutisk middel, der omfatter quinazolinen sammen med et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærerstof.

10 Midlet kan være i en form egnet til oral administration som en tablet eller kapsel eller, især til parenteral injektion, som en steril opløsning, suspension eller emulsion, eller til topisk administration som en salve eller creme, eller til rektal administration som et suppositorium.

15 Midlet kan foruden quinazolinen ifølge opfindelsen indeholde et eller flere andre antitumorstoffer valgt blandt f.eks. mitotiske inhibitorer, f.eks. vinblastin, alkyleringsmidler, f.eks. cis-platin, carboplatin og cyklophosphamid, andre anti-
20 metaboliter, f.eks. 5-fluoruracil, cytosinarabinosid og hydroxyurinstof, interkalerende antibiotika, f.eks. adriamycin og bleomycin, enzymer, f.eks. asparaginase, topoisomerase-inhibitorer, f.eks. etoposid, og modificeringsmidler for biologisk reaktion, f.eks. interferon.

25 Quinazolinen vil normalt blive administreret til et varmblodet dyr i en dosis i intervallet 50 - 5000 mg pr. m² legemsareal af dyret.

30 Opfindelsen illustreres af følgende eksempler.

Strukturerne af alle forbindelserne ifølge opfindelsen blev bekræftet ved protonmagnetisk resonans- og massespektroskopi og
35 ved elementær analyse. Protonmagnetiske resonansspektre blev bestemt ved anvendelse af et Jeol FX 90Q eller et Bruker AM200

- spektrometer, der arbejder med en feltstyrke på 200 MHz. Kemi-
ske forskydninger angives i dele pr. million neden for tetra-
methylsilan som indre standard (δ skala), og topmultipliciteter
angives således: s: singlet, d: dublet, d af d'er: dublet af
5 dubletter, t: triplet, m: multiplet. Hurtigt atombombardement
(FAB)-massespektraldata fremkom ved anvendelse af et VG analy-
tisk MS9 spektrometer og xenongas, og alt efter omstændigheder-
ne blev der opsamlet enten positive iondata eller negative ion-
data.
- 10 Søjlekromatografi blev udført ved anvendelse af Merck Art 9385
silicagel.

EKSEMPEL 1.

- En blanding af 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methyl-3-pivaloyloxy-
methylquinazolin-4-on (0,3 g), diethyl-N-(p-prop-2-ynylamino-
15 benzoyl)-L-glutamat (britisk patent nr. 2.065.653B, 0,295 g),
calciumcarbonat (0,491 g) og dimethylformamid (10 ml) blev om-
rørt ved 50°C i 18 timer, afkølet og filtreret gennem et filter-
hjælpemiddel. Filtratet blev inddampet til tørhed, og den
tilbageblevne olie blev rensat ved kromatografi på en silicagel-
20 søjle (Merck 9385) under anvendelse af en 3:1 v/v-blanding af
methylenchlorid og ethylacetat som eluent.

- En blanding af produktet (0,306 g), ethanol (5 ml) og vandig
N natriumhydroxidopløsning (1,42 ml) blev omrørt ved laboratorie-
temperatur i 18 timer, syrnet med eddikesyre, og der blev til-
25 sat vandig 2N-saltsyre (0,5 ml). Blandingen blev centrifugeret,
og den faste rest blev vasket tre gange hver med vand og diethyl-
ether (10 ml hver gang) og tørret. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-
dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)-
amino]benzoyl-L-glutaminsyre (70 mg). Smeltepunkt (pulver til

glas) 165°C.

NMR-spektrum (CD₃SOCD₃): 2,0 (m, 2H, CH₂), 2,35 (bred t, 2H, CH₂CO₂H), 2,35 (s, 3H, CH₃), 3,15 (t, 1H, C≡CH, J=2 Hz), 4,3 (m, 3H, NHCH og CH₂C≡CH), 4,8 (s, 2H, CH₂N), 6,83 (d, 2H, aromatisk, J=9 Hz), 7,52 (d, 1H, 8-H, J=9 Hz), 7,68 (d af d'er, 1H, 7-H, J=2 og 9 Hz), 7,75 (d, 2H, aromatisk, J=9 Hz), 7,97 (d, 1H, 5-H, J=2 Hz), 8,18 (d, 1H, NH, J=8 Hz), 12,15 (bred s, 1H, NH).

Massespektrum: (positiv ion FAB) m/e 477 (P+1).

10 Elementær analyse: Fundet C 58,9, H 5,1, N 10,9%.

C₂₅H₂₄N₄O₆·2H₂O kræver: C 58,6, H 5,5, N 10,9%.

Den som udgangsmateriale anvendte quinazolinon blev fremstillet som følger:

15 Natriumhydrid (1,08 g) blev sat til en omrørt suspension af 3,4-dihydro-2,6-dimethylquinazolin-4-on (J.Indian Chem.Soc. 1962, 39, 369, 3,0 g) i dimethylformamid (50 ml), og blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i en time. En opløsning af chlormethylpivalat (3,36 g) i dimethylformamid (10 ml) blev tilsat, og blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 20 18 timer og derpå hældt i mættet vandig natriumchloridopløsning (200 ml). Blandingens blev ekstraheret fire gange med diethyl-ether (50 ml hver gang), og de forenede ekstrakter blev tørret og inddampet til tørhed. Remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 9:1 v/v-blanding 25 af methylenchlorid og ethylacetat som eluent. Produktet blev krystalliseret af petroleumsether (kogepunkt 60 - 80°C), og derved fremkom 3,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-pivaloyloxymethyl-quinazolin-4-on (0,92 g). Smeltepunkt 98 - 100°C.

En blanding af ovennævnte forbindelse (0,92 g), N-bromravsyreimid (0,624 g), benzoylperoxid (0,025 g) og tetraklorkulstof (50 ml) blev opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer, afkølet og hældt gennem en søjle af florisil (25 g). Søjlen blev elueret med tetrachlorkulstof, og eluatet blev inddampet til tørhed. Derved fremkom som fast rest 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methyl-3-pivaloyloxymethyl-quinazolin-4-on (1,16 g). Smeltepunkt 144 - 145°C.

EKSEMPEL 2.

10 Fremgangsmåden beskrevet i eksempel 1 blev gentaget under anvendelse af diethyl-N-(p-ethylaminobenzoyl)-L-glutamat (British Journal of Cancer 1979, 40, 318) som udgangsmateriale i stedet for prop-2-ynylaminoforbindelsen. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]-
15 benzoyl-L-glutaminsyre. Smeltepunkt 221 - 225°C.

Fremgangsmåden beskrevet i eksempel 1 blev også gentaget under anvendelse af 6-brommethyl-3,4-dihydro-3-pivaloyloxymethyl-2-trifluormethylquinazolin-4-on som udgangsmateriale i stedet for 6-brommethyl-2-methylquinazolin-4-on. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-4-oxo-2-trifluormethyl-quinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre. Smeltepunkt 110 -
20 115°C.

3,4-dihydro-6-methyl-2-trifluormethylquinazolin-4-onen, der blev anvendt som udgangsmateriale, blev fremstillet ved reaktion af trifluoracetamid og 2-amino-5-methylbenzoesyre under anvendelse af den metode, der er anført i "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", bind 24, side 74.

EKSEMPEL 3.

En blanding af 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on (5,1 g), diethyl-N-(p-methylaminobenzoyl)-L-glutamat (Journal of Heterocyclic Chemistry 1975, 12, 1283, 6,7 g), 2,6-lutidin (7 ml) og tør dimethylformamid (40 ml) blev omrørt ved 80°C under en argonatmosfære i 18 timer. Blandingen blev afkølet, hældt i vand (300 ml) og ekstraheret med ethylacetat (4 x 150 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med vand (2 x 200 ml), med mættet vandig natriumchloridopløsning (2 x 100 ml), tørret over magnesiumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af ethylacetat som eluent.

En blanding af produktet (4,1 g), ethanol (25 ml) og vandig N natriumhydroxidopløsning (24,3 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur under en atmosfære af argon i 3 timer. Blandingen blev inddampet til tørhed, remanensen blev opløst i afioniseret vand, og opløsningen blev syrnede til pH 2 ved tilsætning af 2N saltsyre. Blandingen blev centrifugeret, og den faste rest blev vasket tre gange med vand, diethylether og acetone (20 ml hver gang) og tørret. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzoyl-L-glutaminsyre (indeholdende 0,75 ækvivalenter vand, 3 g). Smeltepunkt 254 - 257°C (dekomponerer).

NMR-spektrum (CD₃SOCD₃): 2,0 (m, 2H, CH₂), 2,35 (bred t, 2H, CH₂CO₂H), 2,35 (s, 3H, CH₃), 3,12 (s, 3H, CH₃N), 4,38 (m, 1H, NHCH), 4,78 (s, 2H, CH₂N), 6,77 (d, 2H, aromatisk, J=9 Hz), 7,53 (d, 1H, 8-H, J=9 Hz), 7,62 (d af d'er, 1H, 7-H, J=2 og 9 Hz), 7,73 (d, 2H, aromatisk, J=9 Hz), 7,88 (d, 1H, 5-H, J=2 Hz), 8,15 (d, 1H, NH, J=8 Hz), 12,2 (s, 1H, NH).

Massespektrum: (positiv ion FAB) m/e 453 (P+1).

Elementær analyse: Fundet: C 59,1, H 5,2, N 11,9%.

$C_{23}H_{24}N_4O_6 \cdot 0,75 H_2O$ kræver: C 59,3, H 5,5, N 12,0%.

5 Den som udgangsmateriale anvendte quinazolinon blev fremstillet som følger:

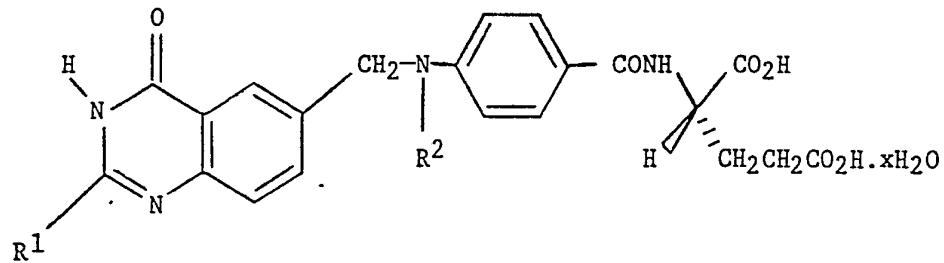
10 En blanding af 3,4-dihydro-2,6-dimethylquinazolin-4-on (20 g), N-bromravsyreimid (21,3 g), benzoylperoxid (100 mg) og chloroform (600 ml) blev opvarmet til 50°C i 6 timer, hvorunder blandingen blev belyst med lys fra en 250 Watt pære. Blandingen blev afkølet. Det udfældede produkt blev fraskilt ved filtrering af blandingen, vasket med chloroform (2 x 50 ml) og tørret. Derved fremkom 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on. Smeltepunkt over 330°C.

EKSEMPEL 4.

15 Fremgangsmåden beskrevet i eksempel 3 blev gentaget under anvendelse af den ønskede 6-brommethyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on og det ønskede diethyl-p-aminobenzoyl-L-glutamat som udgangsmaterialer. Derved fremkom de forbindelser, der er beskrevet i følgende tabel, hvis strukturer blev bekræftet ved protonmagnetisk resonans- og massespektroskopi og ved elementær analyse.

20

TABEL I.



Eks. 4. Forbin- delse nr.	R ¹	(Note)	R ²	Smp.	x
1	methyl	(1)	H	197-201°C	1
2	methyl	(1)	prop-2-enyl	188°C (dek.)	1,5
3	methyl	(1)	3-hydroxypropyl	>300°C (dek.)	1,2
4	methyl	(1)	2-fluorethyl	207-210°C	1,2
5	methyl	(2)	2-hydroxyethyl	>300°C (dek.)	1,5
6	methyl	(2)	2-methoxyethyl	248°C (dek.)	1,0
7	methyl	(2)	3-methoxypropyl	260°C (dek.)	1,0
8	methyl	(2)	acetyl	155-157°C	1,0
9	ethyl	(3)	prop-2-ynyl	150-157°C	10,5
10	ethyl	(3)	H	156-166°C	2
11	isopropyl	(3)	prop-2-ynyl	148-150°C	2
12	phenyl	(4)	prop-2-ynyl	170°C	10,5
13	difluoromethyl	(4)	prop-2-ynyl	135-140°C	1
14	hydroxymethyl	(5)	prop-2-ynyl	137-143°C	2
15	hydroxymethyl	(5)	prop-2-enyl	150-160°C	1
16	hydroxymethyl	(5)	ethyl	140-150°C	1
17	hydroxymethyl	(5)	methyl	194-197°C	1
18	hydroxymethyl	(5)	2-hydroxyethyl	150-155°C	1
19	hydroxymethyl	(5)	2-fluorethyl	215-222°C	10,5
20	acetamidomethyl	(6)	prop-2-ynyl	229-240°C	11,5
21	chlor	(7)	prop-2-ynyl	156-160°C	13

Note (1): Det ønskede diethyl-p-aminobenzyl-L-glutamat blev fremstillet som beskrevet i litteraturen (Journal of Medicinal Chemistry 1985, 28, 1468, eller The European Journal of Cancer 1981, 17, 11).

5 Note (2): Det nødvendige diethylglutamat blev fremstillet ved reaktion af diethyl-p-aminobenzoyl-L-glutamat med alkyleringsmidlerne 2-acetoxyethylbromid, 2-methoxyethylbromid, 3-methoxypropylbromid og 1-bromacetone på analog måde som beskrevet i litteraturen (Journal of Medicinal Chemistry 1985, 28, 1468).

10 Note (3): De nødvendige quinazolinoner blev fremstillet ved anvendelse af metoden, der er beskrevet i "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", bind 24, side 74, med henholdsvis propionamid og isobutyramid i stedet for acetamid som udgangsmateriale.

15 Note (4): De nødvendige quinazolinoner blev fremstillet ved fremgangsmåden, der er beskrevet i litteraturen (J.Amer.Chem. Soc. 1946, 68, 1299, og britisk patent nr. 1.410.178).

Note (5): 2-acetoxymethyl-3,4-dihydro-6-methylquinazolin-4-on (Dissertationes Pharmaceuticae et Pharmacologicae 1968, 20, 29) og det ønskede diethyl-p-aminobenzoyl-L-glutamat blev anvendt i fremgangsmåden beskrevet i eksempel 3. Basisk hydrolyse spaltede glutamatesterne og acetoxygruppen.

20

Note (6): 2-chlormethyl-3,4-dihydro-6-methylquinazolin-4-on (Dissertationes Pharmaceuticae et Pharmacologicae 1968, 20, 29) blev behandlet med en mættet vandig opløsning af ammoniak ved laborietemperatur i 20 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet, og produktet blev acetyleret til dannelse af 2-acetamidomethyl-3,4-dihydro-6-methylquinazolin-4-on, der blev anvendt som udgangsmateriale i den rækkefølge, der er beskrevet i eksempel 3.

25

Note (7): 2-chlor-3,4-dihydro-6-methylquinazolin-4-on blev fremstillet som beskrevet i US-patent nr. 4.085.213.

EKSEMPEL 5.

5 En blanding af 6-brommethyl-2-fluormethyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on (0,62 g), di-tert.-butyl-N-(p-prop-2-ynylaminobenzoyl)-L-glutamat (1,2 g, fremstillet ved reaktion af di-tert.-butyl-N-p-aminobenzoyl-L-glutamat, der er kendt fra Journal of Medicinal Chemistry 1985, 28, 1468, med prop-2-ynylbromid under anvendelse af den fremgangsmåde, der er beskrevet i European Journal of
10 Cancer 1981, 17, 11), 2,6-lutidin (1,5 g) og tør dimethylformamid (20 ml) blev omrørt ved 60°C i 18 timer under en argonatmosfære. Blandingen blev afkølet, opløsningsmidlet blev afdampet, og den tilbageblevne olie blev rensat ved kromatografi på en florisil-søjle under anvendelse af en 2:1 v/v-blanding af methylenchlorid
15 og ethylacetat som eluent.

En blanding af produktet (0,6 g), trifluoreddikesyre (2 ml) og chloroform (6 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 4 timer. Blandingen blev hældt i diethylether (40 ml) og omrørt i 10 minutter. Det udfældede faste stof blev fraskilt ved fil-
20 trering af blandingen, og det faste stof blev vasket med ether (3 x 10 ml) og tørret. Derved fremkom N-p-[N-(2-fluormethyl-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]-benzoyl-L-glutaminsyre som et dihydrat, trifluoreddikesurt salt (0,3 g). Smeltepunkt 126 - 131°C.

NMR-spektrum (CD_3SOCD_3): 2,0 (m, 2H, CH_2), 2,3 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $J=6,5$ Hz), 3,18 (t, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 4,15 (m, 3H, NHCH og $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 4,8 (s, 2H, CH_2N), 5,27 (d, 2H, FCH_2 , $J=47$ Hz), 6,84 (d, 2H, aromatisk, $J=9$ Hz), 7,66 (d, 1H, 8-H, $J=9$ Hz), 7,75 (m, 3H, aromatisk og 7-H), 8,04 (d, 1H, 5-H, $J=2$ Hz), 8,21 (d, 1H, NH, $J=8$ Hz).

Massespektrum: (negativ ion FAB) m/e 493 (P-1).

Elementær analyse: Fundet: C 50,5, H 4,1, N 9,2%.

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_6, \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}, 2\text{H}_2\text{O}$
kræver: C 50,3, H 4,3, N 8,7%.

Den som udgangsmateriale anvendte quinazolinon blev fremstillet som følger:

En blanding af 2-amino-5-methylbenzoesyre (20 g) og fluoracetamid (40 g) blev opvarmet til 120°C i en time, til 140°C i 90 minutter og til 180°C i 90 minutter. Blandingen blev afkølet til stuetemperatur, og remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 1:1 v/v-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som eluent.

En blanding af det således fremkomne 2-fluormethyl-3,4-dihydro-6-methylquinazolin-4-on (2 g), N-bromravsyreimid (1,8 g), benzoylperoxid (10 mg) og chloroform (50 ml) blev opvarmet til tilbagesvaling i 4 timer, afkølet og inddampet. Produktet, 6-brommethyl-2-fluormethyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on, blev anvendt uden yderligere rensning.

Den ovenfor beskrevne fremgangsmåde blev gentaget under anvendelse af di-tert.-butyl-N-(p-ethylaminobenzoyl)-L-glutamat (fremstillet ved reaktion af di-tert.-butyl-N-p-aminobenzoyl-L-glutamat med ethyljodid under anvendelse af den fremgangsmåde,

der er beskrevet ovenfor i første afsnit af dette eksempel) i stedet for prop-2-ynylaminoforbindelsen. Derved fremkom N-p-[N-(2-fluormethyl-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]benzoyl-L-glutaminsyre som et hemi-trifluoreddikesurt salt. Smeltepunkt 162 - 167°C.

EKSEMPEL 6.

En blanding af 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on (fremstillet som beskrevet i eksempel 3 ovenfor, 0,38 g), diethyl-N-(2-fluor-4-methylaminobenzoyl)-L-glutamat (fremstillet ved reaktion af diethyl-N-(4-amino-2-fluorbenzoyl)-L-glutamat, kendt fra britisk patent nr. 2.175.903, med methyljodid under anvendelse af den fremgangsmåde, der er beskrevet i the European Journal of Cancer 1981, 17, 11, 0,7 g), pulveriseret calciumcarbonat (0,3 g) og tør dimethylformamid (2,7 ml) blev omrørt ved 100°C i 7 timer. Blandingen blev inddampet, og remanensen blev rensat ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 20:1 v/v-blanding af methylenchlorid og ethanol som eluent.

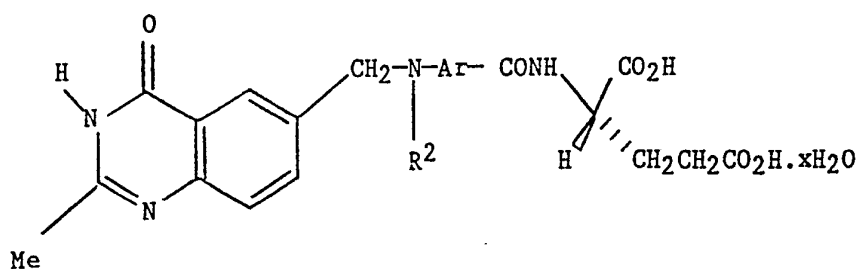
En blanding af produktet (0,54 g), ethanol (10 ml), vand (10 ml) og vandig N natriumhydroxidopløsning (6,2 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 7 timer. Blandingen blev koncentreret til et rumfang på ca. 5 ml, filtreret og syrnet til pH 3 ved tilsætning af 2N saltsyreopløsning. Det udfældede faste stof blev isoleret ved centrifugering, vasket med vand (4 x 30 ml) og tørret. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-o-fluorbenzoyl-L-glutaminsyremonohydrat (0,41 g). Smeltepunkt 224 - 226°C.

EKSEMPEL 7.

Den i eksempel 6 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget under anvendelse af det ønskede diethyl-L-glutamat som udgangsmateriale. Derved fremkom de forbindelser, der er beskrevet i følgende tabel, og hvis strukturer blev bekræftet ved protonmagnetisk resonans- og massespektroskopi og ved elementær analyse.

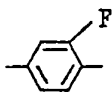
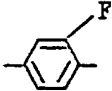
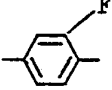
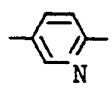
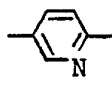
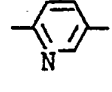
5

TABEL II.



Eks. nr.	Forbindelse	R ²	(Note)	Ar	x	Smp.
1		H	(1)		1	190-194°C
2	ethyl		(2)		0,75	214-217°C
3	prop-2-ynyl		(2)		1	228-230°C

(forts.)

Eks. 7. Forbindelse nr.	R ²	(Note)	Ar	x	Smp.
4	HOCH ₂ CH ₂	(2)		0	190-196°C
5	FCH ₂ CH ₂	(2)		0,7	220-225°C
6	H ₂ NCOCH ₂	(3)		1	170-185°C
7	prop-2-ynyl	(4)	thien-2,5-diy1	0,5	215-225°C
8	methyl	(5)	thien-2,5-diy1	1	180-184°C
9	ethyl	(5)	thien-2,5-diy1	0,75	162-167°C
10	n-propyl	(5)	thien-2,5-diy1	2	184-185°C
11	methyl	(6)		0,75	203-205°C
12	prop-2-ynyl	(7)		0,5	240-248°C
13	methyl	(8)		2,5	200-204°C

Note (1): Fremstillingen af diethyl-N-(4-amino-2-fluorbenzoyl)-L-glutamat er beskrevet i britisk patent nr. 2.175.903.

Note (2): Det ønskede diethylglutamat blev fremstillet ved reaktion af diethyl-N-(4-amino-2-fluorbenzoyl)-L-glutamat (britisk patent nr. 2.175.903) med ethyljodid, propargylbromid, 2-acetoxyethylbromid eller 2-fluorethylbromid under anvendelse af den fremgangsmåde, der er beskrevet i the Journal of Medicinal Chemistry 1985, 28, 1468.

Note (3): Diethyl-N-p-(N-cyanomethylamino)-o-fluorbenzoyl-L-glutamat blev fremstillet på den måde, der er anført i note (2) ovenfor, under anvendelse af chloracetonitril som alkyleringsmiddel. Under det sidste trin i fremgangsmåden beskrevet i eksempel 6 blev N-cyanomethylaminogruppen hydrolyseret til en N-carbamoylmethylaminogruppe.

Note (4): 2,6-lutidin blev anvendt i stedet for calciumcarbonat. Diethyl-N-[5-(prop-2-ynylamino)-2-thenoyl]-L-glutamat, der blev anvendt som udgangsmateriale, blev fremstillet som følger:

10 Pyridin (1,5 g) blev sat til en blanding af 5-nitro-2-thenoylchlorid (3 g) og diethyl-L-glutamat-hydrochlorid (4,2 g) i toluen (50 ml). Blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 72 timer, hældt i vand (200 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 100 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med
15 vand (2 x 500 ml) og med en mættet vandig natriumchloridopløsning (1 x 50 ml), tørret over magniumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed. Remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 9:1 v/v-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som eluent.

20 En blanding af produktet (3,4 g), ethanol (15 ml) og en vandig opløsning af natriumdithionit (6,2 g af dihydratsaltet i 30 ml vand) blev omrørt ved 50°C i en time, hældt i vand (100 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 50 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med en mættet vandig natriumchloridopløsning
25 (1 x 50 ml), tørret over magniumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed. Remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 7:3 v/v-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som eluent. Derved fremkom diethyl-5-amino-2-thenoyl-L-glutamat (1 g).

En blanding af produktet (1 g), propargylbromid (0,66 g af en 80% opløsning i toluen), 2,6-lutidin (0,5 g) og dimethylformamid (25 ml) blev omrørt ved 50°C i 24 timer, afkølet, hældt i vand (25 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 50 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med vand (2 x 25 ml) og med en mættet vandig natriumchloridopløsning (25 ml), tørret over magniumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed. Remanensen blev rensed ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 7:3 v/v-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som eluent. Derved fremkom diethyl-N-[5-(prop-2-ynylamino)-2-thenoyl]-L-glutamat (0,6 g).

Note (5): 2,6-lutidin blev anvendt i stedet for calciumcarbonat. Det ønskede diethyl-L-glutamat blev fremstillet ved anvendelse af diethyl-5-amino-2-thenoyl-L-glutamat som udgangsmateriale ved den fremgangsmåde, der er beskrevet i sidste afsnit af note (4) ovenfor, med undtagelse at der blev anvendt henholdsvis methyljodid, ethyljodid og n-propyljodid i stedet for propargylbromid.

Note (6): Diethyl-N-[5-(methylamino)picolinoyl]-L-glutamat, der blev anvendt som udgangsmateriale, blev fremstillet som følger: En blanding af methyl-5-(N-tert.-butoxycarbonyl-N-methylamino)picolinat (fremstillet ved anvendelse af den metode, der er beskrevet i the Journal of Medicinal Chemistry 1980, 23, 1405, med undtagelse af at der blev anvendt methyljodid i stedet for 3-trifluormethylbenzylchlorid, 1,13 g), vandig N natriumhydroxidopløsning (8,5 ml), vand (21 ml) og ethanol (15 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 16 timer. Blandingen blev koncentreret til et rumfang på 5 ml, syret til pH 4 med 2N saltsyreopløsning og ekstraheret med ethylacetat (2 x 40 ml). De forenede ekstrakter blev tørret over magniumsulfat, filtreret og inddampet til dannelse af 5-(N-tert.-butoxycarbonyl-N-methyl-

amino)picolinsyre (0,8 g).

En blanding af syren (0,74 g), oxalylchlorid (0,38 ml), methylenchlorid (8 ml) og dimethylformamid blev omrørt ved laboratorietemperatur i 45 minutter og inddampet til tørhed. En opløsning af remanensen i methylenchlorid (10 ml) blev sat til en blanding af diethyl-L-glutamat-hydrochlorid (0,77 g), 2,6-lutidin (0,65 ml) og methylenchlorid (10 ml). Blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 16 timer, vasket med N saltsyre, en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over magniumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed. Remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 10:1 v/v-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som eluent. Derved fremkom diethyl-N-[5-(N-tert.-butoxycarbonyl-N-methylamino)-picolinoyl]-L-glutamat (0,48 g).

En blanding af denne ester og trifluoreddikesyre (10 ml) blev omrørt ved 0°C i en time og inddampet til tørhed. Remanensen blev vasket med diethylether og tørret. Derved fremkom som en gummi diethyl-N-[5-(methylamino)picolinoyl]-L-glutamat (0,4 g), der blev anvendt uden yderligere rensning.

Note (7): Fremgangsmåden beskrevet i note (6) blev gentaget, med undtagelse af at methyl-5-[N-tert.-butoxycarbonyl-N-(prop-2-ynyl)amino]picolinat (fremstillet ved den metode, der er beskrevet i the Journal of Medicinal Chemistry 1980, 23, 1405, med undtagelse af at propargylbromid blev anvendt i stedet for 3-trifluormethylbenzylchlorid) blev anvendt i stedet for det tilsvarende methylaminopicolinat. Derved fremkom som en gummi diethyl-(5-[N-(prop-2-ynyl)amino]picolinoyl)-L-glutamat.

Note (8): Mononatriumsaltet af glutaminsyren blev fremstillet. Diethyl-N-[6-(methyldamino)nicotinoyl]-L-glutamat, der blev anvendt som udgangsmateriale, blev fremstillet som følger:

5 En blanding af 6-chlornicotinsyre (8,27 g), oxalylchlorid (5,63 ml), methylenchlorid (70 ml) og dimethylformamid (0,25 ml) blev omrørt ved laborietemperatur i 16 timer og inddampet til tørhed. En opløsning af remanensen i methylenchlorid (100 ml) blev sat til en blanding af diethyl-L-glutamat-hydrochlorid (13,6 g), triethylamin (22 ml) og methylenchlorid (100 ml).
10 Blandingen blev omrørt ved laborietemperatur i 16 timer, vasket med vand (100 ml), tørret over natriumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensat ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 4:1 v/v-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som eluent. Derved fremkom diethyl-N-(6-chlornicotinoyl)-L-glutamat (17 g) som en olie.
15

En blanding af dette produkt (0,53 g), N-benzyl-N-methylamin (0,49 ml) og N-methylpyrrolidin-2-on (2 ml) blev omrørt og opvarmet til 100°C i 16 timer under en argonatmosfære. Blandingen blev inddampet, og remanensen blev skilt mellem ethylacetat og
20 en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning. Det organiske lag blev tørret over natriumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensat ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 4:1 v/v-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som eluent. Derved fremkom diethyl-N-[6-(N-benzyl-N-
25 methylamino)nicotinoyl]-L-glutamat (0,57 g) som en olie.

En blanding af dette produkt (0,3 g), trifluoreddikesyre (1 ml), palladium-på-trækul som katalysator (10%, 0,05 g) og ethanol (2 ml) blev omrørt ved 60°C i 2 timer. Blandingen blev filtreret og filtratet inddampet. Remanensen blev skilt mellem ethylacetat og en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning. Det or-
30

ganiske lag blev tørret over natriumsulfat, filtreret og indampet. Derved fremkom diethyl-N-[6-(methylamino)nicotinoyl]-L-glutamat (0,22 g), der blev anvendt uden yderligere rensning.

EKSEMPEL 8.

- 5 Den i første afsnit af eksempel 3 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget, med undtagelse af at der blev anvendt 6-brommethyl-2,4-dimethoxyquinazolin i stedet for 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on.

- 10 En blanding af produktet (1,8 g), ethanol (20 ml), vandig N-natriumhydroxidopløsning (26,9 ml) og vand (20 ml) blev omrørt ved 60°C i 16 timer. Blandingen blev indampet på roterende fordamper til et rumfang på ca. 10 ml, filtreret og syret til pH 3 ved tilsætning af 2N saltsyre. Blandingen blev centrifugeret, og den faste rest blev vasket med vand (4 x 30 ml) og
- 15 tørret. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methoxy-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzoyl-L-glutaminsyre (indeholdende 2,5 ækvivalenter vand, 0,55 g). Smeltepunkt 240 - 245°C.

- 20 NMR-spektrum (CD₃SOCD₃): 2,0 (m, 2H, CH₂), 2,32 (t, 2H, CH₂CO₂H), 3,09 (s, 3H, CH₃N), 3,93 (s, 3H, CH₃O), 4,45 (m, 1H, NHCH), 4,75 (s, 2H, CH₂N), 6,77 (d, 2H, aromatisk, J=9 Hz), 7,44 (d, 1H, 8-H, J=9 Hz), 7,55 (d af d'er, 1H, 7-H, J=2 og 9 Hz), 7,74 (d, 2H, aromatisk, J=9 Hz), 7,84 (d, 1H, 5-H, J=2 Hz), 8,17 (d, 1H, NH, J=8 Hz).

Massespektrum: (negativ ion FAB) m/e 467 (P-1).

- 25 Elementær analyse: Fundet: C 53,8, H 4,8, N 10,7%.
C₂₃H₂₄N₄O₇·2,5 H₂O kræver: C 53,8, H 5,65, N 10,9%

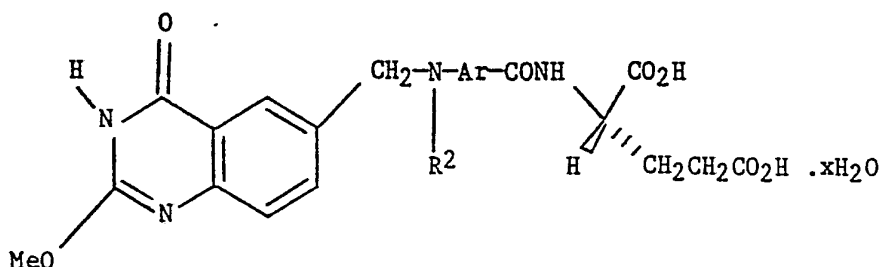
Brommethylquinazolinen, der blev anvendt som udgangsmateriale, blev fremstillet som følger:

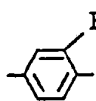
En blanding af 2,4-dimethoxy-6-methylquinazolin (8,2 g), N-brom-ravsyreimid (7,9 g), benzoylperoxid (0,19 g) og tetrachlor-
 5 kulstof (200 ml) blev opvarmet til tilbagesvaling i 2 timer. Den varme opløsning blev filtreret, og filtratet blev inddampet til dannelse af 6-brommethyl-2,4-dimethoxyquinazolin (11,7 g). Smeltepunkt 138 - 143°C.

EKSEMPEL 9.

10 Fremgangsmåden beskrevet i eksempel 8 blev gentaget, med undtagelse af at der blev anvendt det ønskede diethyl- eller di-tert.-butyl-L-glutamat i stedet for diethyl-N-(p-methylaminobenzoyl)-L-glutamat. Derved fremkom de forbindelser, der er beskrevet i
 15 følgende tabel, hvis strukturer blev bekræftet ved protonmagnetisk resonans- og massespektroskopi og ved elementær analyse.

TABEL III.



Eks. 9. Forbindelse nr.	R ²	(Note)	Ar	x	Smp.
1	H		1,4-phenylen	1	150-160°C
2	ethyl		1,4-phenylen	1	140-146°C
3	prop-2-ynyl		1,4-phenylen	1	155-165°C
4	prop-2-enyl		1,4-phenylen	1	130-134°C
5	2-hydroxyethyl		1,4-phenylen	1,25	150-175°C
6	3-hydroxypropyl		1,4-phenylen	1,5	145-155°C
7	2-fluorethyl		1,4-phenylen	1,25	141-145°C
8	carboxymethyl (1)		1,4-phenylen	2	165-185°C
9	2-aminoethyl (2)		1,4-phenylen	0,75	217-220°C
10	ethyl			0,5	140-145°C
11	ethyl		thien-2,5-diyll	1,25	132-135°C

Note (1): Diethyl-p-(carboethoxymethylamino)benzoyl-L-glutamat anvendt til fremstilling af denne forbindelse er blevet beskrevet i Journal of Medicinal Chemistry 1985, 28, 1468).

Note (2): Di-tert.-butyl-N-[p-(2-phthalimidoethyl)aminobenzoyl]-L-glutamat blev bragt til at reagere med 6-brommethyl-2,4-dimethoxyquinazolin under anvendelse af fremgangsmåden beskrevet i første afsnit af eksempel 3. En blanding af produktet (2,1 g), 3-dimethylaminopropylamin (2,12 ml), diisopropylethylamin (0,98 ml) og methanol (18 ml) blev opvarmet til tilbagesvaling i 11 timer og inddampet til tørhed. Remanensen blev rensed ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 20:1 v/v-blanding af methylenchlorid og methanol som eluent. Derved fremkom di-tert.-butyl-N-p-[N-(2-aminoethyl)-N-(2,4-dimethoxyquinazolin-6-ylmethyl)amino]benzoyl-L-glutamat (0,7 g). Denne diester blev hydrolyseret under anvendelse af

de betingelser, som er beskrevet i andet afsnit af eksempel 8 til dannelse af N-p-[N-(2-aminoethyl)-N-(3,4-dihydro-2-methoxy-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre.

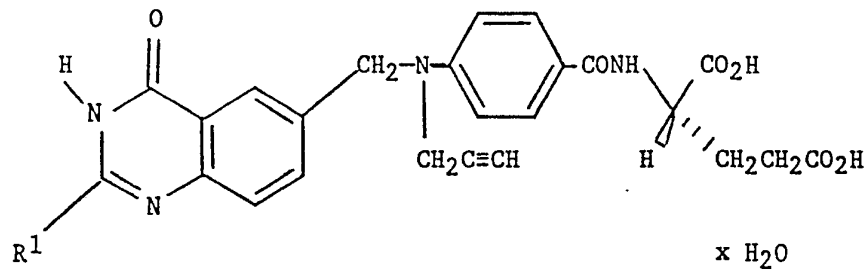
5 Den som udgangsmateriale anvendte di-tert.-butylester blev fremstillet som følger:

En blanding af di-tert.-butyl-N-(p-aminobenzoyl)-L-glutamat (Journal of Medicinal Chemistry 1985, 28, 1468, 5,1 g), N-(2-bromomethyl)phthalimid (20,4 g), 2,6-lutidin (9,4 ml) og N,N-dimethylacetamid (20 ml) blev opvarmet til 100°C i 18 timer under en argonatmosfære. Blandingen blev afkølet, hældt i vandig N svovlsyre (110 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 70 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med en mættet vandig natriumchloridopløsning (3 x 50 ml), tørret over magnesiumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensat ved 10 kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 10:1 v/v-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som eluent. 15 Derved fremkom di-tert.-butyl-N-[p-(2-phthalimidoethyl)aminobenzoyl]-L-glutamat (5,3 g). Smeltepunkt 157 - 158°C.

EKSEMPEL 10.

20 Den i eksempel 8 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget under anvendelse af diethyl-N-[p-(prop-2-ynyl)aminobenzoyl]-L-glutamat og den ønskede 2,4-dialkoxy- eller 2,4-diaryloxy-6-bromomethyl-quinazolin. Derved fremkom de forbindelser, der er beskrevet i følgende tabel, hvis strukturer blev bekræftet ved proton- 25 magnetisk resonans- og massespektroskopi og ved elementær analyse.

TABEL IV.



Eks. nr.	R ¹	(Note)	x	Sup.
1	ethoxy	(1)	2	134-136°C
2	2-methoxyethoxy	(2)	1	134-140°C
3	2-hydroxyethoxy	(3)	2	145-149°C
4	phenoxy	(4)	3	159-164°C

Note (1): Den som udgangsmateriale anvendte brommethylforbindelse blev fremstillet som følger:

En blanding af 2,4-dichlor-6-methylquinazolin (3 g) og en opløsning af natriumethoxid [fremstillet ved at sætte metallisk natrium (1,07 g) til ethanol (100 ml)] blev opvarmet til tilbagesvaling i 4 timer, afkølet, hældt i en mættet vandig natriumchloridopløsning (100 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 90 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med vand, tørret over magniumsulfat, filtreret og indampet til tørhed. Residualen blev rensed ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 10:1 v/v-blanding af methylenchlorid og

ethylacetat som eluent. Derved fremkom 2,4-diethoxy-6-methylquinazolin (1,9 g) (smeltepunkt 60 - 62°C), som blev omdannet til 6-brommethylderivatet under anvendelse af den fremgangsmåde, der er beskrevet i sidste afsnit af eksempel 8.

5 Note (2): Brommethylforbindelsen, der blev anvendt som udgangsmateriale, fremkom ved anvendelse af den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, gående ud fra 2,4-dichlor-6-methylquinazolin, men ved at anvende natriumsaltet af 2-methoxyethanol i stedet for natriumethoxid.

10 Note (3): Brommethylforbindelsen anvendt som udgangsmateriale blev fremstillet som følger:

Ethylenglycol (30 ml) blev sat til natriumhydrid (2,4 g af en 50% dispersion i olie, som blev vasket med hexan under en argonatmosfære). En opløsning af 2,4-dichlor-6-methylquinazolin (2,06 g) i dimethylformamid (5 ml) blev tilsat, og blandingen blev omrørt ved 100°C i 16 timer, afkølet, holdt i vand (100 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 200 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over magniumsulfat, filtreret og inddampet.

15

20 En blanding af produktet (2 g), vandfri pyridin (20 ml) og benzoylchlorid (1,9 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 16 timer, holdt i vand (100 ml) og ekstraheret med methylenchlorid (3 x 70 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning (100 ml) og med

25 vand (50 ml), tørret over magniumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensed ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 20:1 v/v-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som eluent. Derved fremkom 2,4-di-(2-benzoyloxyethoxy)-6-methylquinazolin (1,3 g), der blev omdannet til 6-

30 brommethylderivatet under anvendelse af den fremgangsmåde, der

er beskrevet i sidste afsnit af eksempel 8.

Fremgangsmåden beskrevet i eksempel 8 blev så gentaget, og den endelige vandige basiske hydrolyse blev anvendt til at fjerne de beskyttende benzoylgrupper.

- 5 Note (4): Den som udgangsmateriale anvendte brommethylforbindelse blev fremstillet som følger:

En blanding af en opløsning af natriumphenoxid i smeltet phenol (fremkommet ved tilsætning af metallisk natrium, 0,8 g, til smeltet phenol, 30 g, ved 80°C) og 2,4-dichlor-6-methylquinazolin
10 (3,2 g) blev opvarmet til 180°C i en time. Den varme blanding blev hældt i vand (200 ml), en vandig 10N natriumhydroxidopløsning (5 ml) blev tilsat, efterfulgt af iseddike, for at bringe blandingens surhed til pH 6. Det faste stof blev frafiltreret, vasket med vand, opløst i methylenchlorid og tørret over magnesium-
15 sulfat. Opløsningen blev ført gennem en silicagelsøjle under anvendelse af mere methylenchlorid som eluent. Derved fremkom 2,4-diphenoxy-6-methylquinazolin (4,6 g) (smeltepunkt 184 - 185°C), der blev omdannet til 6-brommethylderivatet under anvendelse af fremgangsmåden, der er beskrevet i sidste afsnit af eksempel 8.

20 EKSEMPEL 11.

Diphenylphosphorylazid (0,44 g) og triethylamin (0,67 ml) blev sat i rækkefølge til en blanding af p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoesyre (som trifluoreddikesyresaltet, 0,5 g), L-alaninethylester (som
25 hydrochloridsaltet, 0,27 g) og dimethylformamid (20 ml), der blev afkølet i et isbad til 0°C. Blandingen blev omrørt ved 0°C i 5 timer og ved laboratorietemperatur i 48 timer, hældt i

en blanding af is og vand (100 ml) og centrifugeret. Den faste rest blev vasket med vand (3 x 10 ml) og tørret. Remanensen blev rensat ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 24:1 v/v-blanding af methylenchlorid og ethanol som eluent.

En blanding af produktet (0,11 g), ethanol (4 ml), vand (4 ml) og vandig N natriumhydroxidopløsning (0,64 ml) blev omrørt ved laborietemperatur i 2 timer, syrnede til pH 3 med vandig 0,2N saltsyre og centrifugeret. Den faste rest blev vasket med vand (5 x 10 ml) og tørret. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)-amino]benzoyl-L-alanin (0,08 g) som et monohydrat. Smeltepunkt 165 - 170°C.

NMR-spektrum (CD_3SOCD_3): 1,32 (d, 3H, CH_3 , $J=7$ Hz), 2,31 (s, 3H, CH_3), 3,18 (t, 1H, $C\equiv CH$, $J=2$ Hz), 4,3 (m, 3H, NHCH og $CH_2C\equiv CH$), 4,78 (s, 2H, CH_2N), 6,83 (d, 2H, aromatisk, $J=9$ Hz), 7,52 (d, 1H, 8-H, $J=8,5$ Hz), 7,68 (d af d'er, 1H, 7-H, $J=2$ og 8,5 Hz), 7,72 (d, 2H, aromatisk, $J=9$ Hz), 7,96 (d, 1H, 5-H, $J=2$ Hz), 8,21 (d, 1H, NH, $J=6,5$ Hz), 12,13 (s, 1H, NH).

Massespektrum: (negativ ion FAB) m/e 418 (P-1).

Elementær analyse: Fundet: C 63,0, H 5,3, N 12,3%

$C_{23}H_{22}N_4O_4 \cdot H_2O$ kræver: C 63,3, H 5,5, N 12,8%.

Fremgangsmåden beskrevet i eksempel 11 blev gentaget under anvendelse af henholdsvis L-phenylalaninethylester, L-serinmethylester og L-asparaginsyredimethylester i stedet for alaninethylester. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-phenylalanin som et monohydrat (smeltepunkt 152 - 155°C), det tilsvarende benzoyl-L-serin som et hemihydrat (smeltepunkt 200 -

204°C) og den tilsvarende benzoyl-L-asparaginsyre (indeholdende 1,25 ækvivalenter vand), smeltepunkt 180 - 190°C (dekomponerer).

5 Fremgangsmåden beskrevet i første afsnit af eksempel 11 blev også gentaget under anvendelse af N⁵-benzyloxycarbonyl-L-ornithin-tert.-butylester i stedet for alaninethylester.

10 Bor-tris(trifluoracetat) (1 ml af en 1 molær opløsning i trifluoreddikesyre) blev sat til en opløsning af produktet (0,1 g) i trifluoreddikesyre (1 ml), der var blevet afkølet til -10°C. Blandingen blev omrørt ved 5°C i 3 timer, methanol (2 ml) blev tilsat, og blandingen blev inddampet. Remanensen blev rensat ved kromatografi på en præparativ tyndtlagskromatografiplade under anvendelse af en 4:1 v/v-blanding af ethanol og en vandig ammoniakopløsning (koncentreret) som opløsningsmiddel. Derved
15 fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-quinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-ornithin som et monohydrat (15 mg). Smeltepunkt 210 - 215°C (dekomponerer).

20 N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoesyren, der blev anvendt som udgangsmateriale, blev fremstillet som følger:

25 En blanding af tert.-butyl-p-aminobenzoat (Synth.Comm. 1984, 14, 921, 10,5 g), propargylbromid (7,3 ml af en 80% opløsning i toluen), kaliumcarbonat (7,5 g) og N,N-dimethylacetamid (85 ml) blev opvarmet til 50°C i 24 timer, afkølet, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensat ved kromatografi på en silicagel-søjle under anvendelse af en 6:1 v/v-blanding af hexan og ethylacetat som eluent.

30 En blanding af produktet (7,3 g), 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on (fremstillet som beskrevet i eksempel 3 ovenfor, 8 g), calciumcarbonat (3,2 g) og dimethylformamid

(100 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 65 timer, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af ethylacetat som eluent.

- 5 Blandingen af produktet (2,5 g) og trifluoreddikesyre (25 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 10 minutter og inddampet til dannelse af p-aminobenzoesyren som trifluoreddikesyre-saltet (2,5 g).

EKSEMPEL 12.

- 10 En blanding af 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on (1,24 g), methyl-N-[p-(prop-2-ynyl)aminobenzoyl]glycin (fremstillet som beskrevet i Journal of Medicinal Chemistry 1986, 29, 1117, 1,2 g), calciumcarbonat (0,5 g) og dimethylformamid (12 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 72
15 timer, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 9:1 v/v-blanding af ethylacetat og methanol som eluent.

- En del af produktet (0,17 g) blev hydrolyseret under basiske betingelser under anvendelse af fremgangsmåden, der er beskrevet i andet afsnit af eksempel 11. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoylglycin (0,09 g, indeholdende 1,5 ækvivalenter vand). Smeltepunkt 240 - 250°C (dekomponerer).
- 20

EKSEMPEL 13.

- 25 Fremgangsmåden beskrevet i andet afsnit af eksempel 3 blev gen-

taget, med undtagelse af at diethyl-N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methylthio-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutamat blev anvendt som udgangsmateriale. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methylthio-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre (indeholdende 0,75 ækvivalenter vand). Smeltepunkt 157 - 163°C.

Udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

En blanding af diethyl-N-p-[N-(2-chlor-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutamat (fremstillet ved anvendelse af fremgangsmåden beskrevet i eksempel 4, 0,75 g), thiourinstof (0,125 g), myresyre (0,05 ml) og ethanol (20 ml) blev opvarmet til tilbagesvaling i 15 minutter, afkølet og indampet til tørhed. Remanensen blev rensed ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 10:3 v/v-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som eluent. Derved fremkom diethyl-N-p-[N-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutamat. Smeltepunkt 92 - 94°C.

En blanding af dette produkt (0,19 g), vand (12,8 ml), ethanol (9,5 ml) og en vandig ammoniakopløsning (3,2 ml af en opløsning med en vægtfylde på 0,88 g pr. ml) blev omrørt ved laborietemperatur i 10 minutter. Methyljodid (0,13 ml) blev tilsat, og blandingen blev omrørt i en time. Det udfældede faste stof blev frafiltreret, vasket med en 1:1 v/v-blanding af vand og ethanol og tørret. Derved fremkom diethyl-N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methylthio-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutamat (0,16 g, indeholdende 0,75 ækvivalenter vand). Smeltepunkt 230 - 233°C.

Alternativt kan produktet, der er beskrevet i første afsnit

ovenfor vedrørende fremstilling af udgangsmaterialer, hydrolyseres med base under anvendelse af den fremgangsmåde, der er beskrevet i andet afsnit af eksempel 3. Derved fremkommer N-p-[N-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxoquinazolin-6-ylmethyl)-
5 N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre som et monohydrat. Smeltepunkt 161 - 166°C.

EKSEMPEL 14.

Fremgangsmåden, der er beskrevet i andet afsnit af eksempel 3, blev gentaget, med undtagelse af at diethyl-N-p-(N-[3,4-dihydro-
10 4-oxo-2-(pyrimidin-2-ylthio)quinazolin-6-ylmethyl]-N-(prop-2-ynyl)amino)benzoyl-L-glutamat blev anvendt som udgangsmateriale. Derved fremkom N-p-(N-[3,4-dihydro-4-oxo-2-(pyrimidin-2-ylthio)-quinazolin-6-ylmethyl]-N-(prop-2-ynyl)amino)benzoyl-L-glutaminsyre (indeholdende 0,5 ækvivalenter vand). Smeltepunkt 143 -
15 147°C.

Det som udgangsmateriale anvendte diethyl-p-aminobenzoyl-L-glutamat fremkom som følger:

En blanding af diethyl-N-p-[N-(2-chlor-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutamat (fremkommet ved anvendelse af fremgangsmåden beskrevet i eksempel 4,
20 0,35 g), 2-mercaptopyrimidin (0,21 g) og N-methylpyrrolid-2-on (5 ml) blev omrørt ved laborietemperatur i 16 timer, holdt i vand (20 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 20 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med vand, tørret over magnesiumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensat ved
25 kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 3:2 v/v-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som eluent. Derved fremkom diethyl-N-p-(N-[3,4-dihydro-4-oxo-2-(pyrimidin-2-

ylthio)quinazolin-6-ylmethyl]-N-(prop-2-ynyl)amino)benzoyl-L-glutamat (0,19 g) som et monohydrat. Smeltepunkt 163 - 165°C.

EKSEMPEL 15.

5 En blanding af diethyl-N-p-[N-2-chlormethyl-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutamat (0,56 g), 2-mercaptopyrimidin (0,11 g), natriumhydrid (0,047 g af en 50% dispersion i olie, som blev vasket med hexan) og dimethylformamid (10 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 16 timer, hældt i vand (50 ml) og ekstraheret med ethylacetat 10 (4 x 25 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med vand (2 x 25 ml), tørret over magniumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensat ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af ethylacetat som eluent.

15 Produktet blev hydrolyseret med base under anvendelse af fremgangsmåden beskrevet i andet afsnit af eksempel 3. Derved fremkom N-p-(N-[3,4-dihydro-4-oxo-2-(pyrimidin-2-ylthiomethyl)-quinazolin-6-ylmethyl]-N-(prop-2-ynyl)amino)benzoyl-L-glutaminsyre (0,32 g, indeholdende 1,5 ækvivalenter vand). Smeltepunkt 151 - 153°C.

20 Det som udgangsmateriale anvendte diethyl-L-glutamat blev fremstillet som følger:

Fremgangsmåden, der er beskrevet i det afsnit af eksempel 3, som angår fremstillingen af udgangsmaterialer, blev gentaget, med undtagelse af at 2-chlormethyl-3,4-dihydro-6-methyl-25 quinazolin-4-on (Dissertationes Pharmaceuticae et Pharmacologicae 1968, 20, 29) blev anvendt i stedet for 3,4-dihydro-2,6-dimethylquinazolin-4-on. Derved fremkom 6-brommethyl-2-chlor-

methyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on.

Fremgangsmåden beskrevet i første afsnit af eksempel 3 blev gentaget, med undtagelse af at 6-brommethyl-2-chlormethyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on og diethyl-N-p-(prop-2-ynyl)amino-
 5 benzoyl-L-glutamat blev anvendt som udgangsmaterialer. Derved fremkom diethyl-N-p-[N-(2-chlormethyl-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutamat.

EKSEMPEL 16.

10 En blanding af 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on (5,1 g), diethyl-N-p-(prop-2-ynyl)amino-o-trifluormethylbenzoyl-L-glutamat (1,1 g), magnesiumoxid (0,12 g) og N,N-dimethylacetamid (30 ml) blev omrørt og opvarmet til 80°C i 19 timer. Blandingen blev afkølet, hældt på is (100 ml) og ekstraheret
 15 med ethylacetat (3 x 200 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med vand (2 x 100 ml), tørret over natriumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 50:1 v/v-blanding af methylenchlorid og methanol som eluent. Derved fremkom
 20 diethyl-N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]-o-trifluormethylbenzoyl-L-glutamat (0,96 g). Smeltepunkt 191°C.

En blanding af en portion af dette produkt (0,49 g), ethanol (15 ml), vand (15 ml) og vandig N natriumhydroxid (2,5 ml)
 25 blev omrørt ved laborietemperatur i 17 timer. Blandingen blev filtreret, og filtratet blev syrnnet til pH 4 ved tilsætning af N saltsyre. Blandingen blev centrifugeret, og den faste rest blev vasket tre gange med vand og tørret. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-

N-(prop-2-ynyl)amino]-o-trifluormethylbenzoyl-L-glutaminsyre (0,38 g) som hemihydrat. Smeltepunkt 197°C .

Det som udgangsmateriale anvendte diethylglutamat blev fremstillet som følger:

5 En blanding af 4-nitro-2-trifluormethylbenzonitril (J.Amer. Chem.Soc. 1954, 76, 1051, 5,6 g), iseddike (20 ml) og svovlsyre (koncentreret, 30 ml) blev omrørt og opvarmet til 130°C i 45 minutter. Blandingen blev afkølet, hældt på is (100 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 150 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med vandig 0,05N saltsyre, tørret over
10 natriumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensat ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af ethylacetat som eluent. Derved fremkom 4-nitro-2-trifluormethylbenzamid (5,16 g). Smeltepunkt 192°C .

15 En blanding af dette produkt (1,82 g), vand (50 ml), natriumhydroxid (2 g) og hydrogenperoxid (30%, 10 ml) blev omrørt og opvarmet til 70°C i 4 timer, hvorunder en yderligere portion natriumhydroxid (2 g) og yderligere to portioner hydrogenperoxid (30%, 10 ml hver gang) blev tilsat. Blandingen blev opvarmet til 70°C i 3 dage, afkølet, syret med vandig N saltsyre og
20 ekstraheret med ethylacetat (3 x 100 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med vandig 0,05N saltsyre, tørret over natriumsulfat, filtreret og inddampet og efterlod som et lysebrunt fast stof 4-nitro-2-trifluormethylbenzoesyre (1,76 g). Smeltepunkt $128 - 129^{\circ}\text{C}$. (J.Amer.Chem.Soc. 1954, 76, 1051, smeltepunkt
25 $137 - 140^{\circ}\text{C}$).

En blanding af dette produkt (0,79 g), toluen (50 ml) og thionylchlorid (2 ml) blev opvarmet til tilbagesvaling i 5 timer, afkølet og inddampet. En opløsning af resten i methylenchlorid (50 ml) blev sat til en omrørt blanding af diethyl-L-glutamat-

hydrochlorid (0,68 g), triethylamin (0,75 g) og methylenchlorid (100 ml), som blev afkølet til 4°C. Blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 2 timer, vasket med vand (4 x 100 ml), tørret over natriumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicegelsøjle under anvendelse af en 9:1 v/v-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som eluent. Derved fremkom diethyl-N-p-nitro-o-trifluormethylbenzoyl-L-glutamat (1,23 g, smeltepunkt 105°C (omkrystalliseret af ethanolopløsning)).

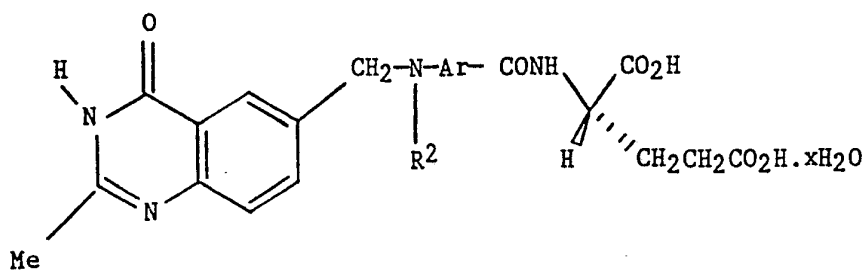
10 Efter gentagelse af ovenstående reaktioner i større målestok blev en blanding af dette produkt (12,5 g), ethanol (1 liter) og palladium-på-trækul som katalysator (10%, 1 g) omrørt under en atmosfære af hydrogen, indtil det beregnede rumfang hydrogen var forbrugt. Blandingen blev filtreret og inddampet og efterlod en olie, som krystalliserede ved henstand. Derved fremkom 15 diethyl-N-p-amino-o-trifluormethylbenzoyl-L-glutamat (11,6 g). Smeltepunkt 95°C

En blanding af dette produkt (10,2 g), propargylbromid (som en 80% opløsning i toluen, 8,5 g), kaliumcarbonat (7,2 g) og tør dimethylformamid (150 ml) blev omrørt og opvarmet til 100°C i 20 100 minutter. Blandingen blev afkølet, hældt på is (100 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 200 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med vand (2 x 200 ml), tørret over natriumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 2:1 v/v- 25 blanding af petroleumsether (kogepunkt 60 - 80°C) og ethylacetat som eluent. Derved fremkom diethyl-N-p-(prop-2-ynyl)-amino-o-trifluormethylbenzoyl-L-glutamat (7,3 g). Smeltepunkt 91°C.

EKSEMPEL 17.

5 Fremgangsmåden, der er beskrevet i eksempel 3, blev gentaget under anvendelse af 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on (fremstillet som beskrevet i eksempel 3) som den ønskede quinazolinon, det ønskede diethyl-L-glutamat og den passende organiske eller uorganiske base i første trin. Derved fremkom de forbindelser, der er beskrevet i følgende tabel, og hvis strukturer blev bekræftet ved protonmagnetisk resonans- og massepektroskopi og ved elementær analyse.

TABEL V.



Eks. 17. Forbindelse nr.	R ²	(Note)	Ar	x	Smp.
1	ethyl	(1)		1	152-157°C
2	prop-2-ynyl	(2)		2,5	175-180°C
3	ethyl	(3)		1	211°C(dek)
4	prop-2-ynyl	(4)		1	156-160°C
5	prop-2-ynyl	(5)		1	210°C(dek)
6	ethyl	(6)		1	201-207°C
7	prop-2-ynyl	(6)		0,5	162-164°C

Note (1): Diethyl-N-(4-ethylamino-2-methoxybenzoyl)-L-glutamat blev fremstillet ved anvendelse af fremgangsmåden beskrevet i de sidste tre afsnit af den del af eksempel 16, som angår fremstillingen af udgangsmaterialer, med undtagelse af at 2-methoxy-
5 4-nitrobenzoesyre (Journal of the Chemical Society 1917, 111, 232) blev anvendt i stedet for 4-nitro-2-trifluormethylbenzoesyre, og ethyljodid blev anvendt i stedet for propargylbromid.

Note (2): Diethyl-N-[2-methoxy-4-(prop-2-ynyl)aminobenzoyl]-L-glutamat blev fremstillet ved anvendelse af fremgangsmåden beskrevet i de sidste tre afsnit af den del af eksempel 16, der
10 angår fremstillingen af udgangsmaterialer, med undtagelse af at 2-methoxy-4-nitrobenzoesyre (Journal of the Chemical Society 1917, 111, 232) blev anvendt i stedet for 4-nitro-2-trifluormethylbenzoesyre.

Note (3): Diethyl-N-(2-acetamido-4-ethylaminobenzoyl)-L-glutamat blev fremstillet ved anvendelse af fremgangsmåden beskrevet i de sidste tre afsnit af den del af eksempel 16, der angår fremstillingen af udgangsmaterialer, med undtagelse af at 2-acetamido-
15 4-nitrobenzoesyre (Journal of the Chemical Society 1925, 127, 1795) blev anvendt i stedet for 4-nitro-2-trifluormethylbenzoesyre, og ethyljodid blev anvendt i stedet for propargylbromid.
20

Note (4): Naphthalen-1,8-diamin blev anvendt som base i stedet for 2,6-lutidin. Diethyl-N-[3-fluor-4-(prop-2-ynyl)aminobenzoyl]-L-glutamat blev fremstillet ved anvendelse af fremgangsmåden, der er beskrevet i de sidste tre afsnit af den del af
25 eksempel 16, der angår fremstillingen af udgangsmaterialer, med undtagelse af at 3-fluor-4-nitrobenzoesyre (Journal of the American Chemical Society 1944, 66, 1631) blev anvendt i stedet for 4-nitro-3-trifluormethylbenzoesyre.

Note (5): Diethyl-N-[2-acetoxy-4-(prop-2-ynyl)aminobenzoyl]-L-glutamat blev fremstillet ved anvendelse af fremgangsmåden beskrevet i de sidste tre afsnit af den del af eksempel 16, der angår fremstillingen af udgangsmaterialer, med undtagelse af at 2-acetoxy-4-nitrobenzoesyre [fremstillet ved reaktion af 2-hydroxy-4-nitrobenzoesyre (The Dictionary of Organic Compounds, bind 3, side 3169, Chapman & Hall 1982) og eddikesyreanhydrid ved laboratorietemperatur] blev anvendt i stedet for 4-nitro-3-trifluorbenzoesyre.

Betingelserne ved det sidste trin i fremgangsmåden beskrevet i eksempel 3, d.v.s. hydrolysen under basiske betingelser af det ønskede diethylglutamat, resulterede i hydrolyse af 2-acetoxygruppen. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]-o-hydroxybenzoyl-L-glutaminsyre.

Note (6): Diethyl-N-[2-chlor-4-(prop-2-ynyl)aminobenzoyl]-L-glutamat blev fremstillet af diethyl-N-(4-amino-2-chlorbenzoyl)-L-glutamat (Journal of Medicinal Chemistry 1986, 29, 468). Det tilsvarende 4-ethylaminobenzoyl-L-glutamat blev fremstillet af 4-aminoderivatet under anvendelse af den fremgangsmåde, der er beskrevet i European Journal of Cancer 1981, 17, 11.

20 EKSEMPEL 18.

En blanding af p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]-o-nitrobenzoesyre (2,5 g), oxalylchlorid (0,93 g), tetrahydrofuran (200 ml) og dimethylformamid (1 dråbe) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 18 timer og inddampet. En opløsning af remanensen i tetrahydrofuran (200 ml) blev sat til en omrørt blanding af diethyl-L-glutamat-hydrochlorid (1,77 g), triethylamin (10 ml) og tetrahydrofuran (25 ml).

Blandingen blev omrørt ved laborietemperatur i 2 timer, vasket med vand (2 x 50 ml), med en mættet vandig natriumchloridopløsning (50 ml), tørret over magniumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 10:1 v/v-blanding af ethylacetat og methanol som eluent. Derved fremkom diethyl-N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]-o-nitrobenzoyl-L-glutamat (0,64 g).

En blanding af dette produkt (0,64 g) og en vandig N natriumhydroxidopløsning (10 ml) blev omrørt ved laborietemperatur i 2 timer, derpå syrnede til pH 4 ved tilsætning af en vandig 2N saltsyreopløsning. Blandingen blev centrifugeret, og den faste rest blev vasket med vand (4 x 10 ml) og acetone (10 ml) og tørret. Derved fremkom N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]-o-nitrobenzoyl-L-glutaminsyre som et monohydrat (0,13 g). Smeltepunkt 192 - 200°C (dekomponerer).

Den som udgangsmateriale anvendte benzoesyre blev fremstillet som følger:

En blanding af methyl-p-amino-o-nitrobenzoat (the Dictionary of Organic Compounds, bind 1, side 285, Chapman & Hall 1982, 1 g), ethyljodid (0,8 g), 2,6-lutidin (2,7 g) og dimethylformamid (5 ml) blev omrørt og opvarmet til 80°C i 18 timer, afkølet og inddampet. En blanding af remanensen, 2,6-lutidin (2,7 g), 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on (1,3 g) og dimethylformamid (10 ml) blev omrørt ved 85°C i 5 timer, afkølet, hældt i vand (100 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 70 ml). De forenede ekstrakter blev vasket med en mættet vandig natriumchloridopløsning (70 ml), tørret over magniumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 50:1 v/v-blanding af ethyl-

acetat og methanol som eluent. Derved fremkom methyl-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]-o-nitrobenzoat (0,35 g).

5 En blanding af dette produkt (0,35 g) og vandig N natriumhydroxidopløsning (10 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 4 timer. Blandingen blev syrnet til pH 4 ved tilsætning af vandig 2N saltsyre. Det udfældede faste stof blev fraskilt ved filtrering og tørret. Derved fremkom p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]-o-nitrobenzoesyre (0,3 g).

10 EKSEMPEL 19.

Fremgangsmåden beskrevet i eksempel 3 blev gentaget under anvendelse af 2-acetoxymethyl-6-brommethyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on (fremstillet af 6-methylforbindelsen, der er beskrevet i note (5) i eksempel 4 under anvendelse af den fremgangsmåde, der er beskrevet i den del af eksempel 3, som angår fremstilling af udgangsmaterialer) i stedet for 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on og i rækkefølge diethyl-N-(5-methylamino-2-thenoyl)-L-glutamat og diethyl-N-(5-ethylamino-2-thenoyl)-L-glutamat (der begge blev fremstillet som beskrevet i note (5) til eksempel 7) i stedet for diethyl-N-(p-methylaminobenzoyl)-L-glutamat. Derved fremkom N-5-[N-(3,4-dihydro-2-hydroxymethyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino-2-thenoyl]-L-glutaminsyre som monohydratet (smeltepunkt 180 - 190°C) og N-5-[N-(3,4-dihydro-2-hydroxymethyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino-2-thenoyl]-L-glutaminsyre som dens monohydrat (smeltepunkt 148 - 153°C).

EKSEMPEL 20.

Fremgangsmåden, der er beskrevet i eksempel 11, blev gentaget, med undtagelse af 2-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]thiazol-5-carboxylsyre blev anvendt i stedet for benzoesyren, og diethyl-L-glutamat som hydrochlorid-saltet blev anvendt i stedet for L-alaninethylesteren. Derved fremkom N-2-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]thiazol-5-carbonyl-L-glutaminsyre som hemihydratet. Smeltepunkt 160 - 170°C.

Thiazol-5-carboxylsyren, der blev anvendt som udgangsmateriale, blev fremstillet som følger:

En blanding af 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on (fremstillet som beskrevet i eksempel 3, 10 g), vandfri ethylamin (7,9 ml) og acetonitril (250 ml) blev omrørt hurtigt ved laboratorietemperatur i 4 timer. Blandingen blev inddampet til tørhed, remanensen blev opløst i vand, filtreret, og filtratet blev inddampet. Remanensen blev tritureret i acetone til dannelse af N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamin som hydrobromidsaltet (8,5 g). Smeltepunkt over 260°C.

En blanding af dette produkt (6,1 g), benzoylisothiocyanat (2,75 ml) og acetone (25 ml) blev omrørt og opvarmet til 50°C i 2 timer. Blandingen blev hældt i vand (250 ml), og produktet blev frafiltreret og tørret. En blanding af dette faste stof, vandig saltsyre (koncentreret, 80 ml) og isopropanol (48 ml) blev omrørt og opvarmet til 100°C i 30 minutter. Blandingen blev inddampet, og remanensen blev tritureret i ethylacetat til dannelse af N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylthiourinstof (5,3 g). Smeltepunkt 186 - 187°C.

En blanding af thiourinstoffet (4,67 g), ethylformylchloracetat (Archiv der Pharmazie 1953, 286, 494, 2,55 g) og dimethylformamid (25 ml) blev omrørt og opvarmet til 100°C i en time. Blandingen blev afkølet, filtreret, og filtratet blev inddampet. Remanensen blev skilt mellem methylenchlorid og en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning. Den organiske opløsning blev tørret over natriumsulfat, filtreret og inddampet. Remanensen blev rensset ved triturering i ethylacetat til dannelse af ethyl-2-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]-thiazol-5-carboxylat (1,37 g). Smeltepunkt 188 - 192°C.

En blanding af denne ester (1,3 g) og en vandig N natriumhydroxidopløsning (10,5 ml) blev opvarmet til 48°C i en time. Blandingen blev afkølet og syrnede til pH 4 ved tilsætning af en vandig 2N saltsyreopløsning. Det gummiagtige bundfald blev isoleret ved centrifugering og tritureret i vand til dannelse af thiazol-5-carboxylsyren (1,05 g), der blev anvendt som udgangsmateriale ovenfor.

EKSEMPEL 21.

Fremgangsmåden, der er beskrevet i eksempel 3, blev gentaget, med undtagelse af at 6-brommethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2,4-dion blev anvendt i stedet for 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on, og diethyl-N-(p-ethylaminobenzoyl)-L-glutamat blev anvendt i stedet for p-methylaminobenzoylderivatet. Derved fremkom N-p-[N-ethyl-N-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-6-ylmethyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre som hemihydrat. Smeltepunkt 205 - 211°C.

Den som udgangsmateriale anvendte 6-brommethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2,4-dion blev fremstillet af 1,2,3,4-tetrahydro-6-methylquinazolin-2,4-dion (Journal of Heterocyclic Chemistry

1984, 21, 5) under anvendelse af den fremgangsmåde, der er beskrevet i andet afsnit af den del af eksempel 5, som angår fremstilling af udgangsmaterialer.

5

EKSEMPEL 22.

10

En blanding af 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-4-on (fremstillet som beskrevet i eksempel 3 ovenfor, 5,4 g), diethyl-N-[5-methylaminothiazol-2-carbonyl]-L-glutamat (7,4 g), pulveriseret calciumcarbonat (4,5 g) og tørt dimethylformamid (48 ml) blev omrørt ved 90°C i 3 timer under en argonatmosfære. Blandingen blev afkølet til laboratorietemperatur og filtreret, hvorefter filtratet blev indampet. Resten blev oprenset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en stigende polær opløsningsmiddelgradient gående fra methylenchlorid til en 25:2 volumen/volumen-blanding af methylenchlorid og ethanol som elueringsmiddel.

15

20

En blanding af det således opnåede produkt (6,5 g), ethanol (100 ml), vand (100 ml) og vandig N-natriumhydroxidopløsning (63 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur under en argonatmosfære i 6 timer. Blandingen blev indampet til et volumen på ca. 50 ml og filtreret i et centrifugerør. Filtratet blev syrnet til pH-værdi 3 med en vandig 2N-saltsyreopløsning. Det resulterende præcipitat blev isoleret ved centrifugering, vasket fire gange med vand og tørret. Der blev således opnået N-[5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]thiazol-2-carbonyl]-L-glutaminsyre (indeholdende 0,5 ækvivalenter vand; 5,4 g) med smeltepunkt 150-152°C.

25

30

35

NMR-spektrum: (CD₃SOCD₃) 2,04 (m, 2H, CH₂), 2,28 (t, 2H, CH₂CO₂H), 2,37 (s, 3H, 2-CH₃), 3,10 (s, 3H, NCH₃), 4,36 (m, 1H, NHCH), 4,69 (s, 2H, CH₂N), 7,04 (s, 1H, thiazol-H), 7,58 (d, 1H, 8-H, J=8,4 Hz), 7,70 (d af d'er, 1H, 7-H, J=2,2 og

8,4 Hz), 7,98 (d, 1H, 5-H, J=2,2 Hz), 8,33 (d, 1H, NH, J=8 Hz);

Massespektrum: (negativ ion FAB) m/e (P-1) 458;

Grundstofanalyse: Fundet C, 51,1; H, 4,8; N, 14,7;

5 C₂₀H₂₁N₅O₆S·0,5H₂O kræver C, 51,2; H, 4,7; N, 4,9%.

10 Diethyl-N-[5-methylaminothiazol-2-carbonyl]-L-glutamat anvendt som udgangsmateriale blev opnået som følger (idet omsætningen gentages til opnåelse af den krævede mængde af udgangsmateriale):

15 Oxalylchlorid (13 ml) blev dråbevis sat til en omrørt suspension af 5-nitrothiazol-2-carboxylsyre (12,9 g; Chem. Ber. 1973, 106, 722) i en blanding af methylenchlorid (80 ml) og dimethylformaid (20 ml). Blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 30 min. og inddampet til tørhed til opnåelse af 5-nitrothiazol-2-carbonylchlorid.

20 Det således opnåede produkt blev opløst i methylenchlorid (150 ml) og sat til en blanding af diethyl-L-glutamathydrochlorid (35,4 g), triethylamin (51,2 g) og methylenchlorid (250 ml), som blev afkølet i et bad af is og vand, idet tilsætningshastigheden var således, at reaktionsblandingsens temperatur blev bibeholdt under 15°C. Blandingen fik lov at varme til stuetemperatur og blev omrørt i 16 timer. Blandingen blev vasket med
25 vand (2 x 300 ml), tørret over magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed. Resten blev oprenset ved kromatografi på en silicagelsøjle indledningsvis under anvendelse af methylenchlorid som elueringsmiddel og derefter ved at forøge opløsningsmidlets polaritet trinvis til en 19:1 vol/vol-blanding af methylenchlorid og ethylacetat. Der blev således opnået
30 diethyl-N-[5-nitrothiazol-2-carbonyl]-L-glutamat som en gummi (24,3 g).

35

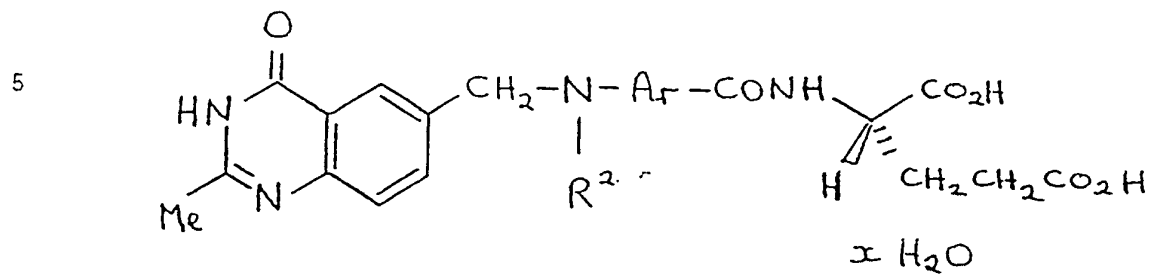
En blanding af det således opnåede produkt (4 g), jernpulver (10 g) og iseddike (44 ml) blev omrørt kraftigt ved 80°C i 30 min. Blandingen blev afkølet til laboratorietemperatur, udhældt i vand (100 ml) og ekstraheret med methylenchlorid (2 x 200 ml). De kombinerede organiske ekstrakter blev vasket med vand (1 x 100 ml), tørret over magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed til dannelsen af diethyl-N-[5-aminothiazol-2-carbonyl]-L-glutamat i form af en gummi (3,6 g).

En blanding af det således opnåede produkt (3,6 g), methyljodid (2 ml) og dimethylformamid (10 ml) blev omrørt ved 60°C under en argonatmosfære i 1 time. En anden portion af methyljodid (1 ml) blev tilsat, og blandingen blev omrørt ved 60°C i yderligere 1 time. Blandingen blev afkølet, udhældt i en mættet, vandig natriumbicarbonatopløsning (50 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 30 ml). De kombinerede ekstrakter blev vasket med vand, tørret over magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed. Resten blev oprenset ved kromatografi på en silicagelsøjle indledningsvis under anvendelse af methylenchlorid som elueringsmiddel og derefter ved at forøge opløsningsmidlets polaritet trinvis til en 10:1 vol/vol-blanding af methylenchlorid og ethylacetat. Der blev således opnået diethyl-N-[5-dimethylaminothiazol-2-carbonyl]-L-glutamat (0,84 g) og diethyl-N-[5-methylaminothiazol-2-carbonyl]-L-glutamat (1,1 g).

EKSEMPEL 23

Den i eksempel 22 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget under anvendelse af den pågældende diethyl-L-glutamat som udgangsmateriale. Der blev således opnået de i den efterfølgende tabel VI beskrevne forbindelser, hvis strukturer blev bekræftet ved protonmagnetisk resonans og massespektroskopi og ved grundstofanalyse.

Tabel VI



10

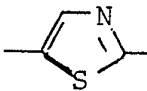
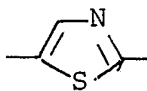
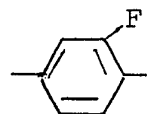
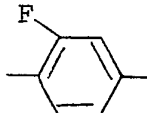
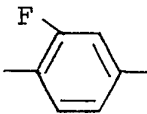
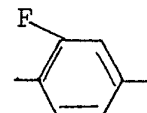
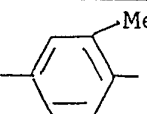
15

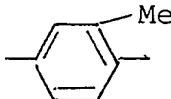
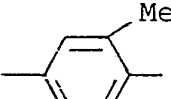
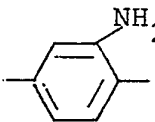
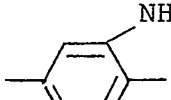
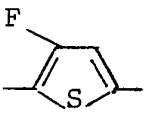
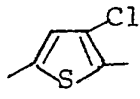
20

25

30

35

Eksempel 23 Forbindelse nr.	R ²	(Fodnote)	Ar	X	Smelte- punkt (°C)
1	ethyl	(1)		1,3	145-148
2	prop-2- ynyl	(2)		10,3	156-159
3	prop-2- enyl	(3)		0	199-202
4	H	(4)		1	209-213
5	methyl	(4)		1,3	174-177
6	ethyl	(4)		1,5	158-161
7	methyl	(5)		2	213-216

Eksempel 23 Forbindelse nr.	R ²	(Fod- note)	Ar	X	Smelte- punkt (°C)
5 8	ethyl	(5)		0,5	203-208
10 9	prop-2- ynyl	(5)		1	179-183
10	ethyl	(6)		1	186-193
15 11	prop-2- ynyl	(6)		0,5	162-166
20 12	methyl	(7)		0	151-156
13	methyl	(8)		1,5	169-172
25 14	prop-2- enyl	(9)	thien-2,5-diyl	1,5	149-153
15	2-hydroxy- ethyl	(9)	thien-2,5-diyl	1	157-161
30 16	3-hydroxy- propyl	(9)	thien-2,5-diyl	1,3	149-153
17	2-fluor- ethyl	(9)	thien-2,5-diyl	0,8	157-161

Fodnote (1): Det pågældende diethyl-L-glutamat blev opnået under anvendelse af den proces, som blev beskrevet i den del af eksempel 22, som omhandler fremstilling af udgangsmaterialer bortset fra, at i det trin, som er beskrevet i det sidste afsnit, blev ethyljodid anvendt i stedet for methyljodid.

Fodnote (2): Det pågældende diethyl-L-glutamat blev opnået under anvendelse af den proces, som er beskrevet i den del af eksempel 22, som omhandler fremstilling af udgangsmaterialer bortset fra, at i det trin, som er beskrevet i det sidste afsnit, blev propargylbromid anvendt i stedet for methyljodid.

Fodnote (3): Det pågældende diethyl-L-glutamat blev fremstillet ved omsætning af diethyl-N-(4-amino-2-fluorbenzoyl)-L-glutamat (GB-patentskrift nr. 2175903) med allylbromid under anvendelse af den metode, som er beskrevet i the Journal of Medicinal Chemistry, 1985, 28, 1468.

Fodnote (4): Diethyl-N-[4-amino-3-fluorbenzoyl]-L-glutamat blev opnået under anvendelse af den proces, som er beskrevet i tredjesidste og næstsidste afsnit i den del af eksempel 16, som omhandler fremstilling af udgangsmaterialer bortset fra, at 3-fluor-4-nitrobenzoesyre (Journal of the American Chemical Society, 1944, 66, 1631) blev anvendt i stedet for 4-nitro-3-trifluormethylbenzoesyre. De tilsvarende 4-methylamino- og 4-ethylaminoderivater blev opnået under anvendelse af den metode, som er beskrevet i sidste afsnit i nævnte del af eksempel 16 ved udvælgelse af enten methyljodid eller ethyljodid som hensigtsmæssigt i stedet for propargylbromid.

Fodnote (5): Det pågældende diethyl-L-glutamat blev opnået under anvendelse af den proces, som er beskrevet i de sidste tre afsnit i den del af eksempel 16, som omhandler fremstilling af udgangsmaterialer, bortset fra at 2-methyl-4-nitrobenzoesyre (J. Prakt. Chem., 1915, 92, 137) blev anvendt i stedet for 4-nitro-3-trifluormethylbenzoesyre og, hvor det det var hensigtsmæssigt, blev methyljodid eller ethyljodid anvendt i stedet for propargylbromid.

Fodnote (6): Det pågældende diethyl-L-glutamat blev opnået under anvendelse af den proces, som er beskrevet i de sidste tre afsnit i den del af eksempel 16, som omhandler fremstilling af udgangsmaterialer, bortset fra at 4-nitro-2-trifluoracetamido-
5 benzoesyre blev anvendt i stedet for 4-nitro-3-trifluormethylbenzoesyre, og hvor det var hensigtsmæssigt, blev ethyljodid anvendt i stedet for propargylbromid. 4-nitro-2-trifluoracetamidobenzoesyre blev fremstillet ved at sætte trifluoredikesyre (17 g) til et opløsning af 4-nitroanthranilsyre (15
10 g) i tetrahydrofuran (200 ml). Den resulterende opløsning blev inddampet, og resten blev tritureret under benzin (kogepunkt 60-80°C) til dannelse af et gult, fast produkt (15,5 g) med smeltepunkt 189-193°C.

15 Fodnote (7): Diethyl-N-[4-fluor-5-methylamino-2-thenoyl]-L-glutamat anvendt som udgangsmateriale blev opnået som følger:

Opløsninger af natriumhydroxid (2,2 g) i vand (50 ml) og methyl-3-fluorthiophen-2-carboxylat (8 g, Heterocycles, 1985,
20 23, 1431) i ethanol (50 ml) blev blandet, og blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 4 timer. Bulkmassen af ethanolen blev afdampet under reduceret tryk, og den vandige opløsning blev vasket med diethylether, syrnede ved tilsætning af vandig 2N-saltsyreopløsning og ekstraheret med ethylacetat
25 (3 x 30 ml). De kombinerede ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed til dannelse af 3-fluorthiophen-2-carboxylsyre (6,2 g).

Diphenylphosphorylazid (10,4 g) og triethylamin (3,8 g) blev
30 i rækkefølge sat til en blanding af 3-fluorthiophen-2-carboxylsyre (5 g) og tert-butanol (50 ml), og blandingen blev opvarmet til 100°C i 18 timer. Blandingens blev udhældt i vand (100 ml) og ekstraheret med diethylether (3 x 50 ml). De kombinerede organiske ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til efterladelse af 2-(N-tert-butoxycarbonylamino)-3-fluorthiophen (8,3 g), som blev anvendt
35 uden yderligere oprensning.

Produktet (8,3 g) blev portionsvis sat til en suspension af natriumhydrid [50% dispersion i mineralolie, 1,83 g; som blev vasket med benzin (kogepunkt 60-80°C)] i dimethylformamid (30 ml), som var blevet afkølet til 0°C. Blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 30 min., methyljodid (5,4 g) blev tilsat, hvorefter blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 18 timer. Blandingen blev udhældt i vand (100 ml) og ekstraheret med diethylether (3 x 50 ml). De kombinerede organiske ekstrakter blev vasket med vand og en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til efterladelse af 2-(N-tert-butoxycarbonyl-N-methylamino)-3-fluorthiophen (8,1 g), som blev anvendt uden yderligere oprensning.

En opløsning af produktet (8 g) i tetrahydrofuran (50 ml) blev sat til en afkølet (-78°C) opløsning af lithium-diisopropylamid i tetrahydrofuran [fremstillet ved tilsætning af n-butyllithium (20 ml af en 1,6M opløsning i hexan) til en opløsning af diisopropylamin (4,1 g) i tetrahydrofuran (100 ml), som var blevet afkølet til -78°C]. Blandingen blev omrørt ved -78°C i 30 min. og derefter udhældt på en blanding af fast carbondioxid (ca. 10 g) og diethylether (200 ml), og den resulterende blanding fik lov at varme til laboratorietemperatur. Blandingen blev udhældt i vand (200 ml), og det organiske lag blev fraskilt. Det vandige lag blev syrnet ved tilsætning af vandig 2N saltsyreopløsning og ekstraheret med ethylacetat (3 x 50 ml). De kombinerede ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til dannelse af 5-(N-tert-butoxycarbonyl-N-methylamino)-4-fluorthiophen-2-carboxylsyre (6,1 g), som blev anvendt uden yderligere oprensning.

En blanding af syren (6,1 g), oxalylchlorid (2,8 g), methylenchlorid (200 ml) og dimethylformamid (5 dråber) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 2 timer og inddampet til tørhed.

En opløsning af resten i methylenchlorid (75 ml) blev sat til en blanding af diethyl-L-glutamathydrochlorid (5,3 g), triethylamin (11,2 g) og methylenchlorid (150 ml), som var blevet

afkølet til 0°C. Blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 18 timer, vasket med vand, tørret over magnesiumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed. Resten blev oprenset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en
5 19:1 vol/vol-blanding af chloroform og ethylacetat som elueringsmiddel. Der blev således opnået diethyl-N-[5-(N-tert-butoxycarbonyl-N-methylamino)-4-fluor-2-thenoyl]-L-glutamat (8,2 g).

10 En blanding af denne ester (8 g), p-toluensulfonsyre (3 g) og chloroform (150 ml) blev opvarmet til kogning under tilbagesvaling i 4 timer. Blandingen blev afkølet til laboratorietemperatur, vasket med en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og med vand, tørret over magnesiumsulfat, filtreret og
15 inddampet. Resten blev oprenset ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en 19:1 vol/vol-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som elueringsmiddel. Der blev således opnået diethyl-N-[4-fluor-5-methylamino-2-thenoyl]-L-glutamat (2,45 g), som blev anvendt uden yderligere oprensning.
20

Fodnote (8):

Diethyl-N-[3-chlor-5-methylamino-2-thenoyl]-L-glutamat anvendt som udgangsmateriale blev opnået som følger:

25 Methyl-3-chlorthiophen-2-carboxylat (2 g, Heterocycles, 1985, 23, 1431) blev behandlet med carbondioxid til dannelse af 4-chlor-5-methoxycarbonylthiophen-2-carboxylsyre (0,98 g) under anvendelse af den proces, som er beskrevet i fjerde afsnit
30 af fodnote (7) umiddelbart ovenfor. Denne syre (0,9 g) blev omdannet til methyl-5-(N-tert-butoxycarbonylamino)-3-chlorthiophen-2-carboxylat (0,62 g) under anvendelse af den proces, som er beskrevet i andet afsnit af fodnote (7) umiddelbart ovenfor. Denne ester blev transesterificeret ved behandling
35 med tert-butanol til dannelse af tert-butyl-5-(N-tert-butoxycarbonylamino)-3-chlorthiophen-2-carboxylat (0,6 g).

Disse reaktioner blev gentaget, og det således opnåede tert-butylthiophen-2-carboxylat (3 g) blev alkyleret med methyljodid under anvendelse af den proces, som er beskrevet i tredje afsnit af fodnote (7) umiddelbart ovenfor til dannelsen af tert-butyl-5-[N-tert-butoxycarbonyl-N-methylamino)-3-chlor-thiophen-2-carboxylat (2,8 g).

En opløsning af denne ester (2 g) i diethylether (20 ml) blev mættet med gasformig hydrogenbromid, og blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 1 time. Det faste stof, som præcipiterede, blev frafiltreret. Der blev således opnået hydrobromidsaltet af 3-chlor-5-methylaminothiophen-2-carboxylsyre (1,3 g).

En blanding af denne syre (1,1 g), diethyl-L-glutamathydrochlorid (1,1 g), triethylamin (0,92 g), 1,8-diazabicyklo-[5,4,0]undec-7-en (0,7 g), diphenylphosphorylazid (1,26 g) og dime-thylformamid (20 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 18 timer. Blandingen blev udhældt i vand (20 ml) og ekstrahe-ret med ethylacetat (3 x 30 ml). De kombinerede organiske ek-strakter blev tørret over magnesiumsulfat, filtreret og ind-dampet. Resten blev oprenset ved kromatografi på en silicagel-søjle under anvendelse af en 9:1 vol/vol-blanding af methy-lenchlorid og ethylacetat som elueringsmiddel. Der blev såled-es opnået diethyl-N-[3-chlor-5-methylamino-2-thenoyl]-L-glu-tamat (0,3 g), som blev anvendt uden yderligere oprensning.

Fodnote (9): Det pågældende diethyl-2-thenoyl-L-glutamat blev fremstillet ud fra diethyl-N-(5-amino-2-thenoyl)-L-glutamat under anvendelse af den proces, som er beskrevet i det sidste afsnit af fodnote (4) i eksempel 7 bortset fra, at hvor det var hensigtsmæssigt blev allylbromid, 2-acetoxyethylbromid, 3-acetoxypropylbromid eller 2-fluorethylbromid anvendt i stedet for propargylbromid.

EKSEMPEL 24.

5 Processen beskrevet i eksempel 22 blev gentaget under anvendelse af methyl-N-[2-fluor-4-(prop-2-ynyl)aminobenzoyl]-L-valinat i stedet for diethyl-N-[5-methylaminothiazol-2-carbonyl]-L-glutamat som udgangsmateriale. Der blev således opnået N-[4-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]-2-fluorbenzoyl]-L-valin (indeholdende
10 0,75 ækvivalenter vand), smeltepunkt 146-150°C.

Methyl-N-[2-fluor-4-(prop-2-ynyl)aminobenzoyl]-L-valinat anvendt som udgangsmateriale blev fremstillet ud fra methylvalinathydrochlorid på analog måde med fremstillingen af diethyl-
15 N-[2-fluor-4-(prop-2-ynyl)aminobenzoyl]-L-glutamat ud fra diethylglutamathydrochlorid som beskrevet i GB-patentskrifterne nr. 2175903 og 2188319A.

EKSEMPEL 25.

20 -----

Processen beskrevet i eksempel 22 blev gentaget under anvendelse af 6-brommethyl-2-fluormethyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on og diethyl-N-[5-methylamino-2-thenoyl]-L-glutamat som udgangs-
25 materialer. Der blev således opnået N-[5-[N-(2-fluormethyl-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl]-L-glutaminsyre (indeholdende 1,75 ækvivalenter vand), smeltepunkt 146-150°C.

30 Diethyl-N-[5-methylamino-2-thenoyl]-L-glutamat anvendt som udgangsmateriale blev fremstillet ud fra diethyl-N-(5-amino-2-thenoyl)-L-glutamat under anvendelse af den proces, som er beskrevet i det sidste afsnit af fodnote (4) i eksempel 7, bortset fra at methyljodid blev anvendt i stedet for propargylbromid.
35 mid.

EKSEMPEL 26.

5 Processen beskrevet i eksempel 22 blev gentaget under anvendelse af 6-brommethyl-2-fluormethyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on og diethyl-N-[5-(2-fluorethyl)amino-2-thenoyl]-L-glutamat som udgangsmaterialer. Der blev således opnået N-[5-[N-2-fluorethyl-N-(2-fluormethyl-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)amino]-2-thenoyl]-L-glutaminsyre (indeholdende 1,25 ækvi-

10 valenter vand), smeltepunkt 155-160°C.

Diethyl-N-[5-(2-fluorethyl)amino-2-thenoyl]-L-glutamat anvendt som udgangsmateriale blev fremstillet ud fra diethyl-5-amino-2-thenoyl-L-glutamat under anvendelse af den proces, som er

15 beskrevet i det sidste afsnit af fodnote (4) i eksempel 7, bortset fra at 2-fluorethylbromid blev anvendt i stedet for propargylbromid.

EKSEMPEL 27

20 Processen beskrevet i det første afsnit af eksempel 22 blev gentaget, bortset fra at di-tert-butyl-4-cyanomethylamino-2-fluorbenzoyl-L-glutamat blev anvendt i stedet for diethyl-N-[5-methylaminothiazol-2-carbonyl]-L-glutamat som udgangsmateriale.

25 riale.

En blanding af det således opnåede produkt (0,615 g) og tri-fluoreddikesyre (6,5 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur

30 i 10 min. Blandingen blev inddampet til tørhed, og resten blev behandlet med en opløsning af natriumbicarbonat (0,84 g) i vand (10 ml) og filtreret, hvorefter filtratet blev syret til pH-værdi 3 ved en vandig 2N-saltsyreopløsning. Det resulterende præcipitat blev isoleret ved centrifugering, vasket fire

35 gange med vand og tørret. Der blev således opnået N-[4-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-cyanomethyl-amino]-2-fluorbenzoyl]-L-glutaminsyre (indeholdende 0,5 ækvi-

valenter vand, 0,43 g) med smeltepunkt 148-150°C. NMR-spektrum:
(CD₃SOCD₃) 2,0 (m, 2H, CH₂), 2,32 (t, 2H, CH₂CO₂H), 2,34 (s,
3H, 2-CH₃), 4,39 (m, 1H, NHCH), 4,78 (s, 2H, CH₂N), 4,85 (s,
2H, CH₂N), 6,75 (bred s, 1H, aromatisk), 6,82 (bred s, 1H,
5
aromatisk) 6,95-7,76 (m, 3H, aromatisk), 7,96 (d, 1H, 5-H,
J=1,7 Hz), 8,05 (d af d'er, 1H, J=7 og 5 Hz);

Massespektrum: (negativ ion FAB) m/e (P-1) 494;

Grundstofanalyse: Fundet C, 57,0; H, 4,8; N, 13,3;

C₂₄H₂₂FN₅O₆ · 0,5H₂O kræver C, 57,1; H, 4,6; N, 13,9%.

10

Di-tert-butyl-4-cyanomethylamino-2-fluorbenzoyl-L-glutamat an-
vendt som udgangsmateriale blev opnået som følger:

15

En blanding af di-tert-butyl-4-amino-2-fluorbenzoyl-L-glutamat
(the Journal of Medicinal Chemistry, 1983, 26, 1193; 3,2 g)
bromacetonitril (1,27 ml), 2,6-lutidin (1,4 ml) og dimethyla-
cetamid (10 ml) blev omrørt ved 95°C i 3 timer under en argon-
atmosfære. Blandingen blev afkølet til laboratorietemperatur,
udhældt i en blanding af vand (60 ml) og vandig 5M svovlsyre-
opløsning (3 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 50 ml).
20 De kombinerede organiske ekstrakter blev vasket i rækkefølge
med vand, indtil vaskevæskerne var neutrale, tørret over mag-
nesiumsulfat, filtreret og inddampet. Resten blev oprenset
ved kromatografi på en silicagelsøjle under anvendelse af en
25 10:1 vol/vol-blanding af methylenchlorid og ethylacetat som
elueringsmiddel til dannelse af det påkrævede udgangsmateriale
(2,33 g).

EKSEMPEL 28.

30

En blanding af 6-brommethyl-3,4-dihydro-2-methylquinazolin-
4-on (2,5 g), di-tert-butyl-5-cyanomethylamino-2-thenoyl-L-
glutamat (3,5 g), 2,6-lutidin (1,77 g) og 1-methyl-2-pyrroli-
dionon (20 ml) blev omrørt ved 100°C i 3,5 timer. Blandingen
35 blev afkølet til laboratorietemperatur, udhældt i vand (50 ml)
og ekstraheret med ethylacetat (3 x 50 ml). De kombinerede ek-

strakter blev tørret over magnesiumsulfat, filtreret og ind-dampet. Resten blev oprenset ved kromatografi på en silicagel-søjle under anvendelse af en 3:2 vol/vol-blanding af hexan og acetone som elueringsmiddel.

5

En del (0,5 g) af det således opnåede produkt (1,05 g) blev behandlet med trifluoreddikesyre under anvendelse af den procedure, som er beskrevet i andet afsnit af eksempel 27, bortset fra at efter inddampning af reaktionsblandingen til tørhed, gav triturering af resten under diethylether et fast stof, som blev oprenset ved omvendt-fase kromatografi på en silicasøjle (HPSS20) under anvendelse af en opløsningsmiddelgradient med faldende polaritet gående fra en 5:94,8:0,2 vol/vol-blanding til en 61:38,8:0,2 vol/vol-blanding af methanol, vand og trifluoreddikesyre som elueringsmiddel. Der blev således opnået N-[5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-cyanomethylamino]-2-thenoyl]-L-glutaminsyre (indeholdende 1,5 ækvivalenter af trifluoreddikesyre, 0,26 g), med smeltepunkt 125-130°C.

20

Di-tert-butyl-5-cyanomethylamino-2-thenoyl-L-glutamat anvendt som udgangsmateriale blev opnået under anvendelse af den procedure, som er beskrevet i fodnote (4) i eksempel 7, bortset fra at di-tert-butyl-L-glutamat blev anvendt i stedet for diethyl-L-glutamathydrochlorid, og bromacetonitril blev anvendt i stedet for propargylbromid.

25

EKSEMPEL 29.

30

Metoderne beskrevet i det første afsnit af eksempel 3 blev gentaget, bortset fra at di-tert-butyl-5-amino-2-thenoyl-L-glutamat blev anvendt i stedet for diethyl-N-(p-methylaminobenzoyl)-L-glutamat.

35

Det således opnåede produkt blev behandlet med trifluoreddikesyre under anvendelse af den procedure, som er beskrevet i

andet afsnit af eksempel 5. Der blev således opnået N-[5-(N-3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)amino)-2-thenoyl]-L-glutaminsyre (indeholdende 2 ækvivalenter trifluoredikesyre og 1 ækvivalent vand) med smeltepunkt 145-150°C.

5

Di-tert-butyl-5-amino-2-thenoyl-L-glutamat anvendt som udgangsmateriale blev opnået under anvendelse af den procedure, som er beskrevet i fodnote (4) i eksempel 7, bortset fra at di-tert-butyl-L-glutamat blev anvendt i stedet for diethyl-L-glutamathydrochlorid, og at alkyleringstrinnet med propargylbromid blev udeladt.

10

EKSEMPEL 30.

15

Diphenylphosphorylazid (3,44 g) og triethylamin (6,9 ml) blev i rækkefølge sat til en blanding af p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoesyre (i form af trifluoreddikesyresaltet deraf; 5,2 g) og dimethylformamid (50 ml), og blandingen blev omrørt ved laboratorietemperatur i 18 timer. Det præcipiterede faste stof blev separeret ved filtrering, vasket med dimethylformamid (10 ml) og diethylether (30 ml) og derpå tørret.

20

En blanding af en del (0,37 g) af den således opnåede forbindelse (3,05 g), L-tert-leucin (0,14 g), 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (0,6 g) og dimethylformamid (50 ml) blev omrørt ved laboratorietemperatur i 18 timer. Blandingens blev inddampet til et volumen på ca. 5 ml, udhældt i en blanding (50 ml) af is og vand, syrnede til pH-værdi 3 med vandig 0,2N-saltsyreopløsning og centrifugeret. Den faste rest blev vasket med vand (5 x 20 ml) og tørret. Der blev således opnået N-[p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl]-L-tert-leucin (indeholdende 1,5 ækvivalenter af vand, 0,2 g) med smeltepunkt 155-158°C.

30

35

NMR-spektrum: (CD₃SOCD₃) 1,08 (s, 9H, 3 x CH₃), 2,40 (s, 3H, CH₃), 3,27 (t, 1H, C=CH, J=2 Hz), 4,38 (m, 3H, NHCH og

CH₂C≡H), 4,83 (s, 2H, CH₂N), 6,9 (d, 2H, aromatisk, J=9Hz),
7,61 (d, 1H, 8-H, J=8,5 Hz), 7,72 (m, 1H, 7-H), 7,81 (d, 2H,
aromatisk og 5-H), 8,05 (1H, d, CONH), 12,22 (s, 1H, NH);

Massespektrum: (Negativ ion FAB) m/e (P-1) 459;

5 Grundstofanalyse: Fundet C, 64,2; H, 6,3; N, 11,7;

C₂₆H₂₈N₄O₄. 1,5 H₂O kræver C, 64,0; H, 6,4; N, 11,5%.

EKSEMPEL 31.

10

Metoden beskrevet i eksempel 30 blev gentaget under anvendelse
af den pågældende aminosyre i stedet for L-tert-leucin. Der
blev således opnået de i den efterfølgende tabel VII beskrevne
forbindelser, hvis strukturer blev fastslået ved protonmagne-
15 tisk resonans og massespektroskopi og ved grundstofanalyse. I
nærværende eksempel er aminosyreresterne betegnet ifølge sæd-
vanlig standard (Pure and Applied Chemistry, 1974, 40, 317-331
og European Journal of Biochemistry, 1984, 138, 9-37).

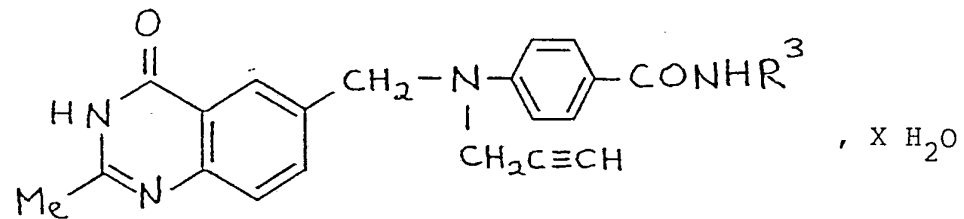
20

25

30

35

Tabel VII



Eksempel 31 Forbindelse Nr.	H ₂ NR ³	(Fodnote)	X	Smeltepunkt (°C)	
15	1	L-leucin		2	203-206
	2	L-isoleucin		1	138-141
20	3	L-alloisoleucin		1	139-141
	4	(2S)-2-aminobutan- syre		1,3	142-144
25	5	(2S)-2-aminopen- tansyre		1	138-141
	6	(2S)-2-aminohe- xansyre		1,3	144-148
30	7	L-methionin		0,5	237-242
	8	L-2-phenylglycin		1,3	158-160
35	9	(2S)-2-aminoadi- pinsyre		1	144-146

Tabel VIII

5	Eks. Nr.	R ¹	R ²	Ar	Relativ aktivitet	
					L1210	MCF-7
	CB3717	amino	prop-2-ynyl	1,4-phenylen	1,0 (3,4µM)	1,0 (0,35µM)
10	CB3804	hydrogen	prop-2-ynyl	1,4-phenylen	0,12	0,25
	1	methyl	prop-2-ynyl	1,4-phenylen	0,026	0,017
	2(1)	methyl	ethyl	1,4-phenylen	0,1	0,006
15	3	methyl	methyl	1,4-phenylen	0,03	0,01
	4(1)	methyl	hydrogen	1,4-phenylen	0,02	0,01
	4(2)	methyl	prop-2-enyl	1,4-phenylen	0,05	0,03
	4(3)	methyl	3-hydroxy- propyl	1,4-phenylen	0,36	0,25
20	4(4)	methyl	2-fluorethyl	1,4-phenylen	0,12	0,11
	4(5)	methyl	2-hydroxyethyl	1,4-phenylen	0,07	0,1
	4(8)	methyl	acétonyl	1,4-phenylen	0,35	0,8
25	4(9)	ethyl	prop-2-ynyl	1,4-phenylen	0,73	0,75
	4(14)	hydroxy- methyl	prop-2-ynyl	1,4-phenylen	1,5	0,33
	4(21)	chlor	prop-2-ynyl	1,4-phenylen	20	250
30	5(1)	fluor- methyl	prop-2-ynyl	1,4-phenylen	0,1	0,1
	6	methyl	methyl	2-fluor- 1,4-phenylen	0,006	0,01
35	7(2)	methyl	ethyl	2-fluor- 1,4-phenylen	0,019	0,01

			73		
	7(8)	methyl methyl	thien-2,5- diyl	0,002	0,002
	7(10)	methyl propyl	thien-2,5- diyl	0,12	0,25
5	7(12)	methyl prop-2-ynyl	pyrid-2,5- diyl	0,016	0,1
	9(3)	methoxy prop-2-ynyl	1,4-phenylen	0,56	5
10	9(11)	methoxy ethyl	thien-2,5- diyl	0,7	2
	13	mercapto prop-2-ynyl	1,4-phenylen	18	38
15	20	methyl ethyl	thiazol-2,5- diyl	0,3	0,8
	23(1)	methyl ethyl	thiazol-5,2- diyl	0,01	0,002
	11*	methyl prop-2-ynyl	1,4-phenylen	7,3	128
20	11**	methyl prop-2-ynyl	1,4-phenylen	1,2	112

Fodnoter

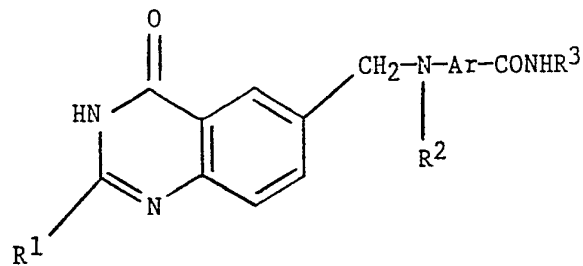
* I denne forbindelse er glutaminsyre erstattet med L-alanin;

** I denne forbindelse er glutaminsyre erstattet med L-asparaginsyre.

Som det fremgår af ovenstående tabel, er foretrukne quinazoliner ifølge opfindelsen 50-500 gange mere aktive end forbindelsen CB3717 til inhibering af væksten af L1210-cellelinien.

P a t e n t k r a v .

1. 4-oxo-6-aminomethyl-quinazolinderivat med den almene formel



5

hvor R^1 er alkyl, alkoxy eller alkylthio, hver med op til 4 carbonatomer; phenyl eller phenoxy; halogen, hydroxy, mercapto eller pyrimidinylthio; alkyl med op til 3 carbonatomer, der bærer én substituent valgt blandt hydroxy, amino, pyrimidinylthio, alkoxy og alkanoylamino, hver med op til 4 carbonatomer, eller som bærer 1, 2 eller 3 fluorsubstituent; eller alkoxy med op til 3 carbonatomer, som bærer én substituent valgt blandt hydroxy og alkoxy med op til 4 carbonatomer;

15

hvor R^2 er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, fluoralkyl, cyanoalkyl, aminoalkyl, alkanoylalkyl, carboxyalkyl eller carbamoylalkyl, hver med op til 5 carbonatomer;

20

hvor Ar er 1,4-phenylen, der er usubstitueret, eller som bærer én substituent valgt blandt nitro, hydroxy og amino og alkyl, alkoxy, fluoralkyl og alkanoylamino hver med op til 4 carbonatomer, eller som bærer en eller flere halogensubstituent, eller hvor Ar er thien-2,5-diyl, pyrid-2,5-diyl eller thiazol-2,5-diyl, som er usubstitueret, eller som bærer én halogensubstituent; og hvor R^3 er således, at R^3-NH_2 er en aminosyre; eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf eller en ester dannet med en alifatisk alkohol med op til 6 carbonatomer.

30

2. Quinazolinderivat ifølge krav 1, kendt ved, at R^1 er methyl, ethyl, methylthio, phenyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, hydroxymethyl, methoxymethyl eller acetamidomethyl; R^2 er hydrogen, methyl, ethyl, propyl, prop-2enyl, prop-2-ynyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl eller

35

2-aminoethyl; Ar er 1,4-phenylen, som er usubstitueret, eller som bærer én substituent valgt blandt chlor, methyl, methoxy og trifluormethyl, eller thien-2,5-diyl, som eventuelt bærer én chloresubstituent, og R^3 er således, at R^3-NH_2 er L-alanin, L-glutaminsyre eller L-asparaginsyre.

3. Quinazolinderivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, phenoxy, fluor, chlor, hydroxy, mercapto, pyrimidin-2-ylthio, pyrimidin-2-ylthiomethyl, 2-hydroxyethoxy eller 2-methoxyethoxy; R^2 er hydrogen, methyl, ethyl, prop-2-ynyl, 3-hydroxypropyl, 3-methoxypropyl, 2-fluorethyl, cyanomethyl, acetonyl, carboxymethyl eller carbamoylmethyl; Ar er 1,4-phenylen, som er usubstitueret, eller som bærer én substituent valgt blandt fluor, chlor, nitro, hydroxy, amino og acetamido, eller Ar er thien-2,5-diyl, pyrid-2,5-diyl eller thiazol-2,5-diyl, som er usubstitueret, eller som bærer én fluor- eller chloresubstituent; og R^3 er således, at R^3-NH_2 er L-glutaminsyre, glycin, L-phenylalanin, L-serin, L-ornithin eller L-asparaginsyre.

4. Quinazolinderivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er methyl, ethyl, methoxy, fluormethyl eller hydroxymethyl, R^2 er hydrogen, methyl, ethyl, propyl, prop-2-enyl, prop-2-ynyl eller 2-hydroxyethyl, Ar er 1,4-phenylen eller thien-2,5-diyl, og R^3-NH_2 er L-glutaminsyre.

5. Quinazolinderivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er methyl, methoxy, fluormethyl eller hydroxymethyl, R^2 er hydrogen, methyl, ethyl, prop-2-ynyl, 3-hydroxypropyl, 2-fluorethyl eller acetonyl, Ar er 1,4-phenylen, thien-2,5-diyl, pyrid-2,5-diyl eller 2-fluor-1,4-phenylen, og R^3 er således, at R^3-NH_2 er L-glutaminsyre.

6. Forbindelsen N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre.

7. Forbindelsen

N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]benzoyl-L-glutaminsyre,

N-p-[N-(2-ethyl-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre,

5 N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-o-fluorbenzoyl-L-glutaminsyre,

N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]-o-fluorbenzoyl-L-glutaminsyre,

10 N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]-o-fluorbenzoyl-L-glutaminsyre,

N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutaminsyre,

15 N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]-2-thenoyl)-L-glutaminsyre,

N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]picolinoyl)-L-glutaminsyre,

20 N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(2-fluorethyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre,

N-p-[N-(3,4-dihydro-2-methoxy-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre,

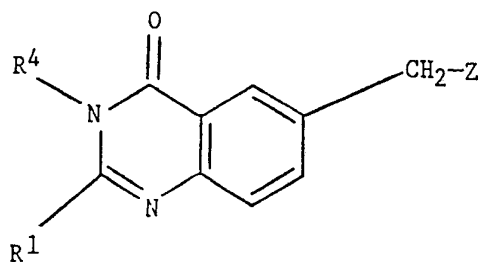
25 N-p-[N-(3,4-dihydro-2-hydroxymethyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre,

N-p-[N-(3,4-dihydro-2-hydroxymethyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]benzoyl-L-glutaminsyre,

30 N-p-[N-(2-fluormethyl-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-(prop-2-ynyl)amino]benzoyl-L-glutaminsyre eller

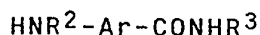
N-p-[N-(2-fluormethyl-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-ethylamino]benzoyl-L-glutaminsyre.

35 8. Fremgangsmåde til fremstilling af et quinazolinderivat ifølge krav 1 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf eller en ester dannet med en alifatisk alkohol med op til 6 carbonatomer, k e n d e t e g n e t ved,
(a) reaktion af en forbindelse med formlen



5

hvor R^1 har den i krav 1 anførte betydning, forudsat at når R^1 er hydroxyalkyl, aminoalkyl eller hydroxyalkoxy, er hydroxy- og aminogrupperne beskyttet med sædvanlige beskyttende grupper, R^4 er hydrogen eller en beskyttende gruppe, og Z er en fortrængelig gruppe, med en forbindelse med formlen

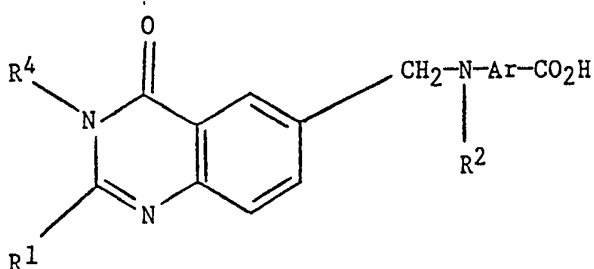


15

hvor R^2 , Ar og R^3 har de i krav 1 anførte betydninger, forudsat at når R^2 er hydroxyalkyl, aminoalkyl eller carboxyalkyl, når der er en amino- eller hydroxygruppe i Ar, eller når der er en amino-, hydroxy- eller carboxygruppe i R^3 , er enhver amino- og carboxygruppe beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, og enhver hydroxygruppe kan være beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, eller alternativt behøver enhver hydroxygruppe ikke at være beskyttet, hvorefter en eventuel uønsket beskyttende gruppe i R^1 , R^2 , R^3 og Ar fjernes,

25

(b) reaktion af en syre med formlen



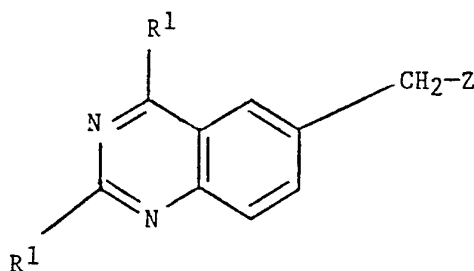
30

eller et reaktionsdygtigt derivat deraf med en forbindelse med formlen $R^3\text{-NH}_2$, hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og Ar har de i krav 1 anførte betydninger, og enhver mercapto-, amino- og carboxygruppe i R^1 , R^2 , R^3 og Ar er beskyttet med en sædvanlig be-

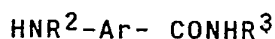
35

skyttende gruppe, og enhver hydroxygruppe i R^1 , R^2 , R^3 og Ar kan være beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, eller alternativt behøver enhver hydroxygruppe ikke at være beskyttet, hvorefter de beskyttende grupper fjernes på sædvanlige måder,

(c) til fremstilling af en forbindelse, hvori R^1 er alkoxy, phenoxy eller alkoxy med op til 3 carbonatomer, der bærer én substituent valgt blandt hydroxy og alkoxy med op til 4 carbonatomer, reaktion af en forbindelse med formlen



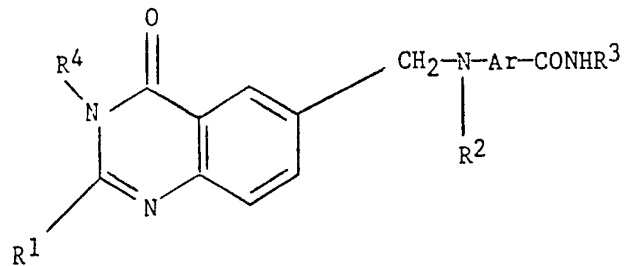
hvor R^1 er alkoxy, phenoxy eller alkoxy med op til 3 carbonatomer, som bærer én substituent valgt blandt hydroxy og alkoxy med op til 4 carbonatomer, forudsat at når der er en hydroxysubstituent i R^1 , er den beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, og Z er en fortrængelig gruppe, med en forbindelse med formlen



hvor R^2 , R^3 og Ar har de i krav 1 anførte betydninger, forudsat at når R^2 er hydroxyalkyl, aminoalkyl eller carboxyalkyl, når der er en amino- eller hydroxygruppe i Ar, eller når der er en amino-, hydroxy- eller carboxygruppe i R^3 , er enhver amino- og carboxygruppe beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, og enhver hydroxygruppe kan være beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, eller alternativt behøver enhver hydroxygruppe ikke at være beskyttet, hvorefter de beskyttende grupper fjernes på sædvanlig måde, og R^1 -gruppen, der befinder sig i 4-stillingen i quinazolinringen, fjernes ved hydrolyse med en base,

(d) til fremstilling af en forbindelse, hvori R^1 er mercapto, alkylthio, pyrimidinylthio eller pyrimidinylthioalkyl, reaktion af en quinazolin med formlen

5



10

15

hvor R^1 er halogen eller halogenalkyl, og R^2 , R^3 , R^4 og Ar har de i krav 1 anførte betydninger, forudsat at når R^2 er hydroxyalkyl, aminoalkyl eller carboxyalkyl, når der er en amino- eller hydroxygruppe i Ar, eller når der er en amino-, hydroxy- eller carboxygruppe i R^3 , kan enhver amino-, carboxy- og hydroxygruppe være beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, eller alternativt behøver enhver amino-, carboxy- og hydroxygruppe ikke at være beskyttet, med thiourinstof

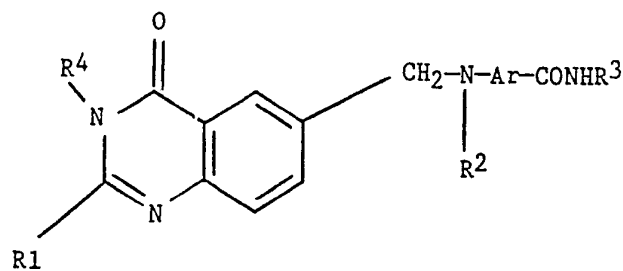
20

til dannelse af en forbindelse, hvor R^1 er mercapto, eller med en alkyl- eller pyrimidinylthiol til dannelse af en forbindelse, hvor R^1 er alkylthio, pyrimidinylthio, alkylthioalkyl eller pyrimidinylthioalkyl,

hvorefter de beskyttende grupper fjernes på sædvanlig måde, eller

(e) til fremstilling af en forbindelse, hvor R^1 er alkylthio, reaktion af en quinazolin med formlen

25



30

35

hvor R^1 er mercapto, og R^2 , R^3 , R^4 og Ar har de i krav 1 anførte betydninger, forudsat at når R^2 er hydroxyalkyl, aminoalkyl eller carboxyalkyl, når der er en amino- eller hydroxygruppe i Ar, eller når der er en amino-, hydroxy- eller carboxygruppe i R^3 , kan enhver amino-, carboxy- og hydroxygruppe være beskyttet med en sædvanlig beskyttende gruppe, eller al-

ternativt behøver enhver amino-, carboxy- og hydroxygruppe ikke at være beskyttet, med en base, hvorefter det fremkomne thio-
latsalt alkyleres med et alkylhalogenid til dannelse af en
forbindelse, hvori R¹ er alkylthio, hvorefter de eventuelle
5 beskyttende grupper fjernes på sædvanlig måde.

9. Farmaceutisk middel, k e n d e t e g n e t ved, at inde-
holde et quinazolinderivat ifølge krav 1 eller et farmaceutisk
acceptabelt salt deraf eller en ester dannet med en alifatisk
10 alkohol med op til 6 carbonatomer sammen med et farmaceutisk
acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærerstof.

10. Anvendelse af et quinazolinderivat ifølge krav 1 eller et
farmaceutisk acceptabelt salt deraf eller en ester dannet med
15 en alifatisk alkohol med op til 6 carbonatomer til fremstil-
ling af et lægemiddel til behandling af tumorer i det menne-
skelige legeme eller et dyrelegeme.

20

25

30

35