

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 892015 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 892015

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D239/90

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 27.04.1989

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 27.04.1989

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 28.10.1989

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.04.1988 GB 8809978

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Imperial Chemical Industries PLC, 20 Manchester Square, London W1U 3AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •National Research Development, 101 Newington Causeway London SE1 6BU, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Hughes, Leslie Richard, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Oldfield, John, Handforth, Wilmslow, Cheshire SK9 3BJ, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Pegg, Stephen John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kasvaintenvastaisia aineita

Antitumöriä aineita

Kasvaintenvastaisia aineita

Tämä keksintö koskee uusia kasvaintenvastaisia aineita ja erityisesti kinatsoliinijohdannaisia, joilla on kasvaintenvastaista aktiivisuutta. Keksinnön kohteena ovat uudet kinatsoliinijohdannaiset ja menetelmät niiden valmistamiseksi, uudet farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät näitä kinatsoliinijohdannaisia ja näiden kinatsoliinijohdannaisten käyttö sellaisten uusien lääkkeiden valmistukseen, joita käytetään lämmilveristen eläinten, kuten ihmisen kasvaintenvastaisina aineina.

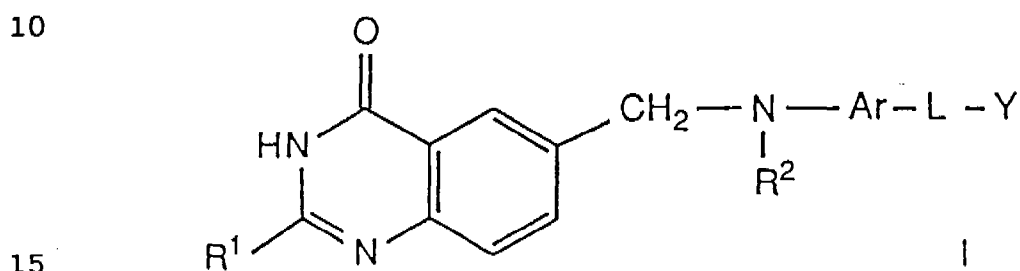
Erään kasvaintevastaisten aineiden ryhmän muodostavat antimitaboliitit, jotka ovat foolihapon antagonisteja, kuten aminopteriini ja metotreksaatti. Eräs uudempi tähän tyyppiin kuuluva yhdiste, joka osoittautui kliinissä kokeissa erittäin lupaavaksi, tunnetaan nimellä CB3717 ja se on kuvattu GB-patenttijulkaisussa 2065653B. Vaikka CB3717 osoittautui aktiiviseksi ihmisen rintasyövän, munasarjasyövän ja maksasyövän suhteen, niin sillä oli myös taipumus olla myrkyllinen ihmisille, varsinkin maksan ja munuaisten suhteen [Calvert, Alison, Harland, Robinson, Jackman, Jones, Newell, Siddik, Whiltshaw, McElwain, Smith ja Harrap, J. Clin. Oncol, 1986, 4, 1245; Cantwell, Bassendine, Curtin, Loose, Harris ja James, J. Hepatol., 1987, 4, 39; Cantwell, Macaulay, Harris, Kaye, Smith, Milsted ja Calvert, Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1988, 24, 733; Sessa, Zucchetti, Ginier, Willems, D'Incalci ja Cavalli, Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1988, 24, 769].

CB3717-tyyppisten yhdisteiden uskotaan toimivan kasvaintenvastaisina aineina estämällä tymidylaattisyntaasi-entsyymiä. CB3717:n kasvaintenvastainen aktiivisuus voidaan osoittaa in vitro määrittämällä sen estovaikutus tähän entsyymiin ja soluviljelmissä määrittämällä estovaikutus syöpäsolulinjoihin, kuten hiiren leukemiasolulinjoihin L1210 ja L5178Y TK-/- ja rintasyöpäsolulinjaan MCF-7.

Muiden CB3717-tyyppisten yhdisteiden kasvainten-
 vastainen aktiivisuus voidaan siten tutkia ja verrata
 CB3717:n aktiivisuuteen määrittämällä aktiivisuus esimer-
 kiksi samaa entsyymiä ja samoja solulinjoja vastaan.

5 Nyt on keksitty, että esillä olevan keksinnön mu-
 kaisilla kinatsoliinijohdannaisilla on CB3717-tyyppistä
 aktiivisuutta.

Keksinnön kohteena ovat kinatsoliinit, joiden kaava
 on I



jossa R^1 on vety tai amino tai 1 - 6 hiiliatomia sisältävä
 alkyyl- tai alkoksiryhmä; tai R^1 on 1 - 3 hiiliatomia si-
 sältävä alkyyl-, jossa on hydroksisubstituentti tai jossa
 20 on 1, 2 tai 3 fluorisubstituenttia; tai R^1 on 1 - 3 hiili-
 atomia sisältävä hydroksialkoksi tai korkeintaan 6 hiili-
 atomia sisältävä alkoksialkoksi;

R^2 on vety, alkyyl-, alkenyyli-, alkynyyli-, hydroksial-
 kyyli- tai halogeenialkyyli-ryhmä, jossa on korkeintaan 6
 25 hiiliatomia;

Ar on fenyleeni- tai heterosykleeniryhmä, joka voi olla
 substituimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella ha-
 logeeni-, hydroksi- ja/tai aminosubstituentilla;

L on ryhmä, jonka kaava on $-CO.NH-$ tai $-CO.NR^3-$, jossa R^3
 30 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyl-; ja

Y on vety tai alkyyl-, sykloalkyyli-, alkenyyli- tai
 alkynyyli-ryhmä, joka sisältää korkeintaan 6 hiiliatomia;
 tai Y on ryhmä, jonka kaava on $-A-Y^1$, jossa A on korkein-
 taan 6 hiiliatomia sisältävä alkyleeni ja Y^1 on hydroksi,
 35 amino, nitro, syaani, merkaptotai halogeeni tai

alkoksi-, alkyylimino-, dialkyylimino-, halogeenialkyili-, alkyylitio-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli- tai sykloalkyyli-ryhmä, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia;

- 5 sillä edellytyksellä, ettei ryhmässä -L-Y ole metyleeni- tai metiini-ryhmän sisältävää ryhmää liittyneenä kuin korkeintaan yhteen heteroatomiin; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

- Tässä selityksessä ilmaisuun "alkyyli" sisältyvät
10 sekä suora- että haaraketjuiset alkyyliryhmät, mutta viitattaessa erillisiin alkyyliryhmiin (esim. propyyli) tarkoitetaan pelkästään suoraketjuista ryhmää. Sama pätee myös muihin geneerisiin termeihin.

- On huomattava, että keksinnön mukaisissa kinatsoliineissa on yksi tai useampi asymmetrinen hiiliatomi ja
15 että ne voivat siten esiintyä rasemaatteina ja optisesti aktiivisina muotoina. On ymmärrettävä, että keksintö koskee kinatsoliinin raseemisia ja optisesti aktiivisia muotoja, joilla on kasvaintenvastaista aktiivisuutta, jolloin
20 on yleisesti tunnettua, miten raseeminen yhdiste jaetaan optisesti aktiivisiin muotoihin.

Edellä mainittujen geneeristen radikaalien sopivia merkityksiä on esitetty seuraavassa.

- $R^1:n$, $R^2:n$, $R^3:n$ tai $Y:n$ sopivia merkityksiä niiden
25 ollessa 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyili ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sekbutyyli, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli, tert-pentyyli, heksyyli tai isoheksyyli.

- $Y:n$ ja $Y^1:n$ sopivia merkityksiä niiden ollessa
30 sykloalkyyli ovat esimerkiksi syklopropyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli.

- Kun Y on alkenyyli, se on esimerkiksi prop-2-enyyli, but-2-enyyli, but-3-enyyli, 2-metyyliprop-2-enyyli, heks-2-enyyli, heks-5-enyyli tai 2,3-dimetyylibut-2-
35 enyyli.

Kun Y on alkynyyli, se on esimerkiksi prop-2-ynyyli, but-2-ynyyli, but-3-ynyyli, pent-2-ynyyli, 3-metyyli-pent-4-ynyyli, heks-2-ynyyli tai heks-5-ynyyli.

5 R^1 :n ja Y^1 :n sopivia merkityksiä niiden ollessa 1-6 hiiliatomia sisältäviä alkoksiryhmiä ovat esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, pentyylioksi tai heksyylioksi.

Kun Y^1 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyylitio, se on sopivasti esimerkiksi metyyliitio, etyyliitio, propyyliitio, isopropyyliitio, butyyliitio, isobutyyliitio, tert-butyyliitio, sek-butyyliitio, pentyyliitio tai heksyyliitio.

Kun Y^1 on halogeeni tai Ar:n mahdollinen substituentti on halogeeni, se on esimerkiksi fluori, kloori, bromi tai jodi.

15 Kun R^1 on substituoitu alkyyli, se on esimerkiksi fluorimetyyli, difluorimetyyli, trifluorimetyyli, 2-fluorietyyli, 3-fluoripropyyli, hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli tai 3-hydroksipropyyli.

Kun R^1 on substituoitu alkoksi, se on esimerkiksi 20 2-hydroksietoksi, 2-metoksietoksi, 3-metoksipropoksi tai 2-etoksietoksi.

Kun R^2 on alkenyyli, se on sopivasti esimerkiksi prop-2-enyyli, 2-metyyliprop-2-enyyli, but-2-enyyli tai but-3-enyyli; ja kun se on alkynyyli, se on esimerkiksi 25 prop-2-ynyyli tai but-3-ynyyli; ja kun se on hydroksialkyyli tai halogeenialkyyli, se on esimerkiksi 2-hydroksietyyli, 3-hydroksipropyyli, 2-fluorietyyli, 2-kloorietyyli, 2-bromietyyli, 3-fluoripropyyli tai 3-klooripropyyli.

Kun Ar on fenyleeni, se on esimerkiksi 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni.

Kun Ar on fenyleeni, esimerkiksi 5- tai 6-jäseninen aromaattinen (so. täysin tyydyttymätön) heterosykleenidiradikaali, jossa on korkeintaan 3 heteroatomia, so. happi-, typpi- tai rikkiatomia, niin se on esimerkiksi 35 tienyleeni, pyridyleeni tai tiatsolyleeni.

Kun A on alkyleeni, se on esimerkiksi metyleeni, etyleeni, etylideeni, trimetyleeni, propylideeni, propyleeni, 2-trifluorimetyylietyleeni, 1-etyylietyleeni, 1-propyylietyleeni, 1-isopropyylietyleeni, tetrametyleeni, pentametyleeni tai heksametyleeni.

Kun Y¹ on alkyyliamino, dialkyyliamino, halogeenialkyyli, alkyylisulfinyyli tai alkyylisulfonyyli, se on sopivasti esimerkiksi metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, isopropyyliamino, butyyliamino, pentyyliamino, heksyyliamino, dimetyyliamino, N-etyyli-N-metyyliamino, dietyyliamino, N-metyyli-N-propyyliamino, N-metyyli-N-isopropyyliamino, N-etyyli-N-isopropyyliamino, di-isopropyyliamino, fluorimetyyli, di-fluorimetyyli, trifluorimetyyli, 2-fluorietyyli, 3-fluoripropyyli, pentafluorietyyli, heptafluoripropyyli, kloorimetyyli, dikloorimetyyli, metyylisulfinyyli, etyylisulfinyyli, propyylisulfinyyli, isopropyylisulfinyyli, butyylisulfinyyli, isobutyylisulfinyyli, sek-butyylisulfinyyli, tert-butyylisulfinyyli, metyylisulfonyyli, etyylisulfonyyli, propyylisulfonyyli, isopropyylisulfonyyli, butyylisulfonyyli, isobutyylisulfonyyli, sek-butyylisulfonyyli tai tert-butyylisulfonyyli.

Keksinnön mukaisen riittävän emäksisen kinatsoliinin sopiva farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on happoadditiosuola, esimerkiksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon happoadditiosuola, esimerkiksi kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon, trifluorietikkahapon, sitruunahapon tai maleiinihapon suola.

Erityisiä keksinnön mukaisia kinatsoliineja ovat sellaiset, joiden kaavassa I

R¹ on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli- tai alkoksiryhmä; tai R¹ on 1 - 3 hiiliatomia sisältävä alkyyli, jossa on hydroksisubstituentti tai jossa on 1, 2 tai 3 fluorisubstituenttia; tai R¹ on 1 - 3 hiiliatomia sisältävä hydroksialkoksi tai korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävä alkoksialkoksi;

R^2 o vety, alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, hydroksialkyyli- tai halogeenialkyyli-ryhmä, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia;

Ar on fenyleeni- tai heterosykleeniryhmä, joka voi olla
5 substituoitu yhdellä tai kahdella halogeeni-, hydroksi- ja/tai aminosubstituentilla;

L on ryhmä, jonka kaava on $-CO.NH-$ tai $-CO.NR^3-$, jossa R^3 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli; ja

Y on vety tai alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä, joka sisältää korkeintaan 6 hiiliatomia; tai
10 Y on ryhmä, jonka kaava on $-A-Y^1$, jossa A on korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävä alkyleeni ja Y^1 on hydroksi, amino, nitro tai syaani tai alkoksi-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, halogeenialkyyli-, alkyyliitio-, alkyyliisulfinyyli-, alkyyliisulfonyyli-ryhmä, jossa on korkeintaan 6
15 hiiliatomia;

sillä edellytyksellä, ettei ryhmässä $-L-Y$ ole metyleeni- tai metiiniryhmän sisältävää ryhmää liittyneenä kuin korkeintaan yhteen heteroatomiin;

20 tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Edelleen erään erityisen keksinnön mukaisten kinatsoliinien ryhmän muodostavat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on vety tai amino tai alkyyli (varsinkin metyyli, etyyli tai isopropyyli) tai alkoksi (varsinkin metoksi tai etoksi), joissa kussakin on 1 - 6 hiiliatomia; tai R^1
25 on 1 - 3 hiiliatomia sisältävä alkyyli, jossa on hydroksisubstituenttia tai 1, 2 tai 3 fluorisubstituenttia (varsinkin fluorimetyyli, difluorimetyyli, trifluorimetyyli, 2-fluorietyyli, hydroksimetyyli tai 2-hydroksietyyli); tai
30 R^1 on 1 - 3 hiiliatomia sisältävä hydroksialkoksi tai korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävä alkoksialkoksi (varsinkin 2-hydroksietoksi, 2-metoksietoksi tai 2-etoksi-etoksi); R^2 on vety, alkyyli (varsinkin metyyli, etyyli tai propyyli), alkenyyli (varsinkin prop-2-enyyli), alkynyyli (varsinkin prop-2-ynyyli), hydroksialkyyli (varsinkin

kin 2-fluorietyyli, 2-kloorietyyli, 2-bromietyyli tai 3-fluoripropyli), joissa kaikissa on korkeintaan 6 hiiliatomia; Ar on fenyleeni (varsinkin 1,4-fenyleeni) tai heterosykkeeni (varsinkin tienyleeni, pyridyleeni tai tiatsolyyleeni), joka on substituoimaton tai jossa on yksi tai kaksi halogeeni- (varsinkin fluori, kloori tai bromi), hydroksi- ja/tai aminosubstituenttia: L on ryhmä, jonka kaava on $-CO.NH-$ tai $-CO.NR^3-$, jossa R^3 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyylili (varsinkin metyyli tai etyyli); ja Y on vety tai alkyylili (varsinkin metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli tai tert-butyyli), sykloalkyyli (varsinkin syklopentyyli tai sykloheksyyli), alkenyyli (varsinkin prop-2-enyyli tai but-2-enyyli) tai alkynyyli (varsinkin prop-2-ynyyli tai but-2-ynyyli), joista jokaisessa on korkeintaan 6 hiiliatomia; tai Y on ryhmä, jonka kaava on $-A-Y^1$, jossa A on korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävä alkyleeni (varsinkin metyleeni, etyleeni, etylideeni, trimetyleeni, propylideeni, propyleeni, 2-trifluorimetyylietyleeni, 1-isopropyylietyleeni, tetrametyleeni, pentametyleeni tai heksametyleeni) ja Y^1 on hydroksi, amino, nitro, syaani, merkaptotai halogeeni (varsinkin fluori, kloori tai bromi) tai alkoksi (varsinkin metoksi tai etoksi), alkyyliamino (varsinkin metyyliamino, etyyliamino, isopropyyliamino tai butyyliamino), dialkyyliamino (varsinkin dimetyyliamino, dietyyliamino tai di-isopropyyliamino), halogeenialkyylili (varsinkin fluorimetyyli, difluorimetyyli, trifluorimetyyli tai pentafluorietyyli), alkyylitio (varsinkin metyyliitio, etyyliitio, propyyliitio, isopropyyliitio, butyyliitio, isobutyyliitio tai tert-butyyliitio), alkyylisulfinyyli (varsinkin metyylisulfinyyli, etyylisulfinyyli, isopropyylisulfinyyli, butyylisulfinyyli, isobutyylisulfinyyli tai tert-butyylisulfinyyli), alkyylisulfonyyli (varsinkin metyylisulfonyyli, etyylisulfonyyli tai isopropyylisulfonyyli) tai sykloalkyyli (varsinkin syklopentyyli tai sykloheksyyli), joista jokaisessa on korkeintaan 6 hiiliatomia;

sillä edellytyksellä, ettei ryhmässä -L-Y ole metyleeni- tai metiiniryhmän sisältävää ryhmää liittyneenä kuin korkeintaan yhteen heteroatomiin;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

- 5 Edullisia keksinnön mukaisia kinatsoliineja ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on vety, amino, metyyli, etyyli, metoksi tai fluorimetyyli; R^2 on vety, metyyli, etyyli, propyyli, prop-2-enyyli, prop-2-ynyyli, 2-hydroksietyyli, 3-hydroksipropyyli, 2-fluorietyyli tai
- 10 2-bromietyyli; Ar on 1,4-fenyleeni, tiofeeni-2,5-diyyli, pyridiini-2,5-diyyli tai tiatsoli-2,5-diyyli, joka on substituoimaton tai jossa on yksi tai kaksi fluori-, kloori-, hydroksi- ja/tai aminosubstituenttia; L on ryhmä, jonka kaava on $-CO.NH-$ tai $-CO.NR^3-$, jossa R^3 on metyyli tai etyyli; ja Y on vety, metyyli, etyyli, propyyli, iso-
- 15 propyyli, isobutyyli tai tert-butyyli; tai Y on ryhmä, jonka kaava on $-A-Y^1$, jossa A on metyleeni, etyleeni, etylideeni, trimetyleeni, propyleeni, 2-trifluorimetyylietyleeni, 1-isopropyylietyleeni, tetrametyleeni, pentametyleeni tai heksametyleeni ja Y^1 on hydroksi, amino, nitro,
- 20 syaani, merkapto, kloori, metoksi, metyyliamino, etyyliamino, butyyliamino, dimetyyliamino, dietyyliamino, metyyllitio, etyyllitio, propyyllitio, isopropyyllitio, tert-butyyllitio, metyyllisulfinyyli, etyyllisulfinyyli, isopropyyllisulfinyyli, tert-butyyllisulfinyyli tai metyyli-
- 25 sulfonyyli;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

- Vielä erään edullisen keksinnön mukaisten kinatsoliinien ryhmän muodostavat kaavan I mukaiset yhdisteet,
- 30 joissa R^1 on metyyli; R^2 on metyyli, etyyli tai prop-2-ynyyli; Ar on 1,4-fenyleeni; L on ryhmä, jonka kaava on $-CO.NH-$; ja Y on propyyli, isopropyyli tai isobutyyli tai Y on ryhmä, jonka kaava on $-A-Y^1$, jossa A on metyleeni, etyleeni, trimetyleeni, 2-metyylietyleeni, 2-trifluorimetyylietyleeni, 1-isopropyylietyleeni, tetrametyleeni tai
- 35 tyylitietyleeni, 1-isopropyylietyleeni, tetrametyleeni tai

pentametyeeni ja Y^1 on hydroksi, amino, syaani, kloori, metoksi, butyyliamino, dimetyyliamino, dietyyliamino, metyyllitio, etyyllitio, metyyllisulfinyyli tai metyyllisulfonyyli; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5 Erityisen edullisia keksinnön mukaisia kinatsoliineja ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on metyyli, R^2 on vety, metyyli, etyyli, prop-2-ynyyli tai 2-fluorietyyli; Ar on 1,4-fenyleeni tai tiofeeni-2,5-diyyli tai pyridiini-2,5-diyyli tai tiatsoli-2,5-diyyli,
10 joiden jokaisen 2-asemassa on ryhmä -L-Y, tai Ar on 2-fluori-1,4-fenyleeni, jonka 1-asemassa on ryhmä -L-Y; L on ryhmä, jonka kaava on -CO.NH- ja Y on vety, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli tai isobutyyli; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

15 Vielä erityisen edullisia keksinnön mukaisia kinatsoliineja ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on metyyli, R^2 on etyyli tai prop-2-ynyyli; Ar on 1,4-fenyleeni; L on ryhmä, jonka kaava on -CO.NH-; ja Y on propyyli, isobutyyli, 2-hydroksi-2-trifluorimetyyli-
20 etyyli, 2-hydroksi-1-isopropyylietyyli, 2-hydroksietyyli, 3-hydroksipropyyli, 4-hydroksibutyyli, 6-hydroksiheksyyli, 2-aminoetyyli, syaanimetyyli, 2-syaanietyyli, 5-syaanipentyyli, 3-klooripropyyli, 2-metoksietyyli, 2-butyylIAMINO-
25 etyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli, 3-dimetyyliaminopropyyli, 3-dietyyliaminopropyyli, 2-metyyllitioetyyli, 2-etyyllitio-
etyyli, 2-metyyllisulfinyylietyyli tai 2-metyyllisulfonyli-
etyyli; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Erityisiä keksinnön mukaisia edullisia kinatsoliineja ovat seuraavat:

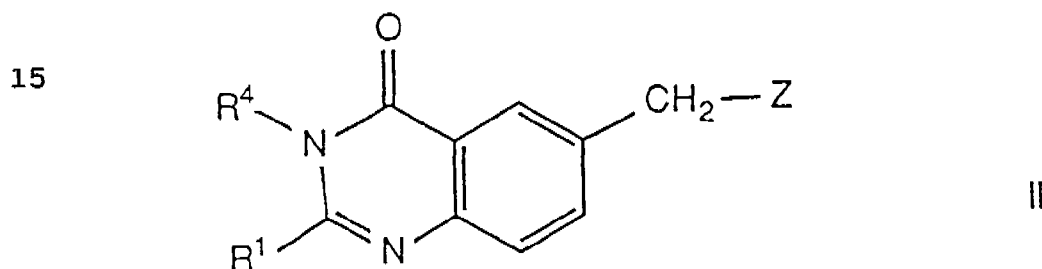
30 p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-propyylibentsamidi,
N-syaanimetyyli-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsamidi,
p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-
35 li)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-hydroksi-2-trifluorime-

- tyylietyyli)bentsamidi,
 p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-etyylitioetyyli)bentsamidi,
- 5 p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-metoksietyyli)bentsamidi,
 N-(2-N-butyyliaminoetyyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-bentsamidi,
- 10 p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-N,N-dimetyyliaminoetyyli)bentsamidi,
 p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(3-N,N-dimetyyliaminopropyyli)bentsamidi,
- 15 N-(3-N,N-dietyyliaminopropyyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsamidi,
 p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-metyylitioetyyli)bentsamidi,
- 20 p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-hydroksietyyli)bentsamidi,
 p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(3-hydroksipropyyli)bentsamidi,
- 25 p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(4-hydroksibutyyli)bentsamidi,
 p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(6-hydroksiheksyyli)bentsamidi,
- 30 N-(3-klooripropyyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsamidi,
- 35 N-(2-aminoetyyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinat-

solin-6-yylimetyyli)-N-prop-2-ynyyli)amino]bentsamidi,
 N-(5-syaanipentyyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-okso-
 kinatsolin-6-yylimetyyli)-N-prop-2-ynyyli)amino]bentsamidi
 ja N-(2-syaanietyyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-okso-
 5 kinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bents-
 amidi.

Keksinnön mukaisia kinatsoliineja tai niiden far-
 maseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa mil-
 lä tahansa tunnetulla menetelmällä, jonka tiedetään sovel-
 10 tuvan kemiallisesti läheisten yhdisteiden valmistukseen.

Edullisessa menetelmässä keksinnön mukaisia kinat-
 soliineja valmistetaan saattamalla yhdiste, jonka kaava
 on II



jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä, sillä edellytyksel-
 lä, että kun R^1 on amino, hydroksialkyyli tai hydroksial-
 koksi, niin amino- tai hydroksiryhmä on suojattu tavano-
 maisella suojaryhmällä, R^4 on vety tai suojaryhmä ja Z on
 25 korvautuva ryhmä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava
 on



jossa R^2 , Ar, L ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, sillä
 edellytyksellä, että kun R^2 , Ar tai Y sisältää merkapto-,
 30 amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmän, niin merkapto-,
 amino- ja alkyyliaminoryhmä on suojattu tavanomaisella
 suojaryhmällä ja hydroksiryhmää ei tarvitse suojata, minkä
 jälkeen R^1 :n, R^2 :n, R^4 :n, Ar:n ja Y:n mahdollinen ei-toi-
 vottu suojaryhmä poistetaan.

Hydroksi- ja merkaptoryhmien sopivia suojaryhmiä ovat esimerkiksi, esteröivät ryhmät, esimerkiksi asetyyli- ja bentsoyyliryhmät, jotka voidaan poistaa hydrolysoimalla emäksellä, esimerkiksi natriumhydroksidilla, tai kun R^2 ,
 5 L ja Y eivät sisällä alkenyyli-, tai alkynyyli-ryhmiä, suojaryhmä voi olla esimerkiksi α -aryylialkyyli-ryhmä, esimerkiksi bentsyyli-ryhmä, joka voidaan poistaa hydraamalla käyttäen katalysaattoria, esimerkiksi Pd/C-katalysaattoria.

10 Amino- ja alkyyliaminoryhmien sopivia suojaryhmiä ovat esimerkiksi alkoksikarbonyyli-ryhmät, esimerkiksi tert-butyylisikarbonyyli-ryhmä, joka voidaan poistaa käsittelemällä orgaanisella hapolla, esimerkiksi trifluori-etikkahapolla; tai suojaryhmänä voi olla bentsyylioksi-
 15 karbonyyli-ryhmä, joka voidaan poistaa käsittelemällä Lewis-hapolla, esimerkiksi boori-tris(trifluoriase-
 taatilla).

Vaihtoehtoisesti sopiva primaarisen aminoryhmän suojaryhmä on ftaloyyli-ryhmä, joka voidaan poistaa käsittelemällä alkyyliaminilla, esimerkiksi dimetyyliamino-
 20 propyyliamiinilla, tai hydratsiinilla.

Kun R^4 on suojaryhmä, se on sopivasti esimerkiksi pivaloyylioksimetyyli-ryhmä, joka voidaan poistaa hydrolysoimalla emäksellä, esimerkiksi natriumhydroksidilla.

25 Z voi olla esimerkiksi halogeeni tai sulfonyylioksi-ryhmä, esimerkiksi kloori, bromi, metaanisulfonyylioksi- tai tolueeni-p-sulfonyylioksi-ryhmä.

Edellä lähtöaineena käytetty yhdiste, jonka kaava on

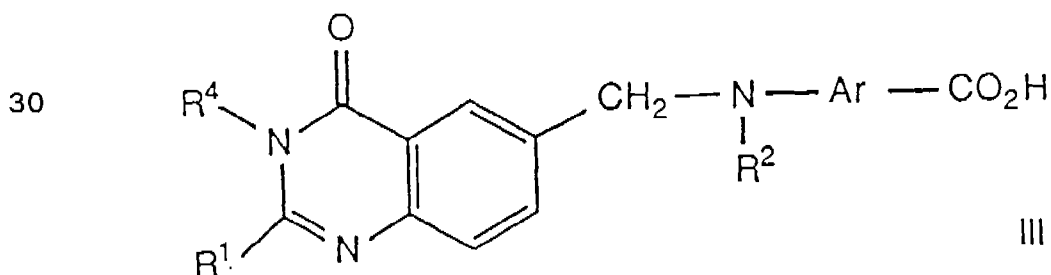
30
$$HNR^2-Ar-L-Y$$

jossa L on ryhmä, jonka kaava on $-CONH-$ tai $-CONR^3-$, jossa R^3 merkitsee samaa kuin edellä, voidaan valmistaa saattamalla kaavan $O_2N-Ar-CO_2H$ (jossa Ar merkitsee samaa kuin edellä) mukainen happo tai sen reaktiivinen johdannainen
 35 reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on H_2N-Y tai

R^3NH-Y , jossa R^3 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, ja $Ar:n$ ja $Y:n$ sisältämät merkpto-, amino- ja alkyyliamino-ryhmät on suojattu tavanomaisin sellaisiin suojaryhmin, joita edellä esitettiin, ja $Ar:n$ ja $Y:n$ sisältämät hydroksiryhmät voivat olla suojattuja tavanomaisin sellaisiin suojaryhmin, joita edellä esitettiin tai vaihtoehtoisesti hydroksiryhmiä ei tarvitse suojata. Sen jälkeen nitroryhmä voidaan tavallisella tavalla pelkistää aminoryhmäksi, joka puolestaan voidaan alkyloida kaavan R^2-Z mukaisella yhdisteellä, jossa R^2 ja Z merkitsevät samaa kuin edellä.

Edellä olevan kaavan mukaisen hapon sopiva reaktiivinen johdannainen on esimerkiksi asyylihalogenidi, esimerkiksi asyylikloridi, joka on muodostettu reaktiossa hapon ja epäorgaanisen kloridin, esim. tionyylikloridin kesken; seka-anhydridi, esimerkiksi anhydridi, joka saatu reaktiossa hapon ja klooriformiaatin, kuten isobutyryliklooriformiaatin kesken; asyyliatsidi, esimerkiksi atsidi, joka saatu reaktiossa hapon ja atsidin, kuten difenyyli-fosforyyliatsidin kesken; asyylisyanidi, esimerkiksi syanidi, joka on saatu hapon ja syanidin, kuten dietyylifosforyylisyanidin kesken; tai reaktiotuote, joka on saatu reaktiossa hapon ja karbodi-imidin, esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidin kesken.

Eräässä toisessa edullisessa menetelmässä keksinnön mukaisen sellaisen kinatsoliinin valmistamiseksi, jossa L on kaavan $-CONH-$ tai $-CONR^3-$ mukainen ryhmä, happo, jonka kaava on III

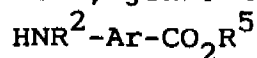


35 tai sen reaktiivinen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan H_2N-Y tai R^3NH-Y mukaisen yhdisteen kanssa, joissa

kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, ja joissa R^1 :ssä, Ar:ssä tai Y:ssä olevat amino- ja alkyyliminoryhmät on suojattu tavanomaisin sellaisiin suojaryhmin, joita edellä esitettiin, ja hydroksi- ja merkaptoryhmät R^1 :ssä, R^2 :ssa, Ar:ssä ja Y:ssä on suojattu tavanomaisin suojaryhmin siten kuin edellä esitettiin, tai hydroksi- ja merkaptoryhmiä ei tarvitse suojata; minkä jälkeen suojaryhmät poistetaan tavanomaisin menetelmin.

Edellä olevan kaavan mukaisen hapon sopiva reaktiivinen johdannainen on esimerkiksi asyylihalogenidi, esimerkiksi asyylikloridi, joka on muodostettu reaktiossa hapon ja epäorgaanisen kloridin, esim. tionyylikloridin kesken; seka-anhydridi, esimerkiksi anhydridi, joka on saatu reaktiossa hapon ja klooriformiaatin, kuten isobutyliklooriformiaatin kesken; asyyliatsidi, esimerkiksi atsidi, joka on saatu reaktiossa hapon ja atsidin, kuten difenyylifosforyyliatsidin kesken; asyyliisyanidi, esimerkiksi syanidi, joka on saatu hapon ja syanidin, kuten dietyylifosforyyliisyanidin välisessä reaktiossa; tai reaktiotuote, joka saatu reaktiossa hapon ja karbodiimidin, esimerkiksi disyklokarbodiimidin kesken.

Lähtöaineena käytetty karboksyylihapo voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla kaavan II mukainen yhdiste, jossa R^1 , R^4 ja Z merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

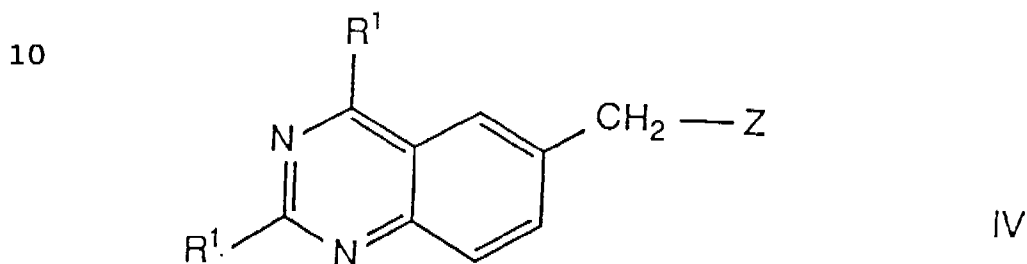


jossa R^2 ja Ar merkitsevät samaa kuin edellä ja R^5 on suojaryhmä, joka voidaan poistaa, jolloin saadaan karboksyylihapo.

R^5 voi olla esimerkiksi metyyli- tai etyyli-ryhmä, joka voidaan poistaa emäksisellä hydrolyysillä, esimerkiksi natriumhydroksidin avulla, tai R^5 voi olla esimerkiksi tert-butyyliryhmä, joka voidaan poistaa lohkaisemalla orgaanisella hapolla, esimerkiksi trifluorietikkahapolla.

Karboksiryhmän suojaryhmä R^5 voi olla esimerkiksi esterin muodostava ryhmä, joka voidaan poistaa samalla kun R^1 :ssä, R^2 :ssa ja Ar:ssä olevien amino-, alkyylimino- ja hydroksiryhmien suojaryhmät pysyvät.

- 5 Vielä eräässä edullisessa menetelmässä keksinnön mukaisten sellaisten kinatsoliinien valmistamiseksi, joissa R^1 on alkoksi, hydroksialkoksi tai alkoksialkoksi, yhdiste, jonka kaava on IV



- jossa R_1 merkitsee viimeksi edellä mainittua sillä edellytyksellä, että kun R^1 :ssä on hydroksisubstituentti, niin se on suojattu tavanomaisella suojaryhmällä siten
20 kuin edellä esitettiin, ja Z on korvautuva ryhmä, saateen reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



- jossa R^2 , Ar, L ja Y merkitsevät samaa kuin edellä sillä edellytyksellä, että kun R^2 , Ar tai Y sisältävät mer-
25 kapto-, amino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmiä, niin merkanto-, amino- ja alkyyliminoryhmät on suojattu tavanomaisella tavalla siten kuin edellä esitettiin ja hydroksiryhmä voi olla suojattu tavanomaisella suojaryhmällä siten kuin edellä esitettiin tai vaihtoehtoisesti hydrok-
30 siryhmää ei tarvitse suojata; minkä jälkeen suojaryhmät poistetaan tavanomaisin menetelmin siten kuin edellä esitettiin ja kinatsoliinirenkään 4-asemassa oleva R^1 -ryhmä lohkaistaan hydrolysoimalla emäksellä, esimerkiksi natriumhydroksidilla, jolloin saadaan keksinnön mukainen ki-
35 natsoliini.

Vielä eräässä edullisessa menetelmässä keksinnön mukaisen sellaisen kinatsoliininin valmistamiseksi, jossa Y on kaavan $-A-Y^1$ mukainen ryhmä, jossa Y^1 on alkyylisulfinyyli tai alkyylisulfonyyli, kaavan I mukaista yhdistettä, jossa Y on $-A-Y^1$, jossa Y^1 on alkyylitio, käsitellään sopivalla hapetusaineella.

Sopivia hapettimia ovat esimerkiksi sellaiset reagenssit, joiden tiedetään hapettavan tioryhmän sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmäksi, esimerkiksi vetyperoksidi, perhapot, kuten 3-klooriperbentsoehappo tai peroksietikkahappo, tai kromitrioksidi. Kun halutaan valmistaa yhdiste, jossa on sulfinyyli-ryhmä, jotakin edellä mainituista hapetusaineista voidaan käyttää stökiometrisena määränä, jotta vältettäisiin sellaisen yhdisteen muodostuminen, jossa on sulfonyyliryhmä. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää lievempää hapetusainetta, esimerkiksi natrium- tai kaliummetaperjodaattia. On huomattava, että haluttaessa valmistaa kaavan I mukainen yhdiste, jossa on sulfonyyliryhmä, se voidaan yhtä hyvin saada hapettamalla vastaava sulfinyyliyhdiste kuin hapettamalla vastaava tioyhdiste.

Kuten edellä mainittiin esillä olevan keksinnön kinatsoliinijohdannaiset ovat kasvaintenvastaisia aineita. Niiden kasvaintenvastainen aktiivisuus voidaan osoittaa esimerkiksi yhdellä tai useammalla seuraavista menetelmistä:

a) In vitro -koe, jossa määritetään koeyhdisteen kyky ehkäistä tymidylaattisyntetaasi-entsyymiä. Tymidylaattisyntetaasia voidaan saada osittain puhdistetussa muodossa L1210 hiiren leukemiasoluista menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Jackman et al. (Cancer res., 1986, 46, 2810);

b) Koe, jossa määritetään koeyhdisteen kyky ehkäistä leukemiasolulinjan L1210 kasvu soluviljelmässä. Tämä koe on samankaltainen kuin GB-patenttijulkaisussa 2065653B kuvattu koe.

c) Koe, jossa määritetään koeyhdisteen kyky estää ihmisen rintasyöpäsolulinjan MCF-7-kasvu soluviljelmässä. Koe on samankaltainen kuin Lippmanin et al. (Cancer Res., 1976, 36, 4595) kuvaama; ja

5 d) Koe, jossa määritetään koeyhdisteen kyky estää in vitro leukemiasolulinjan L5178Y TK-/- kasvu. Leukemia-solulinjasta L5178Y TK-/- puuttuu tymidiinikinaasientsyymi, joka entsyymi fosforyloi tymidiinin ja toimii siten, että syntyy tymidylaattivarasto, kun tymidylaatin synteesi
10 uudelleen estyy tymidylaattisyntetaasi-inhibiittorin vaikuttavan määrän läsnäollessa. L5178Y TK-/- solulinja ilmoittaa siten tehokkaasti tymidylaattisyntetaasi-inhibiittorin läsnäolon. [L5178Y TK-/- voidaan valmistaa mutaation avulla alkuperäisestä L5178Y-solulinjasta, jonka ovat kuvanneet esimerkiksi Fischer et al., Methods in Medical
15 Research, 1964, 10, 247]. Kokeessa käytetään sellaista kaksikerros-pehmeäagar-kloonaustekniikkaa, jonka ovat kuvanneet Courtenay et al. (British J. Cancer, 1976, 34, 39). Jokaista koeyhdistettä lisätään erilaisina konsentraatioina L5178Y TK-/-soluille, jotka ovat soluviljelmässä saavuttaneet eksponentiaalisen kasvuvaiheen, ja soluja inkuboidaan 4 - 24 tuntia, ne kootaan, pestään tuoreella viljelyväliaineella ja ympätään pehmeäagarille
20 kloonauksessa muodostuneiden pesäkkeiden arviointia varten. Noin 12 vuorokauden kuluttua solupesäkkeet värjätään ja lasketaan.

Keksinnön mukainen kinatsoliini voi olla itsessään aktiivinen tai se voi olla lääkkeen esiaste, joka in vivo muuttuu aktiiviseksi yhdisteeksi.

30 Vaikka keksinnön mukaisten kinatsoliinien farmakologiset ominaisuudet vaihtelevat rakenteesta riippuen, niin keksinnön mukaiset kinatsoliinit ovat yleensä aktiivisia yhdessä tai useammassa edellä kuvatussa kokeessa a) - d):

Koe a) IC_{50} on esimerkiksi 0,1 - 10 μM ;

Koe b) IC_{50} on esimerkiksi 0,1 - 100 μM ;

Koe c) IC_{50} on esimerkiksi 0,1 - 100 μM ;

5 Koe d) Annos, joka tarvitaan elävien solujen osuuden alentamiseksi 10 %:ksi käsitellyistä soluista on esimerkiksi 5 - 100 μM .

Yleensä keksinnön mukaisten erityisen edullisten kinatsoliinien aktiivisuus yhdessä tai useammassa edellä kuvatussa kokeessa a) - d) on seuraava:

10 Koe a) IC_{50} on esimerkiksi 0,1 - 5 μM ;

Koe b) IC_{50} on esimerkiksi 0,1 - 10 μM ;

Koe c) IC_{50} on esimerkiksi 0,1 - 5 μM ;

15 Koe d) Annos, joka tarvitaan elävien solujen osuuden alentamiseksi 10 %:ksi käsitellyistä soluista on esimerkiksi 5 - 50 μM .

Siten esimerkiksi kinatsoliinin, p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yyli-metyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-propyylibentsamidin IC_{50} tymidylaattisyntetaasia vastaan on 1,8 μM [koe a)] ja IC_{50} L1210-solulinjaa vastaan on 7 μM [koe b)].

20 Keksinnön mukaista kinatsoliinia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa voidaan antaa lämminveriselle eläimelle (joihin myös ihminen kuuluu) farmaseuttisen koostumuksen muodossa, joka sisältää kinatsoliinia yhdessä
25 farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennus- tai kantaja-aineen kanssa.

Koostumus voi olla muodossa, joka sopii suun kautta annettavaksi, kuten tabletteina tai kapsелеina, tai erityisesti muodossa, joka sopii parenteraaliseen lääkeantoon
30 kuten steriilinä liuoksena, suspensiona tai emulsiona, tai muodossa, joka sopii paikalliseen annostukseen, kuten salvana tai voiteena, tai muodossa, joka sopii rektaaliseen lääkeantoon, kuten suppositorina.

35 Koostumus voi sisältää keksinnön mukaisen kinatsoliinin lisäksi yhtä tai useampaa muuta kasvaintenvastaista

ainetta, esimerkiksi mitoosi-inhibiittoria, esimerkiksi vinblastiinia; alkylointiaineita, esimerkiksi cis-platiinia, karboplatiinia tai syklofosfamidia; muita antimetaboliitteja, kuten 5-fluorourasiilia, sytosiiniarabinosidia tai hydroksiureaa, "väliintunkevia" antibiootteja, esimerkiksi adriamysiiniä tai bleomysiiniä; entsyymejä, esimerkiksi asparaginaasia; topoisomeraasi-inhibiittoreita, esimerkiksi etoposidia ja biologisen vasteen muuttajia, esimerkiksi interferonia.

- 10 Kinatsoliinia annetaan normaalisti lämminveriselle eläimelle annos, joka on noin 50 - 5 000 mg/eläimen kehon pinta-ala-m², so. noin 1 - 100 mg/kg, jota annosta pidetään terapeuttisesti vaikuttavana annoksena. Yksikköannos, kuten parenteraalisena injektiona annettu steriili liuos, 15 suspensio tai emulsio, tabletti tai kapseli sisältää tavallisesti aktiivista aineosaa 1 - 250 mg.

- Keksinnön eräänä kohteena on vielä menetelmä kasvaintenvastaisen vaikutuksen aikaansaamiseksi lämminverisillä eläimillä, kuten ihmisillä, jotka tarvitsevat tällaista käsittelyä, antamalla tällaiselle eläimelle tehokas 20 määrä keksinnön mukaista kinatsoliinia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa. Keksinnön kohteena on myös menetelmä kinatsoliinin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttämiseksi sellaisen uuden lääkkeen valmistukseen, jota käytetään kasvaintenvastaisen vaikutuksen aikaansaamiseksi lämminverisellä eläimellä, kuten ihmisellä.

- Keksinnön mukaisella kinatsoliinilla odotetaan olevan laaja-alaista kasvaintenvastaista aktiivisuutta. 30 CB3717 osoitti lupaavaa aktiivisuutta ihmisen rintasyöpää, munasarja- ja maksasyöpää vastaan ja siten tämän keksinnön mukaisen kinatsoliinin odotetaan omaavan kasvaintenvastaista aktiivisuutta näitä syöpämuotoja vastaan. Lisäksi keksinnön mukaisten kinatsoliinien odotetaan omaavan kasvaintenvastaista aktiivisuutta eri laatuksia leukemioita, 35

imukudossairauksia ja kiinteitä kasvaimia, kuten kasinoo-
mia ja sarkoomia vastaan. Tällaiset kasvaimet vaativat
tymidiinimonofosfaattia eräänä solu-DNA:n synteesiin tar-
vittavista varsinaisista nukleotideista. Kun läsnä on vai-
5 kuttava määrä tymidiinisyntetaasi-inhibiittoria, kuten
esillä olevan keksinnön mukaista kinatsoliinia, kasvaimen
kasvun voidaan odottaa tulevan estetyksi.

Keksintöä kuvataan nyt lähemmin seuraavissa esimer-
keissä, jotka eivät rajoita sen suojapiiriä.

10 Kaikkien keksinnön mukaisten yhdisteiden rakenne
varmistettiin protoni-magneettisella resonanssispektrillä
ja massaspektrillä sekä alkuaineanalyysillä. Protonimag-
neettiset resonanssispektrit määritettiin käyttäen Jeol
FX 90Q tai Bruker AM200 spektrometriä kenttävoimakkuudella
15 200 MHz. Kemialliset siirtymät on ilmoitettu miljoonasosi-
na alakenttään sisäisenä standardina käytetystä tetrame-
tyylisilaanista (δ asteikko) ja piikkien moninkertaisuudet
on osoitettu seuraavasti: s = singletti; d = dupletti; d:n
d = duplettien dupletti; t = tripletti; m = multipletti.
20 Nopea-atomipommituksella (Fast-atom bombardment = FAB)
saadut massaspektriluvut määritettiin käyttäen VG
Analytical MS9 spektrometriä ja ksenon-kaasua, ja positiiviset
ioniluvut tai negatiiviset ioniluvut koottiin.

Pylväskromatografia suoritettiin käyttäen Merck Art
25 9385 silikageeliä.

Välituotteita ei yleensä täysin karakterisoitu;
niiden puhtaus todettiin ohutkerroskromatografialla ja/tai
infrapuna-analyysillä (IR) ja/tai protonimagneettisella
resonanssianalyysillä.

30 Esimerkki 1

Difenyylifosforyyliatsidia (0,4 ml) ja trietyyli-
amiinia (0,53 ml) lisättiin peräkkäin p-[N-(3,4-dihydro-
2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yyli-metyyli)-N-prop-2-ynyyli-
amino]bentsoehapon (trifluorietikkahapposuolansa muo-
35 dossa; 0,5 g; GB 2188319A) ja dimetyylisulfoksidin (20 ml)

seokseen ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tuntia. Sitten lisättiin isobutyylimiinia (0,24 ml) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Seos kaadettiin jään ja veden seokseen (100 ml). Saatu kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä (3 x 20 ml) ja kuivatettiin, suspendoitiin sitten etyyliasetattiin, trituroitiin, suodatettiin ja kuivatettiin. Näin saatiin p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-isobutyrylibentsamidia (0,2 g), sp. 250-10 253°C.

NMR-spektri: (CD_3SOCD_3) 0,88 (d, 6H, 2 x CH_3 , $J=7$ Hz), 1,82 (m, 1H, CH), 2,33 (s, 3H, 2- CH_3), 3,03 (t, 2H, NHCH_2 , $J=7$ Hz), 3,19 (t, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 4,32 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 4,78 (s, 2H, CH_2N), 6,82 (d, 2H, arom., $J=9$ Hz), 7,54 (d, 1H, 8-H, $J=8$ Hz), 7,68 (d:n d, 1H, 7-H, $J=8$ ja 2Hz), 7,69 (d, 2H, arom., $J=9$ Hz), 7,97 (d, 1H, 5-H, $J=2$ Hz), 8,08 (t, 1H, CONH, $J=6$ Hz);

Massaspektri: (positiivinen ioni FAB) m/e (P + 1) 403;

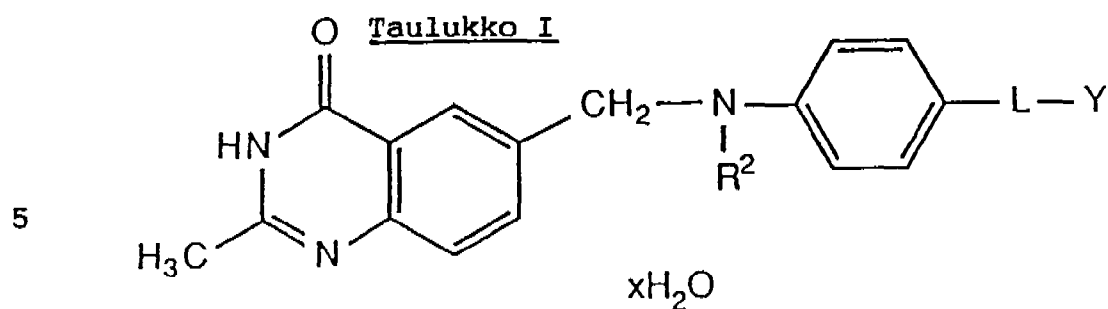
Alkuaineanalyysi, saatu: C 71,1; H 6,4; N 13,8

20 Laskettu kaavalle $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: C 71,6; H 6,5; N 13,9.

Esimerkki 2

Esimerkin 1 menetelmä toistettiin käyttäen sopivaa amiinia isobutyylimiinin sijasta. Näin saatiin seuraavassa taulukossa esitetyt yhdisteet, joiden rakenne varmistettiin protoni-magneettisella resonanssispektrillä, massaspektrillä ja alkuaineanalyysillä.

Taulukko I



	Yhdiste- nro (Huom.)	R^2	L	Y	x	sp. ($^{\circ}C$)
10						
	1(1)	pro-2- ynyyli	-CONH-	metyyli	2	138-145
15	2	prop-2- ynyyli	-CONH-	etyyli	0,5	240-244
	3	prop-2- ynyyli	-CONH-	n-propyyli	0,7	235-236
20						
	4(1)	prop-2- ynyyli	-CONMe-	metyyli	1,3	192-198
25	5(2)	prop-2- ynyyli	-CONH-	syaani- metyyli	0,5	269-274
	6(3)	etyyli	-CONH-	2-hydroksi- propyyli	0,8	215-219
30	7(4)	etyyli	-CONH-	3,3,3-tri- fluori-2- hydroksipro- pyyli	1,5	199-204
	8(5)	prop-2- ynyyli	-CONH-	1-hydroksi- metyyli-2- metyylipro- pyyli	1	224-228
35						
	9(6)	prop-2- ynyyli	-CONH-	vety	0,5	228-290

Huom.

1) Käytettiin sopivan amiinin 33-%:sta liuosta etanoli-vesiseoksessa 95:5 v/v.

2) Sopivana amiinina käytettiin aminoasetonitriilibisulfaattia, ja trietyyliamiinia käytettiin 6 ekvivalenttia esimerkissä 1 käytetyn 3,5 ekvivalentin sijasta.

3) Sopivana amiinina käytettiin D,L-isopropanoli-amiinia.

4) 3,3,3-trifluori-2-hydroksipropyliamiini on kuvattu J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 83.

5) L-valinolia käytettiin sopivana amiinina.

6) Käytettiin ammoniumhydroksidin väkevää vesiliuosta (30 paino-% NH_3).

Esimerkki 3

2-etyylitioetyyliamiinia (200 mg) lisättiin p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yyli-metyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsoyyliatsidin (250 mg) ja N,N-dimetyyli-formamidin (4 ml) seokseen, ja seosta sekoitettiin valolta suojattuna huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, ja jäännöstä hierrettiin vedessä (70 ml), sitten seos lingottiin. Päällä oleva liuos dekantoitiin ja jäljelle jäänyt kiinteä aine lingottiin uudelleen veden (70 ml) kanssa, päällä oleva liuos dekantoitiin jälleen. Kiinteä aine siirrettiin pyöröpohjakolviin, ja sisältö kylmäkuivattiin yön yli, sitten kuivattiin vakuuissa 70°C:ssa 12 tuntia. Näin saatiin p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yyli-metyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-etyylitioetyyli)-bentsamidi (225 mg), sp. 230 - 235°C.

NMR-spektri: (CD_3SOCD_3) 1,20 (t, 3H, CH_3 , $J=7,5$ Hz), 2,33 (s, 3H, 2- CH_3), 2,53 (t, 2H, CH_2S , $J=7,5$ Hz), 2,64 (t, 2H, CH_2S , $J=7,5$ Hz), 3,18 (t, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 3,38 (q, 2H, NHCH_2 , $J=7,5$ Hz), 4,30 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 4,78 (s, 2H, ArCH_2N), 6,82 (d, 2H, arom., $J=8$ Hz), 7,53 (d, 1H, 8-H, $J=8$ Hz), 7,68 (d:n d, 1H, 7-H, $J=8$ ja 2

Hz), 7,68 (d, 2H, arom., J=8 Hz), 7,96 (d, 1H, 5-H, J=2 Hz), 8,25 (t, 1H, CONH, J=7,5 Hz), 12,13 (leveä s, 1H, 3-H, (NH));

Massaspektri (positiivinen ioni FAB) m/e (P + 1) 435;

5 Alkuaineanalyysi, saatu C 66,6; H 6,2; N 12,7; S 7,2

Laskettu kaavalle $C_{24}H_{26}N_4O_2S$:

C 66,3; H 6,0; N 12,9; S 7,4 %.

Tarvittava bentsoyyliatsidi-lähtöaine saatiin seuraavasti:

10 Trietyyliamiinia (9,84 ml) ja difenyylifosforyyliatsidia (6,1 ml) lisättiin peräkkäin p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)-amino]bentsoehapon (trifluorietikkahapposuolana, 8,0 g) ja N,N-dimetyyliformamidin (60 ml) seokseen, ja seosta
15 sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Seos lingotettiin ja päällä oleva neste dekantoitiin. Jäljelle jäänyt kiinteä aine pestiin N,N-dimetyyliformamidilla (3 x 40 ml) ja dietyylieetterillä (40 ml) ja kuivatettiin. Näin saatiin p-[N-3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsoyyliatsidia (5,3 g),
20 sp. 215 - 218°C (haj.)

NMR-spektri: (CD_3SOCD_3) 2,32 (s, 3H, CH_3), 3,23 (t, 1H, $C\equiv CH$, J=2 Hz), 4,39 (d, 2H, $\underline{CH_2}C\equiv CH$, J=2 Hz), 4,85 (s, 2H, CH_2N), 6,88 (d, 2H, J=9 Hz, arom.), 7,53 (d, 1H, 8-H, J=8 Hz), 7,67 (d:n d, 1H, 7-H, J=8 Hz ja 2 Hz), 7,78 (d, 2H, arom., J=9 Hz), 7,94 (d, 1H, 5-H, J=2 Hz), 12,14 (leveä s, 1H, 3-H, (NH));

Massaspektri: (positiivinen ioni FAB) m/e (P + 1) 373;

Alkuaineanalyysi, saatu: C 63,9; H 4,7; N 22,0

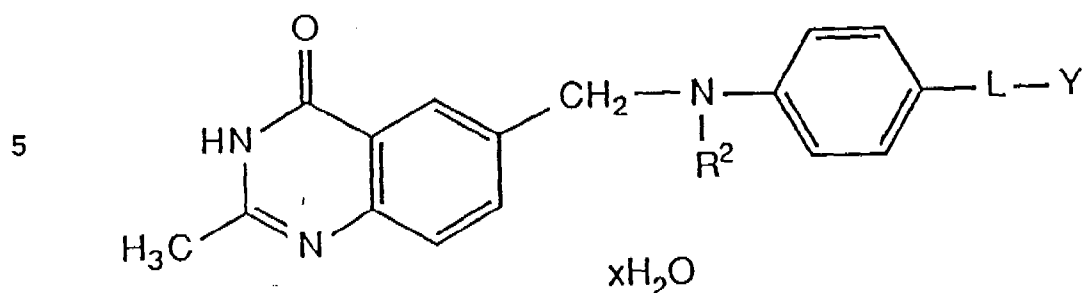
30 Laskettu kaavalle $C_{20}H_{16}N_6O_2 \cdot 0,33 H_2O$:

C 63,5; H 4,4; N 22,2 %.

Esimerkki 4

Esimerkin 3 menetelmä toistettiin käyttäen sopivaa amiinia 2-etyylitioetyyliamiinin sijasta. Näin saatiin
35 seuraavaan taulukkoon kootut yhdisteet, joiden rakenteet varmistettiin protoni-magneettisella resonanssispektrillä, massaspektrillä ja alkuaineanalyysillä.

Taulukko II



10	Yhdiste	R ²	L	Y	x	sp. (°C)
	pro					
	(Huom.)					
15	1	prop-2-ynyyli	-CONH-	2-metoksi-etyyli	10,3	231-234
	2(1)	prop-2-ynyyli	-CONH-	2-(N-butyli-amino)etyyli		115,5-118
20	3(2)	prop-2-ynyyli	-CONH-	2-(N,N-dime-tyyliamino)-etyyli		77-82
	4(3)	prop-2-ynyyli	-CONH-	3-(N,N-dime-tyyliamino)-propyyli	10,67	187-189
25	5	prop-2-ynyyli	-CONH-	3-(N,N-dietyy-liamino)pro-pyyli	10,5	160-173
	6	prop-2-ynyyli	-CONH-	2-metyylitio-etyyli	10,33	245-250
30	7(4)	prop-2-ynyyli	-CONH-	3-hydroksipro-pyyli	10,5	229-230
	8(5)	prop-2-ynyyli	-CONH-	4-hydroksibu-tyyli	10,8	203-205
35	9(5)	prop-2-ynyyli	-CONH-	6-hydroksi-heksyyli	11,0	213-215

Huom.

1) Reaktioseoksen jälkikäsittelyssä lisättiin ennen linkousvaihetta trifluorietikkahappoa. Saatu tuote sisälsi 1,2 ekvivalenttia trifluorietikkahappoa.

5 2) Reaktioseoksen jälkikäsittelyssä lisättiin ennen linkusvaihetta trifluorietikkahappoa ja saatu tuote puhdistettiin kromatografoimalla käänteisfaasi-HPLC-pylväässä käyttäen eluenttina vesi-asetonitriili-trifluorietikkahapposeosta 80:20:0,1 v/v. Saatu tuote sisälsi 2,2
10 ekvivalenttia trifluorietikkahappoa.

3) Tuotetta ei lingottu, vaan triturointivaiheen jälkeen se suodatettiin ja pestiin runsaalla vedellä.

4) Liuottimen haihduttamisen jälkeen tuote puhdistettiin trituroimalla kuumassa etanolissa ja eristettiin
15 suodattamalla.

5) Liuottimen poistamisen jälkeen tuotteesta otettu näyte kiteytettiin isopropanolista.

Esimerkki 5

3-klooripropyyliminohydrokloridia (85 mg) ja trietyyliamiinia (250 µl) lisättiin peräkkäin p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyli)amino]bentsoyyliatsidin (200 mg) ja N,N-dimetyyliformamidin (4 ml) seokseen, ja seosta sekoitettiin valolta suojattuna huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Liuotin
25 haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännöksenä saatua kiinteätä ainetta trituroitiin vedessä (70 ml), sitten seos lingottiin. Päällä oleva neste dekantoiitiin ja jäljelle jäänyt kiinteä aine lingottiin uudelleen veden (70 ml) kanssa, päällä oleva neste dekantoiitiin sitten
30 jälleen. Kiinteä aine siirrettiin pyöröpohjakolviin ja kylmäkuivattiin yön yli, sitten kuivattiin vakuumissa 70°C:ssa 12 tuntia. Näin saatiin N-(3-klooripropyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyli)amino]bentsamidia (0,175 g), sp. 205-
35 215°C.

NMR-spektri: (CD_3SOCD_3) 1,94 (kvintetti, 2H, CH_2 , $J=7$ Hz), 2,33 (s, 3H, 2- CH_3), 3,18 (t, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 3,32 (q, 2H, CH_2NH , $J=7$ Hz), 3,65 (t, 2H, CH_2Cl , $J=7$ Hz), 4,31 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 4,74 (s, 2H, ArCH_2N), 6,82 (d, 2H, arom., $J=8$ Hz), 7,52 (d, 1H, 8-H, $J=8$ Hz), 7,67 (d:n d, 1H, 5-H, $J=2$ Hz), 8,15 (t, 1H, CONH, $J=7$ Hz), 12,13 (leveä s, 1H, NH, (3-H));

Massaspektri (positiivinen ioni FAB) m/e (P + 1) 423 (emäspiikki);

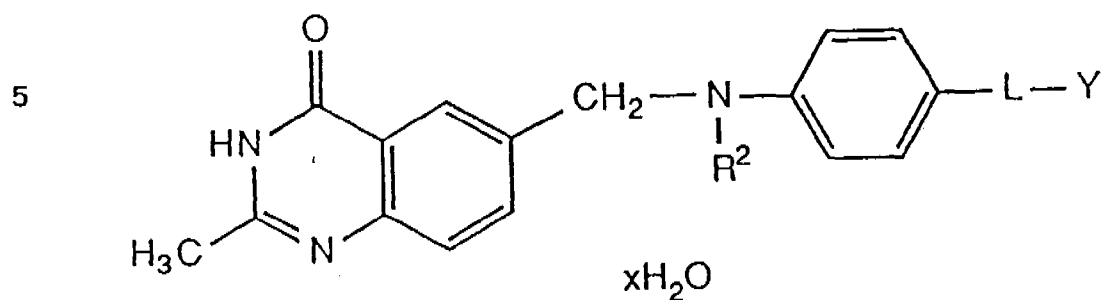
10 Alkuaineanalyysi, saatu: C 64,8; H 5,4; N 13,8

Laskettu kaavalle $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$:

C 65,3; H 5,5; N 13,3 %.

Esimerkki 5

15 Esimerkin 5 menetelmä toistettiin käyttäen sopivaa amiinia tai amiinihydrokloridia 3-klooripropyliamiinihydrokloridin sijasta. Näin saatiin seuraavaan taulukkoon kootut yhdisteet, joiden rakenteet varmistettiin protonimagneettisella resonanssispektrillä, massaspektrillä sekä alkuaineanalyysillä.

Taulukko III

10	Yhdis- te nro (Huom.)	R ²	L	Y	x	sp. (°C)
15	1(1)	prop-2- ynyyli	-CONH-	2-(t-buty- litio)etyyli	10,33	182-184
	2(2)	prop-2- ynyyli	-CONH-	5-syaanipen- tyyli	10,5	206-210
20	3(3)	prop-2- ynyyli	-CONH-	2-merkapt- etyyli	10,2	205-212 (decomp.)
	4(4)	prop-2- ynyyli	-CONH-	2-hydroksi- etyyli	11,0	235-245
25	5(4)	prop-2- ynyyli	-CONH-	2-amino- etyyli	11,5	140-144

1) Tuote saatiin suodattamalla eikä linkoamalla.

2) Emäksenä käytettiin 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]-undek-7-eeniä trietyyliamiinin sijasta.

3) Liuottimen poistamisen jälkeen ja ennen veden lisäämistä linkoamisvaiheeseen lisättiin etaanitiolia disulfidien muodostumisen välttämiseksi.

4) Reaktioliuottimena käytettiin DMSO:ta N,N-dimetyyliformamidin sijasta.

Esimerkki 7

1,5-diaminopentaania (165 mg) ja 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä (122 mg) lisättiin peräkkäin p-[N-3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsoyyliatsidin (150 mg) ja N,N-dimetyyliformamidin (1 ml) seokseen ja seosta sekoitettiin valolta suojattuna huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin dimetyylisulfoksiidiin (2 ml), seos tehtiin happamaksi lisäämällä tipoittain trifluorietikkahappoa ja sitten seos laimennettiin vedellä (2 ml). Tämä seos kromatografoitiin kahdessa erässä käänteisfaasi-HPLC-pylväässä (Dynamax C-18 preparatiivinen käänteisfaasipylväs) käyttäen eluointiin asetonitriili-vesi-trifluorietikkahapposeosta 80:20:0,1 v/v. Fraktioita tarkkailtiin analyttisellä HPLC:llä ja puhtaat fraktiot yhdistettiin, haihdutettiin ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin öljy, joka trituroitaessa asetonitriilissä kiteytyi. Näin saatiin p-[N-3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(5-aminopentyyli)bentsamidia (167 mg), sp. 128 - 130°C.

NMR-spektri: (CD_3SOCD_3) 1,22 - 1,65 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,37 (s, 3H, $2-\text{CH}_3$), 2,78 (m, 2H, CH_2NH_2), 3,18 (t, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 3,22 (q, 2H, CONHCH_2 , $J=7$ Hz), 3,9 - 4,6 (leveä, $3\text{H}+\text{H}_2\text{O}$ piikki, NH ja NH_2), 4,31 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 4,77 (s, 2H, ArCH_2N), 6,82 (d, 2H, arom., $J=8$ Hz), 7,56 (d, 1H, 8-H, $J=8$ Hz), 7,69 (d, 2H,

arom., J=8 Hz), 7,72 (d:n d, 1H, 7-H, J=8 ja 2 Hz), 7,98 (d, 1H, 5-H, J=2 Hz), 8,07 (t, 1H, CONH, J=7 Hz);

Massaspektri: (positiivinen ioni FAB) m/e (P + 1) 432;

Alkuaineanalyysi, saatu C 48,5; H 4,2; N 9,0

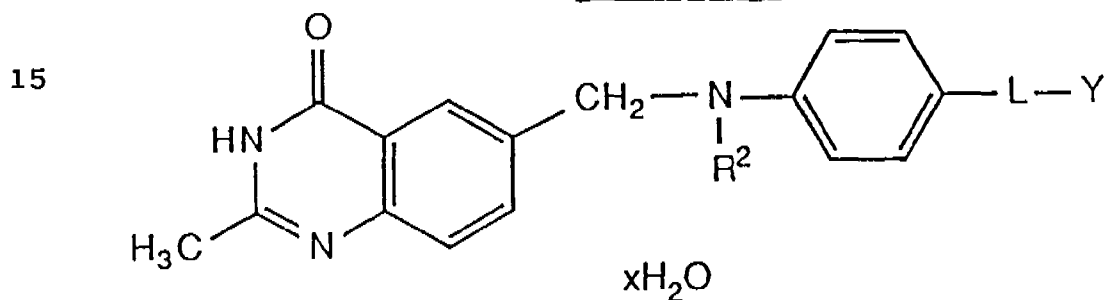
5 Laskettu kaavalle $C_{25}H_{29}N_5O_2 \cdot 0,3CF_3CO_2H$:

C 48,1; H 4,2; N 9,1 %.

Esimerkki 8

Esimerkin 7 menetelmää toistettiin käyttäen sopivaa amiinia 1,5-diaminopentaanin sijasta. Näin saatiin seuraavaan taulukkoon kootut yhdisteet, joiden rakenteet varmistettiin protoni-magneettisella resonanssispektrillä, massaspektrillä sekä alkuaineanalyysillä.

Taulukko IV



	Yhdis- te nro (Huom.)	R ²	L	Y	x	
25	1(1)	prop-2- ynyyli	-CONH-	3-aminopro- pyyli		224-226
	2(2)	prop-2- ynyyli	-CONH-	4-aminobu- tyyli	0,5	144-180
30	3(3)	prop-2- ynyyli	-CONH-	2-syaani- etyyli		277,5-279
	4(4)	prop-2- ynyyli	-CONMe-	syaanime- tyyli	0,33	214-215
	5(5)	prop-2- ynyyli	-CONMe-	2-syaani- etyyli		Gum
35	6(6)	prop-2- ynyyli	-CONH-	6-aminohek- syyli		150-177

Huom.

1) Tuote sisälsi 1,5 ekvivalenttia trifluorietikkahappoa.

2) Tuote puhdistettiin keskipaineisella pylväskromatografialla käyttäen käänteisfaasipylvästä ja eluentina alenevasti poolisia vesi-metanoliseoksia (5:95 v/v-suhteeseen asti). Tuote sisälsi 0,5 ekvivalenttia metanolia.

3) Sopiva diamiini lisättiin hemifumaraattisuolana. HPLC-puhdistusvaiheen jälkeen tuote puhdistettiin edelleen keskipaineisella pylväskromatografialla. Tuote sisälsi 0,1 ekvivalenttia trifluorietikkahappoa.

4) Sopiva amiini lisättiin hydrokloridisuolana. Tuote puhdistettiin keksipaineisella kromatografialla käyttäen eluointiin lisääntyvästi poolisia metyleenikloridietanoliseoksia (97,3:3 - 85:15 v/v).

5) Tuote sisälsi 1,5 ekvivalenttia trifluorietikkahappoa.

6) Tuote sisälsi 2 ekvivalenttia trifluorietikkahappoa.

Esimerkki 9

Natriumhydroksidia (1 ml 1,0-m liuosta) lisättiin p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-okso-3-(pivaloyylioksimetyyli)kinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(prop-2-ynyyli)bentsamidin (120 mg) ja etanolin (5 ml) seokseen ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Seokseen lisättiin vettä (5 ml) ja liuotien haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös kuivattiin vakuumissa ja jauhettiin. Tuotteeseen lisättiin vettä (50 ml) ja seos lingottiin. Päällä oleva neste hyljättiin ja linakoaminen toistettiin (3 kertaa), kunnes päällä olevan vesikerroksen pH oli neutraali. Jäännös kylmäkuivattiin. Näin saatiin p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(prop-2-ynyyli)bentsamidia (50 mg), sp. 250 - 260°C.

NMR-spektri: (CD_3SOCD_3) 2,32 (s, 3H, CH_3), 3,00 (t, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 3,16 (t, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 3,99 (d:n d, 2H, $\text{NHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=5$ ja 2 Hz), 4,30 (d, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 4,75 (s, 2H, ArCH_2N), 6,82 (d, 2H, arom., $J=8$ Hz),
 5 7,52 (d, 1H, 8-H, $J=8$ Hz), 7,68 (d:n d, 1H, 7-H, $J=8$ ja 2 Hz), 7,71 (d, 2H, arom., $J=8$ Hz), 7,95 (d, 1H, 5-H, $J=2$ Hz), 8,52 (t, 1H, CONH, $J=5$ Hz).

Massaspektri: (positiivinen ioni FAB) m/e ($P + 1$) 385;

Alkuaineanalyysi, saatu: C 68,9; H 5,4; N 13,5

10 Laskettu kaavalle $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C 68,6; H 5,5; N 13,9 %.

Lähtöaineena tarvittava bentsamidi valmistettiin seuraavasti:

p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-okso-3-(pivaloyylioksimetyyli)-kinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsoehapon (300 mg), dikloorimetaanin (7 ml) ja N,N-dimetyyliformamidin (3 tippaa) seokseen lisättiin tiptaitain samalla sekoittaen oksalyylikloridia (127 mg). Reaktioseosta sekoitettiin argonkehässä huoneen lämpötilassa
 20 2 tuntia. Liuottimet haihdutettiin alennetussa paineessa ja sitten lisättiin trietyyliamiinin (203 mg), 2-propynyyliamiinin (73,8 mg) ja trikloorimetaanin (8 ml) seos. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 12 tuntia. Seos pestiin vedellä (3 x 7 ml), kyllästetyllä NaHCO_3 -vesiliuoksella (7 ml) ja kyllästetyllä NaCl -vesiliuoksella
 25 (7 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin vaahto (283 mg), joka puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen aluksi eluointiin etyyliasetaatti-heksaaniseosta (1:1, 100 ml),
 30 sitten etyyliasetaatti-heksaaniseosta (3:1, 100 ml) ja lopuksi etyyliasetaattia. Näin saatiin p-[N-3,4-dihydro-2-metyyli-4-okso-3-(pivaloyylioksimetyyli)kinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(prop-2-ynyyli)-bentsamidia (126 mg) kumina.

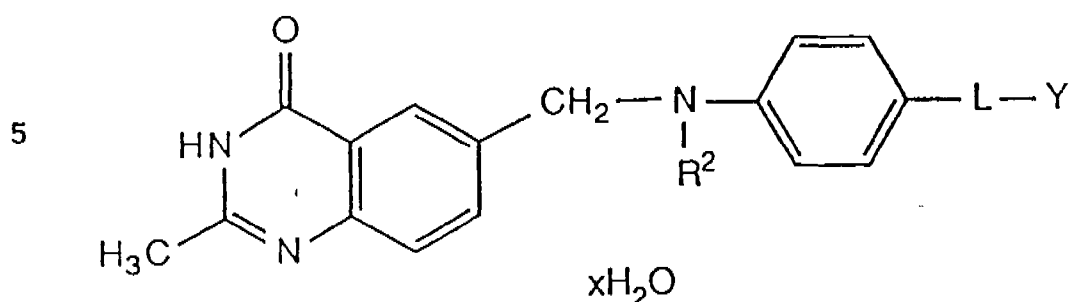
NMR-spektri (CDCl_3) 1,22 (s, 9H, t-Bu), 2,26 (t, 1H, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, $J=2$ Hz), 2,28 (t, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 2,66 (s, 3H, 2- CH_3), 4,14 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 4,23 (d:n d, 2H, $\text{NHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=5$ Hz ja 2 Hz), 4,74 (s, 2H, ArCH_2N), 6,10 (s, 2H, OCH_2N), 6,11 (t, 1H, CONH, $J=5$ Hz), 6,84 (d, 2H, arom., $J=8$ Hz), 7,64 (d, 1H, 8-H, $J=8$ Hz), 7,68 (d, 2H, arom., $J=8$ Hz), 7,69 (d:n d, 1H, 7-H, $J=8$ ja 2 Hz), 8,18 (d, 1H, 5-H, $J=2$ Hz);

Massaspektri (positiivinen ioni FAB) m/e ($P + 1$) 499.

10 Esimerkki 10

Esimerkin 9 menetelmä toistettiin käyttäen lähtöaineiden valmistuksessa 2-propynyylimamiinin sijasta sopivaa amiinia. Näin saatiin seuraavaan taulukkkoon kootut yhdisteet, joiden rakenteet varmistettiin protoni-magneettisella resonanssispektrillä, massaspektrillä sekä alkuaine-analyysillä.

Taulukko V



10

	Yhdis- te nro (Huom.)	R ²	L	Y	x	sp. (°C)
15	1	prop-2- ynyyli	-CONH-	allyyli	10,5	252-254
	2	prop-2- ynyyli	-CONH-	(syklohek- syyli)metyyli	10,7	251-252
20	3(1)	prop-2- ynyyli	-CONH-	t-butyli	10,5	242-250
	4	prop-2- ynyyli	-CONH-	2,2,2-tri- fluorietyyli	11,75	302-306

25

Huom.

1) Tätä tuotetta ei eristetty linkoamalla vesi-
liuoksesta vaan se puhdistettiin kromatografoimalla sili-
kageelipylvässä käyttäen eluointiin etyyliasettaattia.

30

Esimerkki 11

3-klooriperbentsoehapon (34,5 mg) liuosta N,N-di-
metyyliformamidissa (1 ml) lisättiin tiptaittain p-[N-(3,4-
dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yyli-metyyli)-N-(prop-
2-ynyyli)amino]-N-(2-tert-butyylitioetyyli)bentsamidin (95
35 mg) liuokseen N,N-dimetyyliformamidissa (2 ml) ja seosta

sekoitettiin 5°C:ssa 2 tuntia. Seos haihdutettiin ja kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluointiin dikloorimetaani-metanoliseosta (90:10 v/v). Saatua tuotetta trituroitiin dietyylieetterissä ja tuote kuivattiin. Näin saatiin p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin 6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-tert-butyylisulfinyylietyyli)bentsamidia (73 mg), sp. 144 - 155°C (haj.).

NMR-spektri (CD_3SOCD_3) 1,14 (s, 9H, 3 x CH_3), 2,33 (s, 3H, 2- CH_3), 2,52 (t:n d, 1H, HCSO , J=9 ja 7 Hz), 2,91 (t:n d, 1H, HCSO , J= 9 ja 7 Hz), 3,17 (t, 1H, $\text{C}=\text{CH}$, J=2 Hz), 3,62 (m, 2H, CONHCH_2), 4,30 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$, J=2 Hz), 4,76 (s, 2H, CH_2N), 6,83 (d, 2H, J=8 Hz ja 2 Hz), 7,52 (d, 1H, 8H, J=8 Hz), 7,70 (d:n d, 1H, 7-H, J=8 Hz ja 2 Hz), 7,72 (d, 2H, arom., J=9 Hz), 7,95 (d, 1H, 5-H, J=2 Hz), 8,38 (t, 1H, CONH , J=6 Hz), 12,0 (leveä s, 1H, 3-H, (NH));

Massaspektri: (positiivinen ioni FAB) m/e (P + 1) 479;

Alkuaineanalyysi, saatu: C 63,0; H 6,4; N 10,9

Laskettu kaavalle $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C 62,9; H 6,5 ; N 11,3 %.

Välittömästi edellä kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen bentsamidilähtöaineena p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-metyyllitioetyyli)bentsamidia (81 mg). Näin saatiin p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-metyyllisulfinyylietyyli)bentsamidia (49 mg), sp. 210 - 214°C (haj.).

Esimerkki 12

3-klooriperbentsoehapon (69 mg) liuos N,N-dimetyylliformamidissa (2 ml) lisättiin tipoittein p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-metyyllitioetyyli)bentsamidin (81 mg) liuokseen N,N-dimetyylliformamidissa (2 ml) ja seosta sekoitettiin 5°C:ssa 3 tuntia. Seos haihdutettiin ja jäännös trituroitiin dietyylieetterissä (2 x 8 ml). Saatu kiinteä aine liotettiin dimetyyllisulfoksidiin (81 ml) ja liuok-

seen lisättiin trifluorietikkahappoa, kunnes liuoksen pH-arvo oli 1. Sitten lisättiin metanolia (1,5 ml) ja vettä (17 ml) ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia. Sakka eristettiin linkoamalla, pestiin vedellä (3 x 10 ml) ja kylmäkuivattiin. Näin saatiin p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-metyylisulfonyylietyyli)bentsamidia, joka sisälsi 1,05 ekvivalenttia trifluorietikkahappoa (67 mg), sp. 198-202°C (haj.).

10 NMR-spektri: (CD_3SOCD_3) 2,37 (s, 3H, 2- CH_3), 2,99 (s, 3H, SO_2CH_3), 3,17 (t, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 3,32 (t, 2H, CH_2SO_2 , $J=7$ Hz), 3,63 (q, 2H, NHCH_2 , $J=7$ Hz), 4,31 (d, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $J=2$ Hz), 4,78 (s, 2H, ArCH_2N), 6,83 (d, 2H, arom., $J=8$ Hz), 7,55 (d, 1H, 8-H, $J=8$ Hz), 7,68 (d, 2H, arom., $J=8$ Hz), 7,71 (d:n d, 1H, 7-H, $J=8$ ja 2 Hz), 7,98 (d, 1H, 5-H, $J=2$ Hz), 8,33 (t, 1H, NHCH_2 , $J=7$ Hz), 12,0 (leveä s, 1H, NH (3-H));

Massaspektri (positiivinen ioni FAB) m/e (P + 1) 453;

Alkuaineanalyysi, saatu: C 53,0; H 4,6; N 9,7

20 Laskettu kaavalle $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{SO}_4 \cdot 1,05\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:
C 52,7; H 4,4; N 9,8 %.

Huom:

Lähtöaineena edellä olevassa esimerkissä 9 käytetty p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-okso-3-(pivaloyylioksimetyyli)kinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsoehappo saatiin seuraavasti:

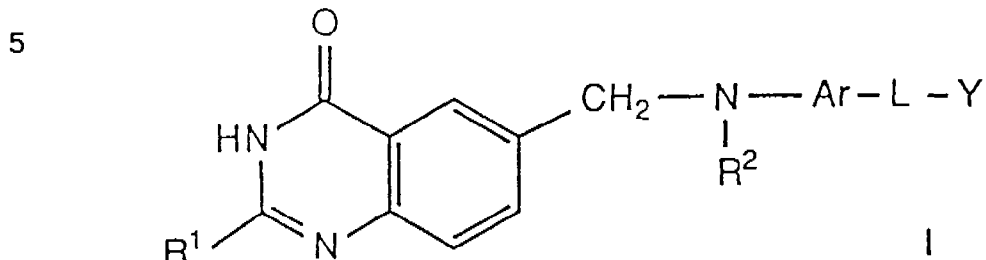
Tert-butyli-4-(prop-2-ynyyli)aminobentsoaatin (16 g, EP-hakemusjulkaisu 239362), 6-bromimetyyli-3,4-dihydro-2-metyyli-4-okso-3-(pivaloyylioksimetyyli)kinatsoliinin (80 g, EP-hakemusjulkaisu 239362), 2,6-lutidiinin (10 ml) ja N,N-dimetyyliaasetamidin (450 ml) seosta kuumentettiin argonkehässä 55°C:ssa yön yli. Seos kaadettiin veteen (400 ml) ja uutettiin metyleenikloridilla (2 x 300 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin vedellä, 35 kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin

kromatografisesti silikageelipylväässä käyttäen eluointiin aluksi heksaani-etyyliasetaatitiseosta 7:3 v/v ja sitten heksaani-etyyliasetaatitiseosta 1:1 v/v.

- Näin saadun tuotteen ja trifluorietikkahapon (400 ml) seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 40 minuuttia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelipylväässä käyttäen eluointiin aluksi heksaani-asetoniseosta 9:1 v/v, sitten heksaani-asetoniseosta 4:1 v/v ja lopuksi metyleenikloridia. Näin saatiin p-[N-(3,4-dihydro-2-okso-3-(pivaloyyloksimetyyli)-kinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsoehappoa (26,3 g).

Patenttivaatimukset:

1. Kinatsoliini, jolla on kaava I



- jossa R¹ on vety tai amino tai 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli- tai alkoksiryhmä; tai R¹ on 1 - 3 hiiliatomia sisältävä alkyyli, jossa on hydroksisubstituentti, tai jossa on 1, 2 tai 3 fluorisubstituenttia; tai R¹ on 1 - 3
- 15 hiiliatomia sisältävä hydroksialkoksi tai korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävä alkoksialkoksi;
- R² on vety, alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, hydroksialkyyli- tai halogeenialkyyliryhmä, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia;
- 20 Ar on fenyleeni- tai heterosykleeniryhmä, joka voi olla substituomaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella halogeeni-, hydroksi- ja/tai aminosubstituentilla;
- L on ryhmä, jonka kaava on -CO.NH- tai -CO.NR³-, jossa R³ on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli; ja
- 25 Y on vety tai alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyli-, alkyyliryhmä, joka sisältää korkeintaan 6 hiiliatomia; tai Y on ryhmä, jonka kaava on -A-Y¹, jossa A on korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävä alkyleeni ja Y¹ on hydroksi, amino, nitro, syaani, merkaptotai halogeeni tai alkoksi-,
- 30 alkyyliamino-, dialkyyliamino-, halogeenialkyyli-, alkyylitio-, alkyylisulfinyyli-, alkyylisulfonyyli- tai sykloalkyyli-, alkyyliryhmä, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia;
- sillä edellytyksellä, ettei ryhmässä -L-Y ole metyleeni- tai metiiniryhmän sisältävää ryhmää liittyneenä kuin korkeintaan yhteen heteroatomiin;
- 35 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan I mukainen kinatsoliini, jossa

R^1 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli- tai alkoksi-ryhmä; tai R^1 on 1 - 3 hiiliatomia sisältävä alkyyli, jossa on hydroksisubstituentti tai jossa on 1, 2 tai 3 fluorisubstituenttia; tai R^1 on 1 - 3 hiiliatomia sisältävä hydroksialkoksi tai korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävä alkoksialkoksi;

R^2 on vety, alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, hydroksialkyyli- tai halogeenialkyyli-ryhmä, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia;

Ar on fenyleeni- tai heterosykleeniryhmä, joka voi olla substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella halogeeni-, hydroksi- ja/tai aminosubstituentilla;

L on ryhmä, jonka kaava on $-CO.NH-$ tai $-CO.NR^3-$, jossa R^3 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli; ja

Y on vety tai alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä, joka sisältää korkeintaan 6 hiiliatomia; tai Y on ryhmä, jonka kaava on $-A-Y^1$, jossa A on korkeintaan 6 hiiliatomia sisältävä alkyleeni ja Y^1 on hydroksi, amino, nitro tai syaani tai alkoksi-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, halogeenialkyyli-, alkyyli-tyo-, alkyyli-sulfinyyli- tai alkyyli-sulfonyyli-ryhmä, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia;

sillä edellytyksellä, ettei ryhmässä $-L-Y$ ole metyleeni- tai metiini-ryhmän sisältävää ryhmää liittyneenä kuin korkeintaan yhteen heteroatomiin; eikä heteroatomiin ole liittynyt metylideeni- tai metylidyyni-ryhmän sisältävää ryhmää; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

3. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan I mukainen kinatsoliini, jossa R^1 on vety, amino, metyyli, etyyli, metoksi tai fluorimetyyli; R^2 on vety, metyyli, etyyli, propyyli, prop-2-enyyli, prop-2-ynyyli, 2-hydroksietyyli, 3-hydroksipropyyli, 2-fluorietyyli tai 2-bromietyyli; Ar on 1,4-fenyleeni, tiofeeni-2,5-diyyli, pyridiini-2,5-diyyli tai tiatsoli-2,5-diyyli, joka on substi-

tuoimaton tai jossa on yksi tai kaksi fluori-, kloori-, hydroksi- ja/tai aminosubstituenttia; L on ryhmä, jonka kaava on $-\text{CO.NH}-$ tai $-\text{CO.NR}_3-$, jossa R_3 on metyyli tai etyyli; tai Y on ryhmä, jonka kaava on $-\text{A-Y}^1$, jossa A on metyleeni, etyleeni, etylideeni, trimetyleni, propyleeni, 2-trifluorimetyylietyleeni, 1-isopropyylietyleeni, tetrametyleni, pentametyleni tai heksametyleni ja Y^1 on hydroksi, amino, nitro, syaani, merkapto, kloori, metoksi, metyyliamino, etyyliamino, butyyliamino, dimetyyliamino, dietyyliamino, metyyllitio, etyyllitio, propyyllitio, isopropyyllitio, tert-butyylitio, metyyllisulfinyyli, etyyllisulfinyyli, isopropyyllisulfinyyli, tert-butyylisulfinyyli tai metyyllisulfonyyli; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

4. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan I mukainen kinatsoliini, jossa R^1 on metyyli; R^2 on metyyli, etyyli tai prop-2-ynyyli; Ar on 1,4-fenyleeni; L on ryhmä, jonka kaava on $-\text{CO.NH}-$; ja Y on propyyli, isopropyyli tai isobutyryli; tai Y on ryhmä, jonka kaava on $-\text{A-Y}^1$, jossa A on metyleeni, etyleeni, trimetyleni, 2-metyylietyleeni, 2-trifluorimetyylietyleeni, 1-isopropyylietyleeni, tetrametyleni tai pentametyleni ja Y^1 on hydroksi, amino, syaani, kloori, metoksi, butyyliamino, dimetyyliamino, dietyyliamino, metyyllitio, etyyllitio, metyyllisulfinyyli tai metyyllisulfonyyli; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan I mukainen kinatsoliini, jossa R^1 on metyyli; R^2 on vety, metyyli, etyyli, prop-2-ynyyli tai 2-fluorietyyli; Ar on 1,4-fenyleeni tai tiofeeni-2,5-diiyli tai se on pyridiini-2,5-diiyli tai tiatsoli-2,5-diiyli, joissa kummassakin ryhmä -L-Y on 2-asemassa, tai se on 2-fluori-1,4-fenyleeni, jossa ryhmä -L-Y on 1-asemassa; L on ryhmä, jonka kaava on $-\text{CO.NH}-$; ja Y on vety, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli tai isobutyryli; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

6. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan I mukainen kinatsoliini, jossa R^1 on metyyli, R^2 on etyyli tai prop-2-ynyyli; Ar on 1,4-fenyleeni; L on ryhmä, jonka kaava on -CO.NH-; ja Y on propyyli, isobutyyli, 2-hydroksi-2-trifluorimetyylietyyli, 2-hydroksi-1-isopropyylietyyli, 2-hydroksietyyli, 3-hydroksipropyyli, 4-hydroksibutyyli, 6-hydroksiheksyyli, 2-aminoetyyli, syaanimetyyli, 2-syaanietyyli, 5-syaanipentyyli, 3-klooripropyyli, 2-metoksietyyli, 2-butyyliminoetyyli, 2-dimetyyliminoetyyli, 3-dimetyyliaminopropyyli, 3-dietyyliaminopropyyli, 2-metyylitioetyyli, 2-etyylitioetyyli, 2-metyylisulfinyylietyyli tai 2-metyylisulfonyylietyyli; tai sen farmaseutiset hyväksyttävät suolat.

7. Kinatsoliini, joka on valittu seuraavasta yhdisteryhmästä:

p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-propyylibentsamidi, N-syaanimetyyli-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsamidi,

20 p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-hydroksi-2-trifluorimetyylietyyli)bentsamidi,

p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-etyylitioetyyli)bentsamidi,

25 amidi,

p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-metoksietyyli)bentsamidi, N-(2-N-butyyliminoetyyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-bentsamidi,

30 p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-N,N-dimetyyliminoetyyli)bentsamidi,

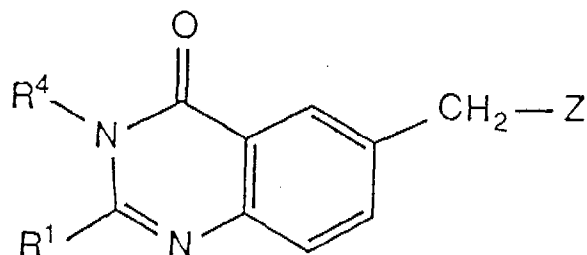
p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(3-N,N-dimetyyliaminopropyyli)bentsamidi,

35

- N-(3-N,N-dietyyliaminopropyyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsamidi,
- p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-metyylitioetyyli)bentsamidi, p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(2-hydroksietyyli)bentsamidi,
- p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(3-hydroksipropyli)bentsamidi,
- p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(4-hydroksibutyli)bentsamidi,
- p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]-N-(6-hydroksiheksyyli)bentsamidi,
- N-(3-klooripropyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsamidi,
- N-(2-aminoetyyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-prop-2-ynyyli)amino]bentsamidi,
- N-(5-syaanipentyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-prop-2-ynyyli)amino]bentsamidi ja N-(2-syaanietyyli)-p-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yylimetyyli)-N-(prop-2-ynyyli)amino]bentsamidi.

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kinatsoliinin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava II



II

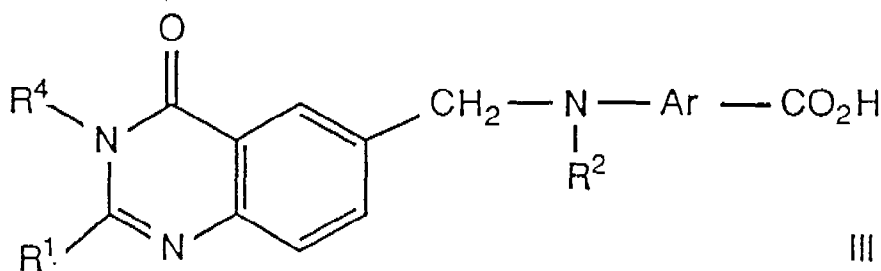
jossa R^1 merkitsee samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 sillä edellytyksellä, että kun R^1 on amino, hydroksialkyyli tai hydroksialkoksi, niin amino- tai hydroksiryhmä on suojattu tavanomaisella suojaryhmällä, R^4 on vety tai suojaryhmä ja Z on korvautuva ryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa R^2 , Ar, L ja Y merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 sillä edellytyksellä, että kun R^2 , Ar tai Y sisältää merkapto-, amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmän, niin merkapto-, amino- ja alkyyliryhmä suojataan tavanomaisella suojaryhmällä ja hydroksiryhmä voidaan suojata tavanomaisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti hydroksiryhmää ei tarvitse suojata;

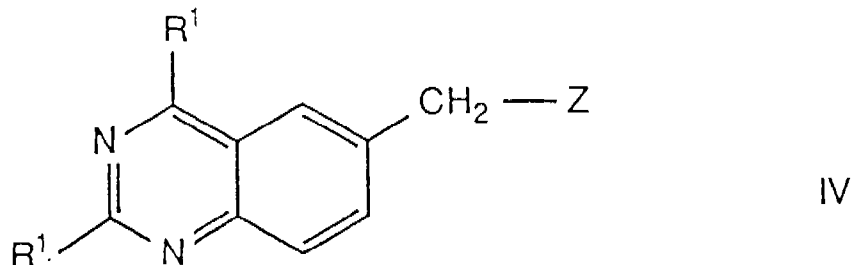
minkä jälkeen R^1 :n, R^2 :n, R^4 :n, Ar:n ja Y:n mahdollinen ei toivottu suojaryhmä poistetaan;

b) sellaisen patenttivaatimuksen 1 mukaisen kinatsoliinin valmistamiseksi, jossa L on ryhmä, jonka kaava on -CONH- tai -CONR^3 , happo, jonka kaava on III



tai sen reaktiivinen johdannainen saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on $\text{H}_2\text{N-Y}$ tai $\text{R}^3\text{NH-Y}$, joissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar ja Y merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja R^1 :n, Ar:n ja Y:n mahdollisesti sisältämä amino- tai alkyylisuojaryhmä on suojattu tavanomaisella suojaryhmällä ja mahdollinen R^1 :n, R^2 :n, Ar:n ja Y:n sisältämä hydroksi- tai merkaptoryhmä voi olla suojattu tavanomaisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti hydroksi- tai merkaptoryhmää ei tarvitse suojata; minkä jälkeen suojaryhmät poistetaan tavanomaisella tavalla;

c) sellaisen patenttivaatimuksen 1 mukaisen kinatsoliinin valmistamiseksi, jossa R^1 on alkoksi, hydroksi-alkoksi tai alkoksialkoksi, yhdiste, jonka kaava on IV



10 jossa R^1 merkitsee viimeksi edellä mainittua sillä edellytyksellä, että kun R^1 :n substituenttina on hydroksi, niin se on suojattu tavanomaisella tavalla, ja Z on korvautuva ryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa R^2 , Ar, L ja Y merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 sillä edellytyksellä, että kun R^2 , Ar tai Y sisältää merkapto-, amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmän, niin merkapto-, amino- ja alkyyliaminoryhmä on suojattu tavanomaisella suojaryhmällä ja hydroksiryhmä voi olla suojattu tavanomaisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti hydroksiryhmää ei tarvitse suojata; minkä jälkeen suojaryhmät poistetaan tavanomaisella tavalla ja kinatsoliinirenkaan 4-asemassa oleva R^1 -ryhmä lohkaistaan hydrolysoimalla emäksellä; tai

d) sellaisen patenttivaatimuksen 1 mukaisen kinatsoliinin valmistamiseksi, jossa Y on kaavan $-A-Y^1$ mukainen ryhmä, jossa Y^1 on alkyylisulfinyyli tai alkyylisulfonyyli, sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa Y on kaavan $-A-Y^1$ mukainen ryhmä, jossa Y^1 on alkyylitio, hapetetaan sopivalla hapettimella.

9. Farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaista kinatsoliinia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennus- tai kantaja-aineen kanssa.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen kinatsoliinin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö uuden sellaisen lääkkeen valmistukseen, jota voidaan käyttää lämminverisen eläimen, kuten ihmisen kasvaintenvastaisena
- 5 lääkkeenä.