(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 925778 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 925778

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D239/70

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.06.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.12.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.12.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **18.06.1991 PCT/GB1991/000977**

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

19.06.1990 GB 9013615

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **The Wellcome Foundation Limited,** 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Pendergast, William,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Dickerson, Scott Howard,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Johnson, Julius Vass,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • **Ferone, Robert,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

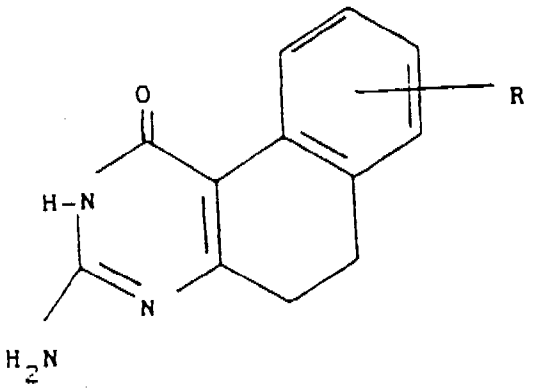
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Farmaseuttisesti aktiiviset bentsokinatsoliiniyhdisteet

Farmaceutiskt aktiva bensokinazolinföreningar

Farmaseuttisesti aktiiviset bentsokinatsoliiniyhdisteet

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet bentsokinatsoliinitymidylaattisyntaasi-inhibiitit, menetelmät niiden valmistamiseksi ja farmaseuttiset valmistemuodot, jotka sisältävät niitä.

US patentti nro 4 814 335 kuvaa inter alia, että yhdisteillä, joilla on kaava (0):



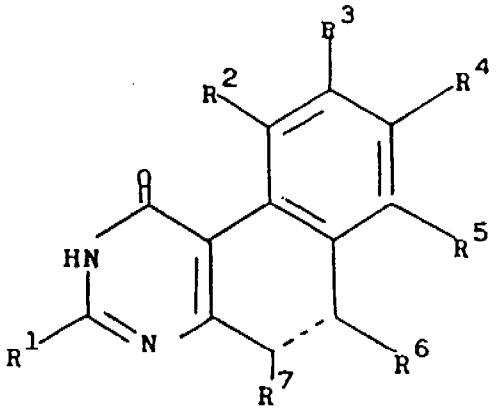
(0)

jossa R on vety, fluori, nitro, valinnaisesti substituoitu amino, karboksi, atsido, alkoksi, trimetyylisulfonyyli, trifluorimetyylisulfonyyli tai alkoksikarbonyyli, on biologista reaktiomodifiointiaktiivisuutta, ts. virusta vastustavaa, bakteereita vastustavaa ja syöpää vastustavaa aktiivisuutta. Kuitenkaan mitään spesifisiä esimerkkejä kaavan (0) yhdisteistä ei ole annettu.

Tymidylaattisyntaasi on entsyymiä katalysoiva loppuvaihe tymidylaatin de novo -synteesissä, jota tarvitaan DNA:n synteesissä. On esitetty, että tämän entsyymin inhibiiteillä saattaa olla kasvainta vastustavaa aktiivisuutta ja on julkaistu (Jones et al., J. Med. Chem. 1986, 29, 468) että N^{10}-propargyyli-5,8-dideatsafoolihapon in vivo-kasvaimia vastustava aktiivisuus johtuu pelkästään sen inhiboivasta vaikutuksesta tälle entsyymille.

On havaittu, että bentsokinatsoliiniyhdisteiden ryhmä inhiboi entsyymin tymidylaattisyntaasia ja sillä on kasvaimia vastustavaa aktiivisuutta.

Tämän mukaisesti, tämän keksinnön kohteena ovat yhdisteet, joilla on kaava (I)



(I)

tai niiden suola, jossa kaavassa katkoviiva kuvaa yksinkertaista tai kaksoissidosta,

R^1 on C_{1-4}-alkyyli tai amino, joka on valinnaisesti substituoitu C_{1-4}-alkyyli-, C_{1-5}-alkanoyyli- tai bentsyyliryhmällä;

R^2, R^3, R^4 ja R^5 ovat samoja tai erilaisia ja kukin valitaan ryhmästä vety, fenyyli, halogeeni, nitro,

ryhmä $S(O)_nR^8$, jossa n on kokonaisluku 0, 1 tai 2 ja R^8 on halogeeni tai C_{1-4}-alkyyli tai ryhmä NR^9R^{10}, jossa R^9 ja R^{10} ovat molemmat vety,

ryhmä $NR^{11}R^{12}$, jossa R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai C_{1-4}-alkyyli,

ryhmä OR^{13}, jossa R^{13} on vety tai C_{1-4}-alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla;

C_{1-4}-alifaattinen ryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä OR^{14} tai $NR^{14}R^{15}$, jossa R^{14} ja R^{15} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai C_{1-4}-alkyyli;

tai kaksi R^2 - R^5 ovat sitoutuneet toisiinsa muodostaen bentsoryhmän, tai yksi R^2 - R^5 on ryhmä -X-Y-R^{16}, jossa X on CH_2, NR^{17}, CO tai $S(O)_m$ ja m on 0, 1 tai 2 ja R^{17} on vety tai C_{1-4}-alifaattinen ryhmä ja Y on CH_2, $NR^{17'}$, O tai $S(O)_{m'}$, jossa m' on 0, 1 tai 2 ja $R^{17'}$ on vety tai C_{1-4}-alifaatti-

nen ryhmä, edellyttäen että X ja Y ovat samoja ainoastaan, kun kumpikin on CH_2, tai -X-Y- on ryhmä -O-, $-NR^{17}$-, -CH=CH- tai -N=N-, jossa R^{17} on kuten tässä edellä on määritetty, R^{16} on C_{1-4}-alifaattinen ryhmä tai 5- tai 6-jäseninen aromaattinen rengas, joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä R^{18} asemassa, josta vähintään yksi hiiliatomi on poistettu Y-sidoksesta, 5- tai 6-jäseninen rengas on valinnaisesti edelleen substituoitu halogeeniatomilla; ja R^{18} on halogeeni, C_{1-4}-alkoksi, nitro, nitriili, C_{1-4}-alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, tai ryhmä COR^{19}, jossa R^{19} on hydroksi, C_{1-4}-alkoksi tai C_{1-6}-alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai kahdella karboksyyliryhmällä tai niiden C_{1-12}-esterit tai R^{19} on ryhmä $NR^{20}R^{21}$, jossa R^{20} ja R^{21} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai C_{1-4}-alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksilla, tai R^{19} on aminohapporyhmä tai sen esteri, joissa aminohapporyhmän ensimmäinen typpiatomi voi olla sitoutunut 5- tai 6-jäseniseen aromaattiseen renkaaseen muodostaen vielä 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan, tai R^{19} on C_{2-3}-alkyleeniryhmä sitoutuneena 5- tai 6-jäseniseen aromaattiseen renkaaseen muodostaen vielä 5- tai 6-jäsenisen renkaan;

R^6 ja R^7 ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on C_{1-4}-alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksilla tai C_{1-4}-alkoksilla tai ne muodostavat yhdessä bentsoryhmän;

edellyttäen, että vähintäin yksi R^2 - R^7 on muu kuin vety.

Termillä halogeeni tarkoitetaan fluoria, bromia, klooria ja jodia.

Termillä C_{1-4}-alifaattinen ryhmä tarkoitetaan C_{1-4}-alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyliryhmää.

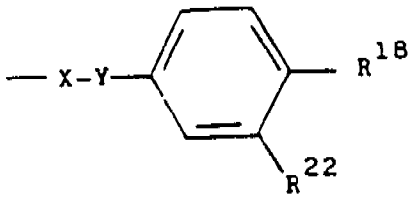
Termillä aminohapporyhmä tarkoitetaan luonnollisesti esiintyviä aminohappoja.

Edullisia aminohapporyhmiä ovat glysiini, glutamiinihappo ja polyglutamiinihappo.

Kun aminohapporyhmä on sitoutunut 5- tai 6-jäseniseen aromaattiseen renkaaseen, tämä tapahtuu aromaattisen renkaan hiiliatomin kautta, joka on viereinen hiilelle, johon COR^{19} on sitoutunut.

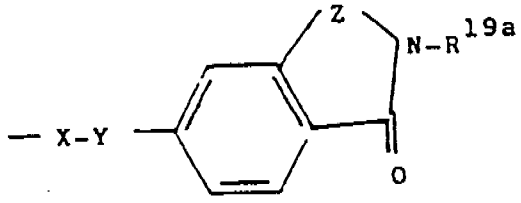
Edullisesti katkoviiva on kaksoissidos.

Sopivia substituentteja aromaattiselle renkaalle R^{16} ovat halogeeni, C_{1-4}-alkyyli ja C_{1-4}-alkoksi, joista kumpikin on valinnaisesti substituoitu 1 - 5 halogeeniatomilla. Sopivimmin valitaan yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä fluori, kloori, metyyli, trifluorimetyyli ja metoksi ja edullisesti fluori tai ei yhtään substituenttia aromaattisessa renkaassa. Yhdessä edullisessa suoritusmuodossa, $-X-Y-R^{16}$ on ryhmä



jossa R^{18} on kuten tässä edellä on määritetty ja on edullisesti ryhmä COR^{19}, kuten tässä edellä on määritetty ja R^{22} on vety tai fluori.

Vielä toisessa edullisessa suoritusmuodossa $X-Y-R^{16}$ on ryhmä

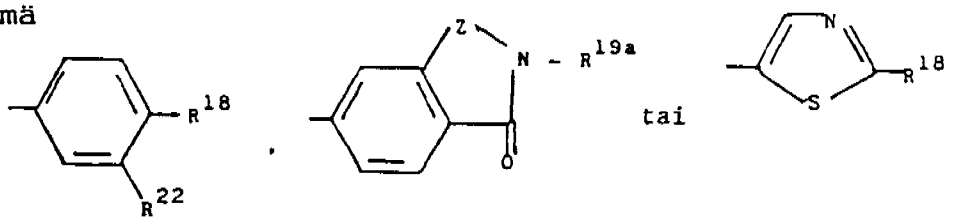


jossa H_2NR^{19a} on glutamiini- tai polyglutamiinihapporyhmä ja Z on CH_2, S tai O.

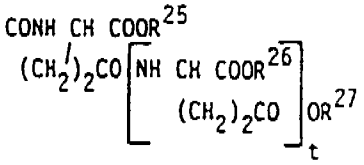
Sopivasti R^1 on aminoryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai kahdella metyyli- tai etyyliryhmällä tai R^1 on metyyli- tai etyyliryhmä. Edullisesti R^1 on amino- tai metyyliryhmä.

Sopivasti korkeintaan kolme ja edullisesti enintään vain kaksi R^2 - R^5:stä on muu kuin vety ja kukin valitaan riippumattomasti ryhmästä vety, halogeeni, hydroksi, nit-

ro, C_{1-3}-alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksilla tai C_{1-2}-alkoksilla, C_{1-3}-alkoksi, amino, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai kahdella metyyli- tai etyyliryhmällä, tai ryhmä $S(O)_nR^{23}$, jossa n on 0, 1 tai 2 ja R^{23} on C_{1-4}-alkyyliryhmä tai aminoryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai kahdella metyyli- tai etyyliryhmällä, tai yksi R^2 - R^5:stä on ryhmä -X-Y-R^{24}, jossa R^{24} on ryhmä



jossa R^{18}, R^{19a}, R^{22} ja Z ovat kuten tässä edellä on määritetty. Eräässä edullisessa suoritusmuodossa R^{18} on nitro tai ryhmä



jossa R^{25}, R^{26} ja R^{27} ovat samoja tai erilaisia ja kukin on vety tai C_{1-4}-alkyyliryhmä ja t on kokonaisluku 0 - 6. Edullisesti R^{25}, R^{26} ja R^{27} ovat vety ja t on 0. Edullisesti Z on CH_2 tai S.

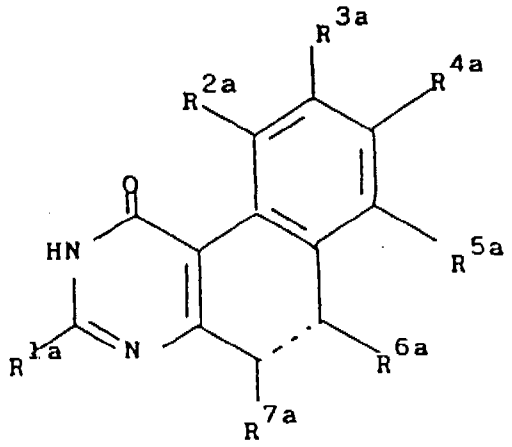
Edullisesti yksi R^2 - R^5:stä on ryhmä -X-Y-R^{24}, kuten tässä edellä on määritetty. Edullisesti R^3 on ryhmä -X-Y-R^{24}.

Sopivasti R^6 ja R^7 ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety, metyyli, etyyli tai metyyli, joka on substituoitu bromilla, hydroksi tai metoksi. Edullisesti R^7 on vety ja R^6 on metyyli.

Edullisesti -X-Y- on ryhmä -SO_2NR^{17}- tai CH_2NR^{17}, jossa R^{17} on kuten tässä edellä on määritetty.

Sopivasti R^{17} on vety tai C_{1-4}-alkyyli- tai alkenyyliryhmä ja edullisesti R^{17} on vety tai metyyli.

Yksi ryhmä tämän keksinnön yhdisteitä tai niiden suolaa on sellainen, jolla on kaava (Ia)

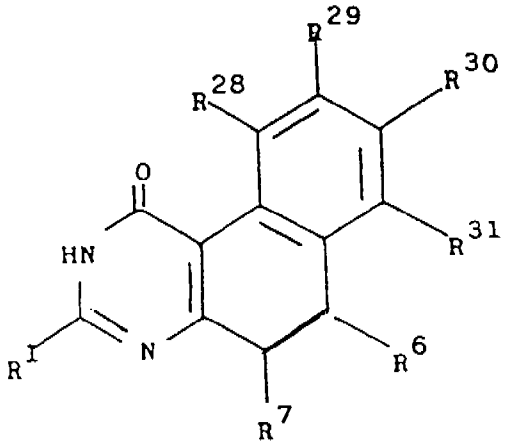


(Ia)

jossa katkoviiva kuvaa yksinkertaista tai kaksoissidosta, R^{1a} on C_{1-4}-alkyyli tai amino, joka on valinnaisesti substituoitu C_{1-4}-alkyyli-, C_{1-5}-alkanoyyli- tai bentsyyliryhmällä; R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} ja R^{5a} ovat samoja tai erilaisia ja kukin valitaan ryhmästä vety, halogeeni, nitro, $S(O)_nR^{8a}$, jossa n on kokonaisluku 0, 1 tai 2 ja R^{8a} on halogeeni tai C_{1-4}-alkyyli- tai aminoryhmä; ryhmä $NR^{11a}R^{12a}$, jossa R^{11a} ja R^{12a} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai C_{1-4}-alkyyli, ryhmä OR^{13a}, jossa R^{13a} on vety tai C_{1-4}-alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-4}-alifaattisella ryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä OR^{14a} tai $NR^{14a}R^{15a}$, jossa R^{14a} ja R^{15a} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai C_{1-4}-alkyyli, tai yksi R^{2a} - R^{5a}:sta on ryhmä $-X-Y-R^{16a}$, jossa X on CH_2, NR^{17a}, CO tai $S(O)_m$ ja m on 0, 1 tai 2 ja R^{17a} on vety tai C_{1-4}-alifaattinen ryhmä ja Y on CH_2, $NR^{17'a}$, O tai $S(O)_{m'}$, jossa m' on 0, 1 tai 2 ja $R^{17'a}$ on vety tai C_{1-4}-alifaattinen ryhmä, edellyttäen, että X ja Y ovat samoja ainoastaan kun kumpikin on CH_2, tai -X-Y- on ryhmä $-NR^{17a}$, -CH=CH- tai -N=N-, jossa R^{17a} on vety tai C_{1-4}-alifaattinen ryhmä, R^{16a} on C_{1-4}-alifaattinen ryhmä tai valinnaisesti substituoitu 5- tai 6-jäseninen aromaattinen rengas, joka on substituoitu ryhmällä R^{18a} asemassa, josta vähintäin yksi hiiliatomi on poistettu Y-sidoksesta ja R^{18a} on nitro, nitriili, C_{1-4}-alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, halogeeni tai ryhmä COR^{19a}, jossa R^{19a} on C_{1-6}-alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu yh-

dellä tai kahdella karboksyyliryhmällä, tai C_{1-4}-alkoksi, ryhmä $CONR^{20a}R^{21a}$, jossa R^{20a} ja R^{21a} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai C_{1-4}-alkyyli tai R^{19a} on glutamiini- tai polyglutamiinihapporyhmä tai sen esteri, joissa glutamiini- tai polyglutamiinihapporyhmän ensimmäinen typpiatomi voi olla sitoutunut 5- tai 6-jäseniseen aromaattiseen renkaaseen muodostaen edelleen 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan: R^{6a} ja R^{7a} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on C_{1-4}-alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksilla, tai C_{1-4}-alkoksilla tai ne muodostavat yhdessä bentsoryhmän, edellyttäen, että vähintäin yksi R^{2a} - R^{7a} on muu kuin vety ja että R^{4a} ei ole metoksi, kun R^{1a} on metyyli.

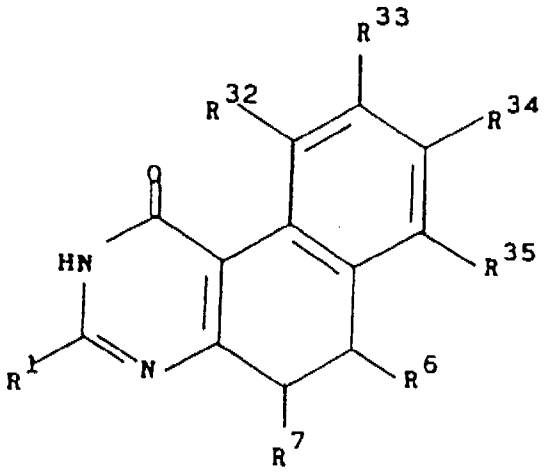
Toinen ryhmä tämän keksinnön yhdisteitä tai niiden suolaa on sellainen, jolla on kaava (II)



(II)

jossa että R^1, R^6, R^7 ja katkoviiva ovat kuten tässä edellä on määritetty ja R^{28} - R^{31} ovat samoja tai erilaisia ja kukin valitaan ryhmästä vety, halogeeni, nitro, $S(O)_nR^8$, $NR^{11}R^{12}$, OR^{13} tai C_{1-4}-alifaattinen ryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä OR^{14} tai $NR^{14}R^{15}$, jossa R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} ja R^{15} ovat kuten tässä edellä on määritetty, edellyttäen että R^{28} - R^{31} eivät kaikki ole vety ja että R^{13} ei ole metoksi, kun R^1 on hydroksi tai metyyli.

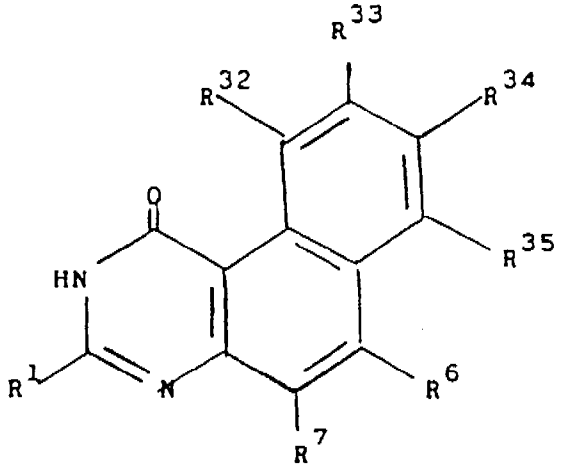
Tämän keksinnön yhdisteiden ja niiden suolojen edullinen ryhmä on sellainen, jolla on kaava (III):



(III)

jossa R^1, R^6 ja R^7 ovat kuten tässä edellä on määritetty ja R^{32} - R^{35} ovat samoja tai erilaisia ja yksi on ryhmä X-Y-R^{16} ja muut ovat samoja tai erilaisia ja kukin valitaan ryhmästä vety, halogeeni, nitro, $S(O)_nR^8$, $NR^{11}R^{12}$, OR^{13} tai C_{1-4}-alifaattinen ryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu ryhmällä OR^{14} tai $NR^{14}R^{15}$, jossa X, Y, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} ja R^{16} ovat kuten tässä edellä on määritetty.

Edelleen tämän keksinnön yhdisteiden tai niiden suolojen edullinen ryhmä on sellainen, jolla on kaava (IV)



(IV)

jossa R^1, R^6, R^7 ja R^{32} - R^{35} ovat kuten tässä edellä on määritetty.

Edullisia kaavan (I) yhdisteitä ovat:

3-amino-9-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

3-amino-9-etynyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo
N-(4-((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo
N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo
N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)-L-glutamiinihappo
N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo
(S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaarihappo
9-((4-asetyylianilino)metyyli)-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni
3-metyyli-9-((4-nitroanilino)metyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni
N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo
3-amino-9-((4-nitroanilino)metyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni
9-((4-asetyylianilino)metyyli)-3-aminobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni
(RS)-2-(2-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-2-oksoetyyli)glutaarihappo
etyyli-4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-4-oksobutyraatti
4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-4-oksovoihappo
N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)glysiini
etyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)glysinaatti.

Tietyt kaavan (I) yhdisteet sisältävät asymmetrisiä hiiliatomeja ja pystyvät täten esiintymään optisina isomeereinä. Näiden yksittäiset isomeerit ja seokset kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

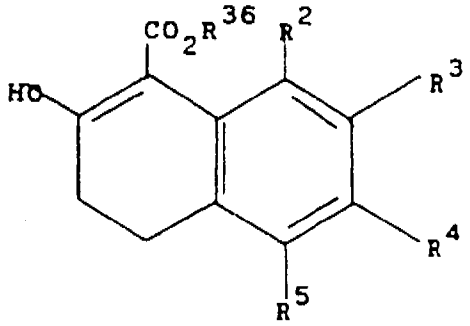
Tämän keksinnön yhdisteiden suolat voivat sisältää happoadditiosuoloja, jotka on saatu aminoryhmästä tai anionisista yhdisteistä, jotka on johdettu kaavan (I) yhdisteestä, esimerkiksi kun tämä on substituoitu karboksiryhmällä ja kationilla. Molemmissa suolatyypeissä terapeuttinen aktiivisuus johtuu ryhmästä, joka on johdettu keksinnön yhdisteistä, kuten tässä on määritetty ja toisen aineosan identtisyys on vähemmän tärkeää, vaikka terapeuttisesti ja ennalta ehkäisevää tarkoitusta varten on edullista, että se on farmaseuttisesti hyväksyttävä potilaalle. Esimerkkejä farmaseuttisesti hyväksyttävistä happoadditiosuoloista ovat ne, jotka on johdettu epäorgaanisista hapoista, kuten vetykloridi-, vetybromidi-, fosfori-, metafosfori-, typpi- ja rikkihapoista, ja orgaanisista hapoista, kuten viini-, etikka-, trifluorietikka-, sitruuna-, hydroksisukkiini-, maito-, fumaari-, bentsoe-, glykoli-, glukoni-, meripihka- ja metaanisulfoni- ja aryylisulfoni-, esimerkiksi p-tolueenisulfonihapoista. Esimerkkejä suoloista, jotka sisältävät anionisia yhdisteitä, jotka on johdettu kaavan (I) yhdisteestä ja kationista, ovat ammoniumsuolat, alkalimetallisuolat, kuten natrium- ja kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuolat, kuten magnesium- ja kalsiumsuolat ja suolat, jotka on muodostettu orgaanisten emästen kanssa, esimerkiksi aminosuolat, jotka on johdettu mono-, di- tai tri(alempi alkyyli)- tai (alempi alkanoli)amiineista, kuten trietanoliamiinista ja dietyyliaminoetyyliamiinista ja suolat heterosyklisten amiinien kanssa, kuten piperidiini, pyridiini, piperatsiini ja morfoliini. Farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat yhdessä suolojen kanssa, jotka eivät ole tällä tavalla hyväksyttäviä, ovat hyödyllisiä keksinnön mukaisten yhdisteiden

eristämisessä ja/tai puhdistamisessa, ja farmaseuttisesti ei-hyväksyttävät suolat ovat myös hyödyllisiä muutettaessa ne farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloiksi alalla hyvin tunnettujen menetelmien avulla.

Kaavan (I) yhdisteiden esterit, jotka on muodostettu kaavan (I) yhdisteistä, jotka sisältävät karboksiryhmän, ovat usein hyödyllisiä välituotteita päähapon valmistuksessa.

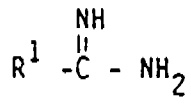
Tämän keksinnön kohteena on myös menetelmä kaavan (I) yhdisteiden valmistamiseksi, joka käsittää menetelmän, joka on hyvin tunnettu alaan perehtyneille, esimerkiksi:

(i) kun halutaan valmistaa kaavan (I) yhdiste, jossa katkoviiva on yksinkertainen sidos, saatetaan kaavan (V) yhdiste



(V)

jossa R^2 - R^5 ovat kuten tässä edellä on määritetty ja R^{36} on C_{1-4}-alkyyliryhmä, reagoimaan yhdisteen

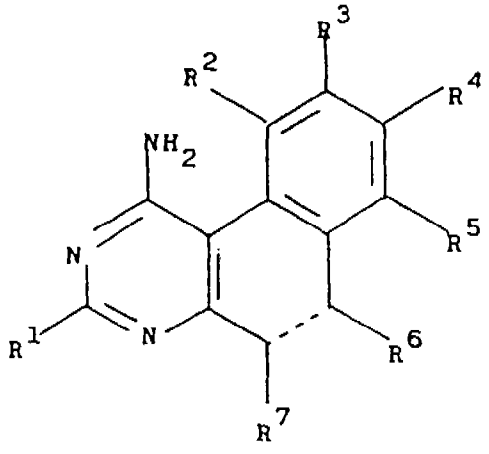


kanssa, jossa R^1 on kuten tässä edellä on määritetty. Tämä reaktio toteutetaan sopivasti polaarisessa liuottimessa, esimerkiksi C_{1-4}-alkanolissa tai glykolissa, edullisesti metanolissa tai etanolissa, tavallisesti emäksen, esimerkiksi metallialkoksidin, joka edullisesti on muodostettu metallista, ja liuottimen, ts. natriummetoksidin tai etoksidin, läsnäollessa, korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi 50 - 150 °C:ssa ja edullisesti 60 - 90 °C:ssa. Yhdiste, jolla on kaava

vapautetaan helposti in situ suolamuodosta, esimerkiksi hydrokloridi- tai karbonaattisuolasta, emäksellä, jota on edullisesti läsnä reaktioseoksessa. Tämä reaktio on edullinen menetelmä kaavan (I) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa yksi R^2 - R^5 ei ole ryhmä XYR^{16}.

(ii) lisätään substituentti R^2, R^3, R^4 tai R^5 suoraan aromaattiseen rengasjärjestelmään. Tämä on erityisen sopivaa halogeeni- tai nitrosubstituentin tai ryhmän SO_2hal lisäämisessä. Tämä toteutetaan tavallisesti käytetyillä menetelmillä näiden substituenttien lisäämiseksi aromaattisiin rengasjärjestelmiin, esimerkiksi bromisubstituentin tapauksessa: saatetaan vastaava yhdiste, jossa R^2 - R^7 ovat kaikki vety, reagoimaan bromin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten jääetikkahapossa lämpötilassa 20 - 100 °C, edullisesti 50 - 70 °C; substituentin SO_2hal tapauksessa: saatetaan vastaava yhdiste, jossa R^2 - R^7 ovat kaikki vety, reagoimaan halogeenisulfonihapon kanssa lämpötilassa -5 - 100 °C, edullisesti 20 - 30 °C; nitrosubstituentin tapauksessa: saatetaan vastaava yhdiste, jossa R^2 -R^7 ovat vety, reagoimaan typpihapon tai kaliumnitraatin kanssa rikkihapossa -30 - 50 °C:ssa ja edullisesti -5 - 5 °C:ssa. Substituentin liittymiskohtaan aromaattisessa rengasjärjestelmässä voidaan vaikuttaa <u>inter alia</u> substituentin R^1 valinnalla. Täten, kun R^1 on aminoryhmä, SO_2-ryhmä liitetään 8-asemaan, mutta kun R^1 on metyyliryhmä, SO_2-ryhmä liitetään 9-asemaan.

(iii) hydrolysoidaan kaavan (VI) yhdiste

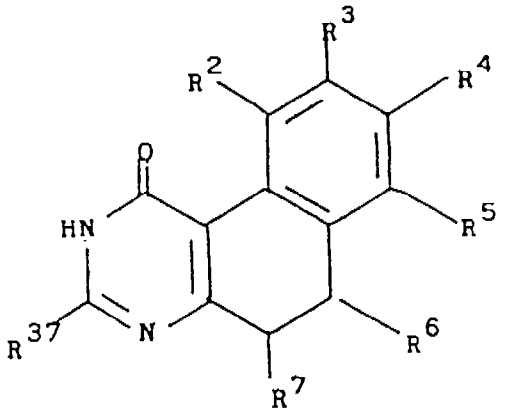


(VI)

jossa R^1 - R^7 ovat kuten tässä edellä on määritetty. Tämä hydrolyysi toteutetaan edullisesti hapolla, esimerkiksi mineraalihapolla, kuten vetykloridihapolla, lämpötilassa 20 - 120 °C ja edullisesti 60 - 100 °C.

(iv) muutetaan joku kaavan (I) yhdiste toiseksi kaavan (I) yhdisteeksi, esimerkiksi:

(a) dehydrataan kaavan (VII) yhdiste:



(VII)

jossa R^1 - R^7 ovat kuten tässä edellä on määritetty ja R^{37} on C_{1-4}-alkyyli tai primaarinen, sekundaarinen tai tertiaarinen aminoryhmän R^1 määritelmän piirissä, tai kun halutaan valmistaa kaavan (I) yhdiste, jossa R^1 on primaarinen aminoryhmä, R^{37} on suojattu aminoryhmä; ja tämän jälkeen poistetaan suojaryhmä, missä tarkoituksenmukaista. Tämä dehydraus toteutetaan edullisesti (i) bromaamalla kaavan (VII) yhdisteen 5- tai 6-asema reagenssilla, kuten N-bromisukkiini-imidillä, mitä seuraa dehydrobromaus (ii) katalyyttisesti dehydraamalla inertissä liuottimessa (esim. diglyymissä), (iii) dehydraamalla DDQ:lla. Reaktio (i) toteutetaan edullisesti emäksen, kuten pyridiinin, läsnäollessa inertissä liuottimessa, esimerkiksi bentseenissä, ei-äärimmäisissä lämpötiloissa, esim. 0 - 80 °C:ssa. Pivaloyyliryhmä on sopiva suojaryhmä, kun R^1 on NH_2.

Kaavan (VII) yhdisteet valmistetaan edullisesti vastaavista kaavan (V) yhdisteistä, kuten edeltävässä menetelmässä (i) on kuvattu.

(b) Kun halutaan valmistaa kaavan (I) yhdiste, jossa yksi R^2 - R^5:stä on ryhmä $S(O)_mYR^{16}$, jossa Y ja R^{16} ovat kuten tässä edellä on määritetty, saatetaan analoginen prekursori, joka on substituoitu ryhmällä SO_2hal, reagoimaan yhdisteen HYR^{16} kanssa, jossa hal on halogeeni ja R^{16} on kuten tässä edellä on määritetty. Sopivasti tämä reaktio toteutetaan emäksisessä väliaineessa, esim. pyridiinissä, korotetussa lämpötilassa, ts. 25 - 175 °C:ssa. Prekursori valmistetaan analogisesti edeltävällä menetelmällä (ii) saattamalla kaavan (I) tai (II) yhdiste, jossa vähintäin yksi R^2 - R^5:stä on H halutussa substituointikohdassa, reagoimaan kloorisulfonihapon kanssa -5 - 100 °C:ssa.

(c) Kun halutaan valmistaa kaavan (I) yhdiste, substituoituneena aminoryhmällä, vastaava yhdiste, joka on substituoitu nitroryhmällä, pelkistetään. Pelkistys toteutetaan edullisesti hydraamalla siirtymämetallikatalyytin, esim. palladium/hiilen, läsnäollessa inertissä liuottimessa, esim. alkanolissa, kuten etanolissa, ei-äärimmäisessä lämpötilassa, (esim. 25 - 35 °C:ssa).

(d) Kun halutaan valmistaa kaavan (I) yhdiste, joka on substituoitu hydroksiryhmällä, poistetaan alkyyliryhmä vastaavasta alkoksiyhdisteestä. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti voimakkaan hapon, kuten vetybromidihapon, läsnäollessa, ei-äärimmäisessä lämpötilassa.

(e) Kun on useampia kuin yksi substituentti R^2 - R^5, poistetaan yksi substituenteista, esimerkiksi poistamalla bromi katalyyttisellä debromauksella, kuten hydraamalla siirtymämetallikatalyytin, edullisesti palladium/hiilen, läsnäollessa polaarisessa liuottimessa, kuten C_{1-4}-alkanolissa 0 - 50 °C:ssa, edullisesti 20 - 30 °C:ssa.

(f) Kun yksi R^2 - R^5 on alkyyliryhmä, tämä alkyyliryhmä halogenoidaan esimerkiksi bromaamalla N-bromisukkiini-imidillä inertissä liuottimessa, kuten bentseenissä, lämpötilassa 20 - 120 °C, edullisesti 70 - 90 °C;

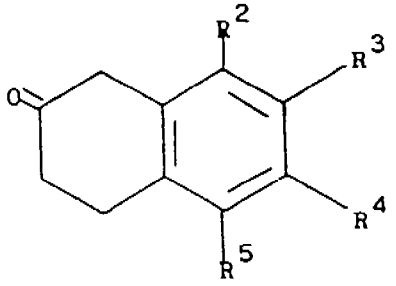
(g) Korvataan jättävä ryhmä substituentissa R^2 - R^5 toisella ryhmällä, esimerkiksi halogeenialkyyliryhmän konversio hydroksialkyyli- tai alkoksialkyyliryhmäksi reaktiolla alkalimetallihydroksidin tai alkoksidin, kanssa, vastaavasti alkanolissa lämpötilassa 20 - 120 °C; tai muutetaan ryhmä CH_2hal, jossa hal on halogeeni, ryhmäksi CH_2YR^{16}, saattamalla se reagoimaan yhdisteen HYR^{16} kanssa, jossa Y ja R^{16} ovat kuten tässä edellä on määritetty, esimerkiksi N-(4-aminobentsoyyli)-L-glutamiinihappodietyyliesterin, etyyli-N-(4-amino-2-fluoribentsoyyli)glysinaatin tai 4-fluorianilinon kanssa, dipolaarisessa aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, ei-äärimmäisessä lämpötilassa, esim. 25 - 160 °C:ssa ja edullisesti 95 - 105 °C:ssa, mitä valinnaisesti seuraa heikon emäksen, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatin tai -bikarbonaatin lisääminen.

(h) Bromi korvataan alkynyyliryhmällä. Alkynyyliryhmä on edullisesti suojattu trialkyylisilyyliryhmällä sopivan katalyytin, kuten palladiumasetaatin, läsnäollessa. Trialkyylisilyyliryhmä voidaan sitten poistaa emäskatalysoidulla hydrolyysillä, esimerkiksi kaliumkarbonaatilla.

(i) Hydrataan alkynyyliryhmä katalyyttisesti alkenyyli- tai alkyyliryhmäksi.

Kun R^1 on aminoryhmä, on usein edullista toteuttaa nämä konversiot aminoryhmä suojattuna, esimerkiksi pivaloyyliryhmällä.

Kaavan (V) yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla dialkyylikarbonaatti reagoimaan kaavan (VIII) yhdisteen kanssa



(VIII)

jossa R^2 - R^5 ovat kuten tässä edellä on määritetty, emäksen, edullisesti natriumhydridin, läsnäollessa. Tämä reaktio on analoginen J. Vebrelin ja R. Carrien kuvaaman kanssa (Bull. Soc. Chim. Fr., 1982, 161).

Kaavan (VI) yhdisteet, joissa $R^1 = NH_2$, voidaan valmistaa saattamalla disyaanidiamiini reagoimaan kaavan (VIII) yhdisteen kanssa. Tätä reaktiota ovat kuvanneet Rosowsky et al. (J. Heterocyclic Chem. 9, 263 (1972)).

Kaavan (VIII) yhdisteet voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat hyvin tunnettuja alaan perehtyneille, esimerkiksi menetelmillä, jotka ovat analogisia niille, joita J. Vebrel ja R. Carrie ovat kuvanneet (Bull. Soc. Chim. Fr., 1982, 161) ja J. H. Burkhalter ja J. R. Campbell ovat kuvanneet (J. Org. Chem., 26, 4332 (1961) ja niille, jotka on esitetty tähän liitetyissä kaavioissa 1, 2 ja 3.

Vaikka on mahdollista antaa tämän keksinnön suoloja tai yhdisteitä raakoina kemikaaleina, on edullista saada ne farmaseuttisiksi valmistemuodoiksi. Tämän mukaisesti tämän keksinnön kohteena on lisäksi farmaseuttinen valmistemuoto käytettäväksi lääkeaineena, joka sisältää tämän keksinnön yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, kuten tässä edellä on määritetty, ja farmaseuttista kantoainetta sitä varten.

Farmaseuttinen valmistemuoto voi valinnaisesti sisältää muita terapeuttisia aineita, joita voidaan hyödyllisesti käyttää yhdessä tämän keksinnön yhdisteen tai sen suolan kanssa, esimerkiksi pyridiininukleosidin kuljetusinhibiittiä, joka pystyy parantamaan tämän keksinnön suolojen ja yhdisteiden antineoplastista aktiivisuutta. Ilmaisua "farmaseuttisesti hyväksyttävä" käytettynä tässä kantoaineen yhteydessä, käytetään siinä mielessä, että se on yhteensopiva keksinnön mukaisen yhdisteen tai suolan kanssa käytettynä valmistemuodossa ja minkä tahansa muun läsnäolevan terapeuttisen aineen kanssa, eikä ole haital-

linen sen vastaanottajalle. Itse kantoaine voi koostua yhdestä tai useammasta täyteaineesta, joita edullisesti tavallisesti käytetään lääkealalla ja jotka mahdollistavat tämän keksinnön yhdisteen tai suolan tai minkä tahansa muun terapeuttisen aineen, jota voi olla läsnä, formuloinnin farmaseuttiseksi valmistemuodoksi.

Tämän keksinnön farmaseuttisia valmistemuotoja ovat ne, jotka ovat sopivia oraalista, ruoansulatuskanavan ulkopuolista (mukaanlukien ihonalainen, lihaksensisäinen ja laskimonsisäinen) ja peräsuolensisäistä antomuotoa varten, joskin sopivin reitti riippuu luultavasti esimerkiksi vastaanottajan tilasta ja identtiteetistä. Formuloinnit voivat edullisesti esiintyä yksikköannosmuotona ja niitä voidaan valmistaa millä tahansa lääkeainealalla hyvin tunnetulla menetelmällä. Kaikki menetelmät käsittävät vaiheen, jossa vaikuttava aineosa, ts. tämän keksinnön mukainen yhdiste tai suola, saatetaan kosketukseen kantoaineen kanssa. Tavallisesti valmistemuodot valmistetaan saattamalla vaikuttava aineosa yhtenäisesti ja lähekkäisesti kosketukseen nestemäisen kantoaineen tai hienojakoisen kiinteän kantoaineen tai molempien kanssa ja sitten, mikäli tarpeen, muodostetaan yhdistetty seos halutuksi valmistemuodoksi. Tämän keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmistemuodot, jotka sopivat oraalista antomuotoa varten, voivat esiintyä erillisinä yksikköinä, kuten kapseleina, tabletteina tai pastilleina, joista kukin sisältää ennalta määritetyn määrän vaikuttavaa aineosaa; jauheena tai rakeina; liuoksina tai suspensiona vesipitoisessa nesteessä tai ei-vesipitoisessa nesteessä, kuten siirapissa, eliksiirissä tai öljy-vesi neste-emulsiona tai vesi-öljy neste-emulsiona. Valmistemuoto voi myös olla pilleri, sokeripitoinen tahna tai tahna.

Tavallisesti tabletti on sopivin farmaseuttisena valmistemuotona oraalista antomuotoa varten. Tabletti voidaan valmistaa puristamalla tai muokkaamalla vaikuttava

aineosa farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa. Puristetut tabletit voidaan valmistaa puristamalla vaikuttava aineosa sopivassa koneessa vapaassa muodossaan, kuten jauheena tai rakeina, seoksena esimerkiksi sideaineen, inertin laimentimen, voiteluaineen, disintegrointiaineen ja/tai pinta-aktiivisen aineen, kanssa. Muokatut tabletit voidaan valmistaa muokkaamalla sopivassa koneessa seos, jossa on jauhettua vaikuttavaa aineosaa kostutettuna inertillä nestemäisellä laimentimella. Tabletit voidaan valinnaisesti päällystää tai uurtaa ja ne voidaan formuloida niin, että saavutetaan vaikuttavan aineosan hidas tai kontrolloitu vapautuminen.

Tämän keksinnön farmaseuttiset valmistemuodot, jotka sopivat ruoansulatuskanavan ulkopuolista antomuotoa varten, käsittävät vesipitoiset ja ei-vesipitoiset steriilit injektoitavat liuokset, jotka voivat sisältää esimerkiksi antioksidanttia, puskuria, bakteerin kasvua estävää ainetta ja liuosta, joka tekee koostumuksen isotooniseksi vastaanottajan veren kanssa ja vesipitoisia ja ei-vesipitoisia steriilejä suspensioita, jotka voivat sisältää esimerkiksi suspendointiainetta ja paksunninta. Valmistemuodot voivat esiintyä yksikköannos- tai moniannossäiliöissä, esimerkiksi suljetuissa ampulleissa, ja niitä voidaan säilyttää kylmäkuivatuissa (lyofolisoiduissa) olosuhteissa, tarviten ainoastaan lisäksi steriiliä nestemäistä kantoainetta, esimerkiksi vettä injektiota varten, välittömästi ennen käyttöä. Ennen käyttöä viimeisteltävät injektoitavat liuokset ja suspensiot voidaan valmistaa steriileistä jauheista, rakeista ja tableteista, jotka ovat edellä kuvatun kaltaisia.

Tämän keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmistemuodot, jotka sopivat peräsuolensisäistä antomuotoa varten, voivat esiintyä peräpuikkoina, jotka sisältävät esimerkiksi kaakaovoita ja polyetyleeniglykolia.

Kuten tässä edellä on mainittu, kaavan (I) yhdisteiden suoloilla on anti-neoplastista aktiivisuutta, kuten on jäljempänä määritetty ihmisen paksusuolen SW480-rauhaskudossyöpäsoluviljelmän solumyrkkykokeissa, joissa tämän keksinnön edustavat yhdisteet ovat osoittautuneet aktiivisiksi. Kaavan (I) yhdisteillä ja suoloilla on myös anti-neoplastista aktiivisuutta, kuten tämän jälkeen on määritetty ihmisen MCF7 rintarauhaskudossyöpäsoluviljelmän solumyrkkykokeissa. Täten on varmistettu, että tämän keksinnön yhdisteet kykenevät inhiboimaan neoplastista kasvua. Täten tämän keksinnön yhdisteet ja suolat ovat käyttökelpoisia lääkkeissä ja erityisesti neoplastisen kasvun hoidossa, mukaanlukien kiinteät kasvaimet, kuten melanoma, rinta- ja paksusuolikasvaimet nisäkkäissä. Vastaavasti, tämän keksinnön lisäkohteena on vielä menetelmä herkkien pahanlaatuisten kasvaimien ja leukemian hoitamiseksi eläimessä, esim. nisäkkäissä, jossa menetelmässä annetaan eläimelle terapeuttisesti vaikuttava määrä tämän keksinnön yhdistettä tai suolaa. Vaihtoehtoisesti, valmistetaan tämän keksinnön yhdiste tai suola käytettäväksi lääkkeenä ja erityisesti käytettäväksi neoplastisen kasvun, esim. pahanlaatuisten kasvaimien hoitamiseksi.

Tämän keksinnön kohteena on myös kaavan (I) yhdisteen tai sen suolan käyttö lääkkeiden valmistamiseksi neoplastisen kasvun hoitamiseksi.

Eläin, joka tarvitsee hoitoa tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä tai suolalla, on tavallisesti nisäkäs, kuten ihminen.

Erityisiä esimerkkejä neoplastisesta kasvusta, johon tarvitaan hoitoa, ovat pahanlaatuiset kasvaimet.

Kaavan (I) yhdisteet ja suolat osoittavat myös entsyymin tymidylaattisyntaasin inhiboimista E. colista ja Candida albicansista. Täten tämän keksinnön yhdisteitä ja suoloja voidaan käyttää nisäkkäiden bakteeri- ja sieni-infektioiden hoidossa.

Tämän keksinnön tai suolan antoreitti eläimelle voi olla oraalinen, paikallinen, ruoansulatuskanavan ulkopuolinen (mukaanlukien ihonalainen, lihaksensisäinen, laskimonisisäinen tai peräaukonsisäinen). Mikäli yhdistettä tai suolaa on läsnä farmaseuttisen formuloinnin muodossa, kuten edellä on mainittu, todellinen käytettävä valmistemuoto, riippuu tietenkin antoreitistä, jonka läkäri tai eläinlääkäri on valinnut. Esimerkiksi oraalinen antomuoto on edullinen, käytettävä valmistemuoto on edullisesti sellainen, joka sopii tällaista reittiä varten.

Terapeuttisesti vaikuttava määrä tämän keksinnön yhdistettä tai suolaa riippuu monista tekijöistä, mukaanlukien esimerkiksi eläimen ikä ja paino, tarkasti eritelty sairaus, johon hoitoa tarvitaan ja sen vakavuus, valmistemuodon luonne, ja antoreitti ja lopuksi vastaavan lääkärin tai eläinlääkärin arvostelukyky. Kuitenkin tämän keksinnön yhdisteen vaikuttava määrä neoplastisen kasvun, esimerkiksi paksusuolen tai rintasyövän hoidossa, on tavallisesti alueella 0,1 - 100 mg/kg elopainoa potilasta kohti päivässä ja tavallisemmin alueella 1 - 10 mg/kg elopainoa/päivä. Täten 70 kg painavalle aikuiselle nisäkkäälle todellinen määrä/päivä olisi tavallisesti 70 - 700 mg ja tämä määrä voidaan antaa yhtenä annoksena/päivä tai tavallisemmin monina (kuten 2, 3, 4, 5 tai 6) jaettuina annoksina/päivä niin, että päivittäinen kokonaisannos on sama. Vaikuttava määrä tämän keksinnön suolaa voidaan määrittää suhteessa yhdisteen vaikuttavaan määrään per se.

Vaikuttava määrä tämän keksinnön yhdistettä immuunijärjestelmän häiriöiden (esim. nivelreuman ja kudosten hyljinnän) hoidossa ja näihin liittyvien sairauksien, kuten psoriasiksen hoidossa on tavallisesti alueella 0,07 - 10 mg/kg potilaan (nisäkäs) elopainoa/päivä. Täten 70 kg painavalle aikuiselle ihmiselle todellinen määrä/päivä olisi tavallisesti n. 5 - 700 mg/päivä ja tämä määrä voidaan antaa yksittäisenä annoksena/päivä tai tavallisesti

annostus tulisi olla ajottaista, esim. 12 tunnin välein tai viikottain. Tämän keksinnön vaikuttava määrä suolaa voidaan määrittää suhteessa yhdisteen vaikuttavaan määrään per se.

Tämän keksinnön yhdisteen neoplastisen kasvun hoitaminen voi joskus vaatia vasta-aineen tai pelastavan aineen esim. tymidiinin, antamista eläimelle.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tämän keksinnön yhdisteiden valmistusta, niiden farmakologisia ominaisuuksia ja valmistemuotoja, jotka sisältävät niitä (esimerkki A kuvaa lähtöaineiden valmistusta käytettäväksi tämän keksinnön yhdisteiden valmistuksessa).

Esimerkki A

Alkyyli-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftoaatit valmistettiin saattamalla lähtöaine 2-tetralonien natriumenolaatit reagoimaan dimetyyli- tai dietyylikarbonaatin kanssa liuottimen, kuten tolueenin läsnä- tai poissaollessa. Esimerkiksi

Metyyli-7-bromi-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftoaatti

Palautusjäähdytyksen ja sekoituksen alaiseen suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (5,6 g 80 %:isena öljyssä, 187 mmoolia) kuivassa dimetyylikarbonaatissa (120 ml) typen ilmakehässä, lisättiin liuos, jossa oli 7-bromi-2-tetralonia (14 g, 61 mmoolia) kuivassa dimetyylikarbonaatissa (60 ml), tipoittain 40 minuutin aikana. Palautusjäähdyttämistä jatkettiin vielä 45 minuuttia ja jäähdytettiin sitten huoneenlämpötilaan. Reaktio tukahdutettiin varovasti jääetikkahapolla, laimennettiin 1 tilavuudella vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla (150 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa jättämään jäännös, joka puhdistettiin käyttäen silikageelipylväskromatografiaa eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (39:7) antamaan metyyli-7-bromi-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftoaattivalkoisena kiinteänä aineena. (15,2 g, 86 %).

Seuraavat 3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftoaatit valmistetiin käyttäen edellä kuvattua menetelmää ilman merkittäviä modifiointeja: metyyli-, etyyli-4-metyyli-, metyyli-5-fluori-, etyyli-5-kloori-, metyyli-5-bromi-, etyyli-5-jodi-, etyyli-5-metyyli-, etyyli-5-fenyyli-, etyyli-6-fluori-, etyyli-6-kloori-, etyyli-6-bromi-, etyyli-7-fluori-, etyyli-7-kloori-, etyyli-7-bromi-, etyyli-7-jodi-, etyyli-7-metyyli-, etyyli-7-fenyyli-, metyyli-7-etoksi-, metyyli-7-metyylitio-, metyyli-7-etyylitio-, etyyli-8-kloori-, etyyli-4,4-dimetyyli-, etyyli-5,7-dimetyyli-, etyyli-6,7-dikloori-, etyyli-6,7-dimetoksi-, etyyli-6-kloori-4-metyyli- ja etyyli-7-kloori-3,4-dihydro-2-hydroksi-4-metyyli-1-naftoaatti.

Seuraavat 2-tetralonit saatiin kaupallisilta hankkijoilta; 2-tetraloni; 5-metoksi-2-tetraloni; 6-metoksi-2-tetraloni; 7-metoksi-2-tetraloni; ja 6,7-dimetoksi-2-tetraloni.

Muut 2-tetralonit saatiin toisella kahdesta menetelmästä A) vastaavat 1-tetralonit neljävaiheisella karbonyylitranspositiosarjalla[1] tai B) tarkoituksenmukaisesti substituoiduista fenyylietikkahapoista syklisoimalla vastaavat happokloridit etyleenillä tai propyleenillä Friedel-Crafts olosuhteissa[2]. Esimerkiksi:

Menetelmä A

4,4-dimetyyli-2-tetraloni

Sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli natriumboorihydridiä (3,5 g, 93 mmoolia) kuivassa metanolissa (50 ml) 0 °C:ssa typen ilmakehässä, lisättiin liuos, jossa oli 4,4-dimetyyli-1-tetralonia (10 g, 57,4 mmoolia) kuivassa metanoli:tolueenissa (1:3), tipoittain 45 minuutin aikana. Tämän ajanjakson jälkeen seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sitten lisättiin kaksi tilavuutta vettä. Yhden tunnin sekoittamisen jälkeen orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa jättämään vaa-

leankeltainen öljy. Tämä puhdistettiin silikageelipylväskromatografisesti eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:9) antamaan 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyyli-1-naftoli värittömänä öljynä (9,89 g, 98 %).

Seosta, jossa oli 1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimetyyli-1-naftolia (9,6 g, 54,5 mmoolia) 20 %:isessa vesipitoisessa oksaalihapossa, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen viisi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos laimennettiin yhdellä tilavuudella vettä ja uutettiin sitten yhdellä tilavuudella eetteriä. Vesipitoinen kerros uutettiin uudestaan yhdellä tilavuudella etyyliasetaattia ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa jättämään öljy, joka puhdistettiin käyttäen silikageelipylväskromatografiaa eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (0,1:49,9) antamaan 1,2-dihydro-1,1-dimetyylinaftaleeni värittömänä öljynä (4,76 g, 55 %).

Sekoituksenalaiseen seokseen, jossa oli 30 %:ista vetyperoksidia (5 ml) ja 97 %:ista muurahaishappoa (20 ml) pyörökolvipullossa, joka oli varustettu lisäsuppilolla, lämpömittarilla ja jäähauteella, lisättiin 1,2-dihydro-1,1-dimetyylinaftaleenia (4,5 g, 28 mmoolia) tipoittain 5 °C:ssa typen ilmakehässä. Kun lisäys oli suoritettu, reaktioastia nostettiin jäähauteen yläpuolelle niin, että reaktiolämpötila nousi juuri alle 35 °C, jolloin pullo upotettiin uudestaan. Tällä tavalla reaktiolämpötila pidettiin 30 - 35 °C:ssa 45 minuuttia. Tämän jälkeen reaktion eksoterminen vaihe päättyi ja seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Liuosta, jossa oli 10 %:ista vesipitoista ferrisulfaattia, lisättiin muutaman millilitran annoksina kunnes sameus jäi pysyväksi sekoituksenalaisessa liuoksessa ja sitten liuottimet poistettiin alennetussa paineessa. Viskoosista ruskeaa jäännöstä palautusjäähdytettiin 20 %:isella H_2SO_4:llä (20 ml) neljä tuntia ja jäähdytettiin sitten, uutettiin kolme kertaa eetterillä (kukin

75 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin jättämään ruskea öljy. Tämä puhdistettiin käyttäen silikageelipylväskromatografiaa eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (7:93) antamaan 4,4-dimetyyli-2-tetraloni (3,4 g, 74 %). Kokonaissaanto = 40 %.

Käyttäen menetelmää A valmistetiin myös 4-metyyli-2-tetraloni ja 5,7-dimetyyli-2-tetraloni.

Menetelmä B

6-bromi-2-tetraloni

Seosta, jossa oli oksalyylikloridia (100 g) ja 4-bromifenyylietikkahappoa[3] (25 g, 11,6 mmoolia), sekoitettiin typen ilmakehässä huoneenlämpötilassa kaksi tuntia ja palautusjäähdytettiin sitten vielä neljä tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen ylimäärä oksalyylikloridia poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa antamaan raaka 4-bromifenyyliasetyylikloridi vaaleankeltaisena öljynä, jota ei jatkopuhdistettu.

Kahden litran pyörökolvi, jossa oli kaasun sisääntuloputki liitettynä ulkoiseen etyleenisäiliöön, lisäyssuppilo, joka sisälsi liuosta, jossa oli edellä kuvattua raakaa 4-bromifenyyliasetyylikloridia metyleenikloridissa (75 ml), lämpömittari, kaasun sisääntulo, joka oli liitetty kuplittajaan ja positiiviseen typpivirtaukseen, ja raskas magneettisekoitin, lisättiin kuivaa metyleenikloridia (1 000 ml) ja alumiinikloridia (56 g, 0,42 moolia). Sekoituksenalainen suspensio jäähdytettiin -10 °C:seen käyttäen jää/suolahaudetta ja etyleeniä lisättiin kaasun sisääntuloputken kautta, joka oli juuri pyörrevirtauksen yläpuolella. Tipoittainen fenyyliasetyylikloridiliuoksen lisääminen aloitettiin keskinopeudella ja säädettiin jaksottaiseksi niin, että reaktiolämpötila pysyi 0 °C:n alapuolella. Etyleenivirtausta jatkettiin 30 minuuttia happokloridiliuoksen lisäyksen jälkeen ja reaktioseos kaadettiin 2 000 ml:aan jäitä, sekoitettiin voimakkaasti muutama minuutti ja jätettiin seisomaan kunnes jää suli. Metyleeni-

kloridikerros erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin kolme kertaa metyleenikloridilla (kukin 100 ml). Yhdistetyt metyleenikloridikerrokset suodatettiin lyhyen silikageelitulpan läpi ja haihdutettiin sitten alennetussa paineessa jättämään kullanruskea öljy, joka puhdistettiin käyttäen silikageelipylväskromatografiaa, eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (35:65) antamaan 6-bromi-2-tetraloni kullanruskeana kiteisenä kiinteänä aineena (25 g, 95 %).

Seuraavat 2-tetralonit valmistettiin myös käyttäen menetelmää B: 5-fluori-, 5-kloori-, 5-bromi-, 5-jodi-, 5-metyyli-, 5-fenyyli-, 6-fluori-, 6-kloori-, 7-fluori-, 7-kloori-, 7-bromi-, 7-jodi-, 7-metyyli-, 7-fenyyli-, 7-etoksi-, 7-metyylitio-, 7-etyylitio-, 8-kloori-, 6,7-dikloori-, 6-kloori-4-metyyli- ja 7-kloori-4-metyyli-2-tetraloni.

1. J. Vebrel ja R. Carrie, Bull. Soc. Chim. Fr.,

2. J. H. Burkhalter ja J. R. Campbell, J. Org. Chem., 26, 4932, 1961.

3. 3-substituoidut fenyylietikkahapot johtivat 5- ja 7-substituoitujen 2-tetralonien seoksiin, jotka olivat erotettavissa silikageelipylväskromatografisesti tai uudelleenkiteyttämällä eetteri:heksaanin tai etyyliasetaatti:heksaanin liuotinseoksista.

2-tetralonien valmistukseen tarvittavat fenyylietikkahapot olivat tavallisesti kaupallisesti saatavilla. Seuraavat poikkeukset (3-etoksi-, 3-etyylitio-, 3-metyylitio- ja 3-fenyylifenyylietikkahapot) valmistettiin kuten seuraavassa on esitetty.

3-etoksifenyylietikkahappo

A. Metyyli-3-etoksifenyyliasetaatti

Metyyli-3-hydroksifenyyliasetaattia (132,5 g, 0,80 moolia) lisättiin tipoittain suspensioon, jossa oli 50 %:sta NaH (43,2 g, 0,90 moolia) DMF:ssä 0 °C:ssa typen paineessa. Liuosta sekoitettiin yksi tunti huoneenlämpötilassa, jäähdytettiin jäähauteessa ja etyylibromidia

(120 ml, 1,6 moolia) lisättiin. Reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Liuos, jossa oli dietyylieetterin jäännöstä, pestiin laimealla NaOH-liuoksella ja kyllästetyllä NaCl:llä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:39 → 1:9) antamaan metyyli-3-etoksifenyyliasetaatti (94,9 g).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,30 (t, J = 7 Hz, 3H, etyyli CH_3), 3,59 (s, 3H, esteri CH_3), 3,61 (s, 2H, $ArCH_2$), 3,98 (q, J = 7 Hz, 2H, etyyli CH_2), 6,78 - 6,81 (m, 3H), 7,16 - 7,24 (m, 1H).

B. 3-etoksifenyylietikkahappo

Liuosta, jossa oli metyyli-3-etoksifenyyliasetaattia (92,6 g, 0,4 moolia) metanolissa (600 ml) ja 6,25 N NaOH (400 ml), sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa ja suodatettiin sitten ja väkevöitiin tyhjössä metanolin poistamiseksi. Liuoksen pH säädettiin arvoon 1 väkevällä HCl:llä, saatu sakka suodatettiin, pestiin jäävedellä ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan 3-etoksifenyylietikkahappo (74,5 g). Sp. = 89 - 90 °C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MLHz) δ: 1,30 (6, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 3,50 (s, 2H, $ArCH_2$), 3,98 (q, J = 7 Hz, 2H, etyyli CH_2), 6,75 - 6,80 (m, 3H, Ar), 7,14 - 7,23 (m, 1H, Ar). (Lit. ref.: J. Med. Chem, 1980, 23(4) 437 - 444.

2-(3-bifenylyyli)etikkahappo

A. 2-(3-bifenylyyli)etanoli

Liuokseen, jossa oli 3-bromibifenyyliä (18 g, 77 mmoolia) dietyylieetterissä (150 ml) typen paineessa, jäähdytettynä -78 °C:seen, lisättiin 1,6 M t-butyylilitiumia pentaanissa (100 ml, 0,16 moolia) putken kautta 15 minuutin aikana. Liuosta sekoitettiin 30 minuuttia -78 °C:ssa, etyleenioksidia (9 g, 0,2 moolia) lisättiin ja reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan yhden tunnin aikana. Liuosta kiehutettiin hetki ylimäärän ety-

leenioksidia poistamiseksi, siirrettiin erotussuppiloon, pieni määrä vettä lisättiin ja neutraloitiin väkevällä HCl:llä. Orgaaninen liuos kuivattiin ($MgSO_4$), väkevöitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:4) antamaan 2-(3-bifenylyyli)etanoli (10,5 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz) δ: 2,81 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 3,76 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 6,95 - 7,70 (m, 9H, Ar).

B. 2-(3-bifenylyyli)etikkahappo

Sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli 2-(3'-bifenyyli)etanolia (10,5 g, 53,0 mmoolia) asetonissa (100 ml) 0 °C:ssa, lisättiin 3 N kromitrioksidia laimeassa rikkihapossa (n. 20 ml) annoksittain 30 minuutin aikana kunnes oranssi väri jäi pysyväksi. Seosta sekoitettiin 20 minuuttia, etanolia lisättiin hajottamaan ylimäärä hapetinta ja liuos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös otettiin talteen etyyliasetaatti-dietyylieetteriin (250 ml), pestiin vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (2:3) antamaan 2-(3-bifenylyyli)etikkahappo (3,35 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz) δ: 3,61 (s, 2H, CH_2), 7,00 - 7,65 (m, 9H, Ar).

3-etyylitiofenyylietikkahappo

Liuokseen, jossa oli metyyli-3-aminofenyyliasetaattia (102 g, 0,62 moolia) 1 N HCl:ssä (1 600 ml) jäähdytettynä jäähauteessa, lisättiin $NaNO_2$ (42,7 g, 0,62 moolia) annoksittain ja liuosta sekoitettiin 20 minuuttia. Liuos, jossa oli kaliumetaanitiolaattia valmistettiin lisäämällä etaanitiolia (202 ml, 2,73 moolia) tipoittain 10 minuutin aikana liuokseen, jossa oli 87,5-%:ista KOH (159 g, 2,48 moolia) vedessä (1,2 l) 0 °C:ssa. Sitten lisättiin diatsoniumsuolaliuos putken kautta liuokseen, jossa oli kaliumetaanitiolaattia, ja reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia jäähauteessa. Dietyylieetteriä (n. 1,5 l) lisättiin ja

seosta sekoitettiin 1,5 tuntia huoneenlämpötilassa. Eetterikerros erotettiin, vesipitoinen faasi uutettiin vielä dietyylieetterillä (3 x 700 ml) ja yhdistetyt eetteriliuokset väkevöitiin. Jäännös eluoitiin silikageelistä etyyliasetaatti:heksaanilla (1:19) antamaan metyyli-3-etyylitiofenyyliasetaatin seos ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,21 (t, J = 7Hz, 3H, etyyli CH_3), 2,95 CH_2), 3,60 (s, 3H, OCH_3), 3,65 (s, 2H, $ArCH_2$), 7,02 - 7,44 (m, Ar) ja metyylifenyyliasetaatti (85,9 g). Esterit (84 g) hydrolysoitiin liuoksessa, jossa oli metanolia (500 ml) ja 6,25 N NaOH (100 ml) sekoitettuna yön yli huoneenlämpötilassa. Liuos väkevöitiin tyhjössä metanolin poistamiseksi, jäljellejäänyt liuos tehtiin happamaksi väkevällä HCl:llä ja saatu kiinteä aine uutettiin dietyylieetteriin. Eetteriliuos pestiin suolaliuoksella (3 x 100 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Tyhjötislaus (0,5 mm Hg) antoi fenyylietikkahapon tisleen (100 - 115 °C) ja 3-etyylitiofenyylietikkahapon jäännöksen. Jäännös pullossa kiinteytyi jäähdytettäessä antaen 3-etyylitiofenyylietikkahapon (49,8 g). Sp. = 49 - 51 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,21 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2,95 (q, J = 7 Hz, 2H, SCH_2), 3,54 (s, 2H, ArCH), 7,01 - 7,28 (m, 4H, Ar), 12,33 (br s, 1H, CO_2H). Massaspektri (CI-CH_4): 197 (M+1, 100 %).

3-metyylitiofenyylietikkahappo

Valmistettiin pääosin samalla tavalla metyyli-3-aminofenyyliasetaatista (111 g, 0,67 moolia) ja kaliummetaanitiolaatista (2,68 moolia) antamaan 3-metyylitiofenyylietikkahappo (21,0 g). Sp. = 76 - 77 °C, ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,44 (s, 3H, SCH_3), 3,53 (s, 2H, $ArCH_2$), 7,02 - 7,28 (m, 4H, Ar), 12,30 (br s, 1H, CO_2H). Massaspektri (CI-CH_4): 183 (M+1, 100 %). (Lit. ref.: Plant Physiol 42(11) 2596 - 1600 (1967).

7-etynyyli-2-tetraloni välituote 3-amino-5,6-dihydro-9-etynyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oninvalmistamiseksi valmistettiin kuten seuraavassa on kuvattu.

7-etynyyli-2-tetraloni

A. 7'-bromi-3',4'-dihydrospiro[1,3-dioksolaani-2,2'(1'H)-naftaleeni]

Liuosta, jossa oli 7-bromi-2-tetralonia (1,1 g, 4,9 mmoolia), etyleeniglykolia (0,62 g, 10 mmoolia) ja p-tolueenisulfonihappoa (80 mg, 0,42 mmoolia) bentseenissä (20 ml), sekoitettiin typen paineessa palautusjäähdyttäen käyttäen Dean-Stark vesilukkoa, 45 minuuttia. Jäähdytetty liuos laimennettiin dietyylieetterillä (60 ml), pestiin kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (2 x 10 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä antamaan 7'-bromi-3',4'-dihydrospiro[1,3-dioksolaani-2,2'(1'H)-naftaleeni] öljynä (1,2 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1,95 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 2,91 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 2,95 (s, 2H, CH_2), 4,01 (s, 4H, OCH_2CH_2O), 6,97 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,15 - 7,27 (m, 2H, Ar).

B.3'4'-dihydro-7'-[2-(trimetyylisilyyli)etynyyli]-spiro[1,3-dioksolaani-2,2'(1'H)-naftaleeni]

Liuosta, jossa oli 7'-bromi-3',4'-dihydrospiro[1,3-dioksolaani-2,2'(1H)naftaleenia] (3,40 g, 12,6 mmoolia), trimetyylisilyyliasetyleeniä (7,0 ml, 50 mmoolia) (Aldrich), trifenyylifosfiinia (0,66 g, 2,50 mmoolia) ja palladiumasetaattia (0,28 g, 1,25 mmoolia) trietyyliamiinissa (18 ml), sekoitettiin 70 °C:ssa 18 tuntia ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Jäännös absorboitiin silikageelille dietyylieetteriliuoksesta ja puhdistettiin osittain eluoimalla silikageelin (15 g) läpi dietyylieetteri:heksaanilla (1:9). Lisäpuhdistaminen kromatografisesti silikageelillä, eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:19) antoi 3',4'-dihydro-7'[2-(trimetyylisilyyli)etynyyli]spiro[1,3-dioksolaani-2,2'(1'H)-naftaleenin] (1,45 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$ 200 MHz) δ: 0,23 (s, 9H, $SiMe_3$), 1,93 (t, J = 7 Hz, 2 CH_2), 2,95 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 4,02 (s, 4H, OCH_2CH_2O), 7,03 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,17 (s, 1H, Ar), 7,21 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar).

C. 7'-etynyyli-3',4'-dihydrospiro[1,3-dioksolaani-2,2'(1'H)-naftaleeni]

Liuosta, jossa oli 3',4'-dihydro-7'-[2-(trimetyylisilyyli)etynyyli]spiro[1,3-dioksolaani-2,2'(1'H)-naftaleenia] (1,45 g, 5,02 mmoolia) ja suspendoitua K_2CO_3 (0,50 g) metanolissa (20 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Sitten liuos suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös absorboitiin silikageeliin (2 g) ja puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (11 g) eluoiden dietyylieetteri:heksaanilla (1:9) antamaan 7'-etynyyli-3',4'-dihydrospiro[1,3-dioksolaani-2,2'(1'H)-naftaleeni] kiinteänä aineena (0,85 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ: 1,94 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 2,95 (s, 2H, CH_2), 2,98 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 3,01 (s, 1H, etynyyli H), 4,02 (s, 4H, OCH_2CH_2O), 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,19 (s, 1H, Ar), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar).

7-etynyyli-2-tetraloni

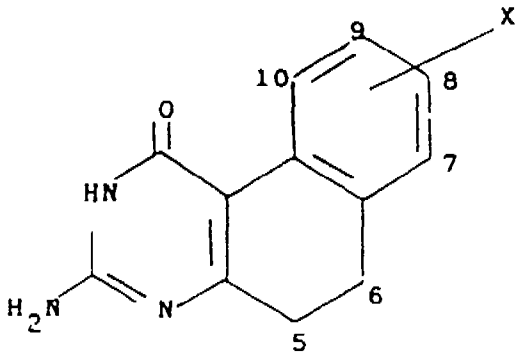
Liuosta, jossa oli 7'-etynyyli-3',4'-dihydrospiro[1,3-dioksolaani-2,2'(1'H)-naftaleeniä] (0,85 g, 3,9 mmoolia) THF:ssä (15 ml) ja 1 N HCl (5 ml), sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Väkevää HCl (2 x 0,5 ml) lisättiin sitten kahtena osana kahden tunnin välein. Kahden tunnin lisäsekoittamisen jälkeen liuos laimennettiin dietyylieetterillä, vesipitoinen faasi erotettiin ja liuos kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (15 g) eluoiden dietyylieetteri:heksaanilla (1:9 → 1:4) antamaan 7-etynyyli-2-tetraloni kiinteänä aineena (0,31 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ: 2,54 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 3,05 (s, 1H, etynyyli H), 3,06 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 3,56 (s, 2H, CH_2), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,26 (s, 1H, Ar), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar).

Esimerkki 1

3-amino-9-bromi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Natriumetoksidin liuos valmistettiin lisäämällä vastaleikattua natriumia (2,72 g, 118 mmoolia) absoluuttiseen etanoliin (350 ml). Guanidiinihydrokloridia (11,3 g, 118 mmoolia) lisättiin ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen typen ilmakehässä. Liuos, jossa oli etyyli-7-bromi-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftoaattia (11,72 g, 39,4 mmoolia) absoluuttisessa etanolissa (75 ml), lisättiin tipoittain 2,5 tunnin aikana. Palautusjäähdyttämistä jatkettiin 21,5 lisätuntia, minkä ajan jälkeen seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin. Etanoli haihdutettiin alennetussa paineessa antamaan keltainen vaahto, joka liuotettiin 0,1 N NaOH:hon (100 ml). Emäksinen liuos uutettiin eetterillä ja neutraloitiin etikkahappo:vedellä (1:9) aiheuttamaan tuotteen saostuminen. Sakka kerättiin, pestiin vedellä ja eetterillä ja kuivattiin antamaan 3-amino-9-bromi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valkeahkona jauhemaisena kiinteänä aineena (6,45 g, 53 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80 MHz) δ: 2,45 - 2,90 (m, 4H, CH_2CH_2); 6,80 (br, s, 2H, NH_2); 7,03 - 7,29 (m, 2H, ArH); 8,60 - 8,75 (m, 1H, Ar); 11,0 (br s, 1H, NH). Analyysi, Laskettu $C_{12}H_{10}BrN_3O.H_2O$:lle: C 46,47; H 3,90; Br 25,76; N 13,55. Havaittu: C 46,58; H 3,85; N 13,60; Br 25,87.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin tarkoituksenmukaisesti substituoiduista metyyli- tai etyyli-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftoaateista käyttäen edeltävässä esimerkissä käytettyä menetelmää ilman merkittäviä modifiointeja:



X	^{1}HNMR (200MHz)[a] DMSO-d_6[a] (δ):ssa
6-CH_3	[b] 1,26(d, J = 6,8 Hz,3H,CH_3); 2,62(dd, J = 16,9,6,4 Hz,1H,H^5); 3,01(dd, J = 16,5,6,1 Hz,H^5); 3,11(m,1H,H^6); 7,21-7,29(m,3H,Ar); 8,25-8,28(m,1H, Ar).
7-F	2,48-2,63(m,2H,CH_2); 2,70-2,84(m,2H, CH_2); 6,72(br s, 2H,NH_2); 6,88(ddd, J = 8,8,2 Hz,1H,Ar); 7,14(ddd, J = 8,8,6 Hz,1H,Ar); 8,30(d,J = 8 Hz, 1H,Ar); 10,93(br s, 1H,NH).
7-Cl	2,56(m,2H,CH2); 2,88(m,2H,CH2); 6,71(s,2H,NH2); 7,14(d,J = 4 Hz,2H, Ar); 8,45(t,J = 4 Hz,1H,Ar); 10,92(s, 1H,NH).
7-Br	[c] 2,5-3,0(m,4H [osittain DMSO:n peittämä], CH_2CH_2); 6,78(br s, 2H, NH_2); 6,99-7,40(m,2H,Ar); 8,46-8,57(m,1H,-Ar); 11,1(br s,1H,NH).
7-I	2,50-2,58(m, 2H, CH_2); 2,79-2,88(m, 2H, CH_2); 6,73(br s, 2H, NH_2); 6,89(t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,55(dd, 8, 1 Hz, 1H, Ar); 8,49(dd, J = 8, 1 Hz, 1H, Ar); 10,96(br s, 1H, NH).
7-CH_3	2,22(s, 3H, CH_3); 2,46-2,55(m, 2H, CH_2); 2,65-2,73(m, 2H, CH_2); 6,60(s, 2H, NH_2); 6,90(m, 1H, Ar); 7,00(t, J = 7,6 Hz, 1H, Ar); 8,29(d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar); 10,85(br s, 1H, NH).

7-fenyyli 2,39-2,72(m, 4H, CH_2CH_2); 6,68(br s 2H, NH_2); 7,00(dd, J = 7,8, 1 Hz, 1H, Ar); 7,20(t, J = 7,8 Hz, 1H, Ar); 7,30-7,47(m, 5H, Ar); 8,45(d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar).

8-F 2,53(m, 2H, CH_2); 2,77(m, 2H, CH_2); 6,65(br s, 2H, NH_2); 6,87-7,01(m, 2H, Ar); 8,45(dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H, Ar); 10,93(br s, 1H, NH).

8-Cl 2,54(m, 2H, CH_2); 2,77(m, 2H, CH_2); 6,72(br s, 2H, NH_2); 7,17(d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,19(s, 1H, Ar); 8,45(d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 10,98(br s, 1H, NH).

8-Br 2,55(t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2); 2,79(t, J = 7,4 Hz, 2H, CH_2); 6,75(br s, 2H, NH_2); 7,32(dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H, Ar); 7,34(s, 1H, Ar); 8,40(d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 11,00(br s, 1H, NH).

9-F 2,54-2,77(m, 4H, CH_2CH_2); 6,70-6,86(m, 3H, NH_2 + Ar); 7,10-7,16(m, 1H, Ar); 8,21-8,27(m, 1H, Ar).

9-I 2,47-2,75(m, 4H [osittain DMSO:n peittämä], CH_2CH_2); 6,74(br s, 2H, NH_2); 6,93(d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar); 7,36(dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H, Ar); 8,81(d, J = 1,9 Hz, 1H, Ar); 11,00(br s, 1H, NH).

9-CH_3 2,23(s, 3H, CH_3); 2,47-2,56(m, 2H, CH_2); 2,65-2,73(m, 2H, CH_2); 6,61(br s, 2H, NH_2); 6,82(dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H, Ar); 6,99(d, J = 7,4 Hz, 1H, Ar); 8,23(d, J = 1,2 Hz, 1H, Ar); 10,85(br s, 1H, NH).

9-fenyyli 2,45-2,63(m, 2H, CH_2); 2,68-2,85(m, 2H, CH_2); 4,01(s, 1H, CH); 6,71(br s, 2H, NH_2); 7,13(s, 2H, Ar); 8,57(s, 1H, Ar); 10,99(br s, 1H, NH).

9-fenyyli 2,57-2,84(m, 4H, CH_2CH_2); 6,70(br s, 2H, NH_2); 7,23(d, J = 7,8 Hz, 1H, Ar); 7,31-7,36(m, 2H, Ar); 7,46(t, J = 7,8 Hz, 2H, Ar); 7,59(d, J = 7,1 Hz, 2H, Ar); 8,79(d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 10,95(br s, 1H, NH).

9-OC_2H_5 1,29(t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 2,43-2,60(m, 2H, $ArCH_2$); 2,60-2,75(m, 2H, $ArCH_2$); 3,93(q, J = 7Hz, 2H, OCH_2); 6,60(dd, J = 8, 3 Hz, 1H, Ar); 6,64(br s, 2H, NH_2); 6,99(d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,09(d, J = 3 Hz, 1H, Ar).

9-SCH_3 2,42(s, 3H, CH_3); 2,46-2,59(m, 2H, CH_2); 2,64-2,78(m, 2H, CH_2); 6,68(br s, 2H, NH_2); 6,93(dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,07(d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,43(d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 10,91(br s, 1H, NH).

9-SC_2H_5 1,21(t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 2,48-2,60(m, 2H, $ArCH_2$); 2,55-2,69(m, 2H, $ArCH_2$); 2,88(q, J = 7 Hz, 2H, SCH_2); 6,65(br s, 2H, NH_2); 7,00(dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,07(d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,47(d, J = 2 Hz, 1H, Ar).

10-Cl[c] 2,50-2,94(m, 4H [osittain DMSO:n peittämä], CH_2CH_2); 6,75(br s, 2H, NH_2); 7,16(m, 2H, Ar); 8,47(m, 1H, Ar); 10,97(br s, 1H, NH).

6,6-$(CH_3)_2$ 1,18(s, 6H, $(CH_3)_2$); 2,45(s, 2H, CH_2); 6,63(br s, 2H, NH_2); 7,03-7,16(m, 2H, Ar); 7,23-7,31(m, 1H, Ar); 8,47-8,54(m, 1H, Ar); 10,89(br s, 1H, NH).

6-CH_3-8-Cl 1,12(d, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 2,35(dd, J = 16,2, 6,6 Hz, 1H, C^5H); 2,72(dd, J = 16,1, 5,9 Hz, 1H, C^5H); 2,95(m, 1H, C^6H); 6,69(br s, 2H, NH_2); 7,17(dd, J = 9, 2 Hz, 1H, Ar); 7,19(s, 1H, Ar); 8,49(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 10,96(br s, 1H, NH).

6-CH_3-9-Cl 1,10(d, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 2,35(dd, J = 16, 7 Hz, 1H, C^5H); 2,72(dd, J = 16, 6 Hz, 1H, C^5H); 2,94(m, 1H, C^6H); 6,75(br s, 2H, NH_2); 7,08(dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,16(d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,54(d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 11,01(br s, 1H, NH).

7,8-bentso 2,65(m, 2H, CH_2); 3,19(m, 2H, CH_2); 6,72(br s, 2H, NH_2); 7,37-7,48(m, 2H, Ar); 7,69(d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,81(d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar); 8,06(d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,68(d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 10,96(br s, 1H, NH).

7,9-$(CH_3)_2$ [b] 2,23(s, 3H, CH_3); 2,25(s, 3H, CH_3); 2,77-2,91(m, 4H, CH_2CH_2); 6,99(s, 1H, Ar); 7,89(s, 1H, Ar).

8,9-Cl_2 2,47-2,82(m, 4H [osittain DMSO:n peittämä], CH_2CH_2); 6,82(br s, 2H, NH_2); 7,40(s, 1H, Ar); 8,67(s, 1H, Ar); 11,09(br s, 1H, NH).

8,9-$(OCH_3)_2$ [d] 2,53(m, 2H, CH_2); 2,71(m, 2H, CH_2); 3,71(s, 3H, CH_3); 3,74(s, 3H, CH_3); 6,58(br s, 2H, NH_2); 6,78(s, 1H, Ar); 8,21(s, 1H, Ar); 10,82(br s, 1H, NH).

Kaikkien yhdisteiden alkuaineanalyysit olivat yhdenmukaiset esitettyjen rakenteiden kanssa.

a) paitsi, missä toisin esitetty

b) TFA-d, 300 MHz

c) 80 MHz

d) 300 MHz

Esimerkki 2

3-amino-9-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

A.N-(9-bromi-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

3-amino-9-bromi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (5,83 g, 20 mmoolia) ja trimetyylietikkahap-

poanhydridiä (200 ml) sekoitettiin ja kuumennettiin 185 °C:seen typen ilmakehässä yhdeksi tunniksi. Jäähdyttämisen jälkeen ylimäärä trimetyylietikkahappoanhydridiä haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös trituroitiin eetteri:heksaaneilla (1:1) (200 ml), suodatettiin ja kuivattiin antamaan N-(9-bromi-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi valkeahkona kiinteänä aineena (6,1 g, 81 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,23 (s, 9H, t-butyyli); 2,73 - 2,85 (m, 4H, CH_2CH_2); 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar); 7,34 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H, Ar); 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H, Ar); 11,35 (br s, 1H, NH).

B. N-(9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

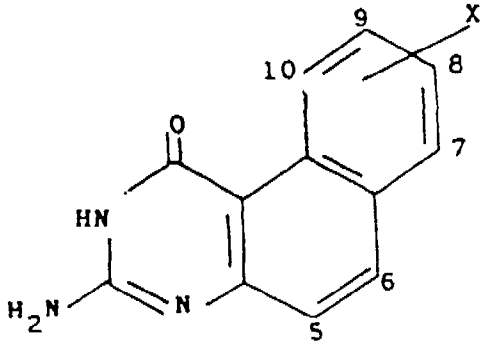
Seosta, jossa oli N-(9-bromi-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidia (1,09 g, 2,9 mmoolia) ja pyridiiniä (0,28 ml, 3,5 mmoolia) kuivassa bentseenissä (100 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen typen ilmakehässä. N-bromisukkiini-imidiä (0,57 g, 3,2 mmoolia) lisättiin yhtenä annoksena ja seosta sekoitettiin voimakkaasti ja palautusjäähdytettiin 1,5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen bentseeni ja ylimäärä pyridiiniä poistettiin alennetussa paineessa jättämään vaaleankeltainen jäännös, joka sitten trituroitiin metanoli:metyleenikloridilla (1:1), suodatettiin ja kuivattiin antamaanN-(9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi (0,4 g, 37 %) ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz, δ: 1,26 (s, 9H, t-butyyli); 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 7,74 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H, Ar); 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 9,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H, Ar); 11,35 (br s, 1H, NH); 12,35 (br s, 1H, NH).

C. 3-amino-9-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Liuosta, jossa oli N-(9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidiä (0,15 g, 0,4 mmoolia) 0,75 N NaOH:ssa (7 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin 75 °C:seen typen ilmakehässä 10,5 tunniksi. Liuos jäähdy-

tettiin ja tehtiin hieman happamaksi etikkahapolla tuotteen saostamiseksi. Sakka kerättiin, pestiin peräkkäisesti vedellä, metanolilla ja eetterillä ja kuivattiin antamaan 3-amino-9-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valkeahkona kiinteänä aineena (0,115 g, 99 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 6,64 (br s, 2H, NH_2); 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,57 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H, Ar); 7,83 (d, J = 8,6 HZ, 1H, Ar); 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 9,83 (s, 1H, Ar); 11,28 (br s, 1H, NH).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin tarkoituksenmukaisesti substituoiduista 5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oneista käyttäen samaa edeltävässä esimerkissä kuvattua reittiä



X	^{1}H NMR (200MHz) DMSO-d6 (δ) :ssa
7-F	6,64(br s, 2H, NH_2); 7,24(ddd, J = 11, 8, 1 Hz, 1H, Ar); 7,37(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,57(ddd, J = 8, 8, 6 Hz, 1H, Ar); 8,16(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,42(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 11,21(br s, 1H, NH).
7-Cl	6,64(br s, 2H, NH_2); 7,44(d, J = 9,4 Hz, 1H, Ar); 7,51-7,61(m,2H, Ar); 8,31(d, J = 9,4 Hz, 1H, Ar); 9,67(dd, J = 6,9, 2,7 Hz, 1H, Ar); 11,22(br s, 2H, NH).

7-Br 6,65(s, 2H, NH_2); 7,44(d, J = 9,2Hz, 1H, Ar); 7,49(t, J = 7,6 Hz, 1H, Ar); 7,77(dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H, Ar); 8,29(d, J = 9,3 Hz, 1H, Ar); 9,73(dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H, Ar); 11,25(br s, 1H, NH).

7-I 6,65(br s, 2H, NH_2); 7,31(t, J = 8,0 Hz, 1H, Ar); 7,41(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,04(dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H, Ar); 8,16(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 9,76(d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 11,25(br s, 1H, NH).

8-F 6,54(br s, 2H, NH_2); 7,35(d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,47(dt, J = 9,1, 2,9 Hz, 1H, Ar); 7,68(dd, J = 10,0, 2,9 Hz, 1H, Ar); 8,01(d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 9,68(dd, J = 9,1, 6,1 Hz, 1H, Ar); 11,18(br s, 1H, NH).

8-Cl 6,61(br s, 2H, NH_2); 7,34(d, J =8,8 Hz, 1H, Ar); 7,59(dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H, Ar); 7,98(d, J = 2,2 Hz, 1H, Ar); 8,00(d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 9,62(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 11,23(br s, 1H, NH).

9-F 6,63(br s, 2H, NH_2); 7,23-7,37(m, 2H, Ar); 7,91-8,06(m, 2H, Ar); 9,34(dd, J = 13,3, 2,5 Hz, 1H, Ar); 11,21(br s, 1H, NH).

9-Cl 6,62(br s, 2H, NH_2); 7,30(d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 7,45(dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H, Ar); 7,90(d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 8,04(d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 9,68(d, J = 1,8 Hz, 1H, Ar); 11,25(br s, 1H, NH).

9-I 6,61(br s, 2H, NH_2); 7,30(d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,63-7,75(m, 2H, Ar,); 8,00(d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 10,05(s, 1H, Ar); 11,25(br s, 1H, NH).

6-CH_3-8-Cl 2,62(s, 3H, CH_3); 6,57(br s, 2H, NH_2); 7,23(s, 1H, Ar);

7,60(dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H, Ar); 7,96(d, J = 2,3 Hz, 1H, Ar); 9,71(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar).

6-CH_3-9-Cl 2,62(s, 3H, CH_3); 6,62(br s, 2H, NH_2); 7,19(s, 1H, Ar); 7,48(dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H, Ar); 7,98(d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 9,76(d, J = 2,2 Hz, 1H, Ar); 11,21(br s, 1H, NH).

8,9-Cl_2 6,72(br s, 2H, NH_2); 7,35(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,02(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,20(s, 1H, Ar); 9,84(s, 1H, Ar); 11,38(br s, 1H, NH).

8-Br-9-OC_2H_5 * 1,44(t, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3); 4,20(q, J = 7,0 Hz, 2H, CH_2); 6,63(s, 2H, NH_2); 7,17(d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,93(d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 8,16(s, 1H, Ar); 9,30(s, 1H, Ar); 11,19(br s, 1H, NH).

8-NO_2-9-Br 6,92(br s, 2H, NH_2); 7,44(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,20(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,72(s, 1H, Ar); 10,05(s, 1H, Ar); 11,5(br s, 1H, NH).

* Valmistettu bromauksella in situ vastaavasta 9-etoksi-substituoidusta välituotteesta NBS-aromatisointivaiheen aikana.

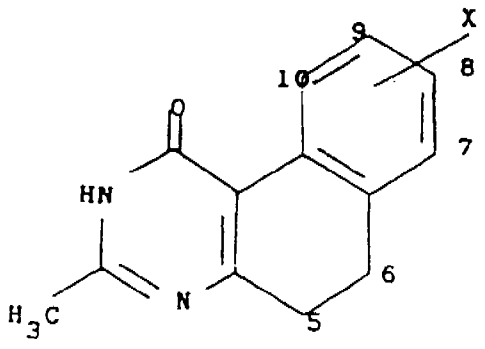
Kaikkien yhdisteiden alkuaineanalyysit olivat yhdenmukaisia esitettyjen rakenteiden kanssa.

Esimerkki 3

9-bromi-5,6-dihydro-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Liuos, jossa oli natriumetoksidia, valmistettiin lisäämällä vastaleikattua natriumia (0,73 g, 32 mmoolia) absoluuttiseen etanoliin (40 ml). Asetamidiinihydrokloridia (3,2 g, 34 mmoolia) lisättiin ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen typen ilmakehässä. Liuos, jossa oli metyyli-7-bromi-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftoaattia (2,98 g, 10,5 mmoolia) pienessä tilavuudessa absoluuttista etanolia, lisättiin nopeasti. 20 tunnin palautusjäähdytyksen jälkeen seos jäähdytettiin ja neutraloitiin jääetikkahapolla tuotteen saostamiseksi. Sakka kerättiin, pestiin vedellä ja etanolilla ja kuivattiin antamaan 9-bromi-5,6-dihydro-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valkoisena kiinteänä aineena. (2,21 g, 72 %) ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,30 (s, 3H, CH_3); 2,65 - 2,85 (m, 4H, CH_2CH_2); 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar); 7,35 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H, Ar); 8,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H, Ar); 12,67 (br s, 1H, NH).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin tarkoituksenmukaisesti substituoiduista metyyli- tai etyyli-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftoaateista käyttäen edeltävässä esimerkissä kuvattua menetelmää ilman merkittäviä modifiointeja:



X	1HNMR (200MHz)[a] DMSO-d6 (δ) :ssa
7-Cl	2,30(s, 3H, CH_3); 2,71(t, J = 8,2 Hz, 2H, CH_2); 2,94(t, J = 8,2 Hz, 2H, CH_2); 7,23(t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,31(dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 8,57(dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 12,61(br s, 1H, NH).
7-Br	2,30(s, 3H, CH_3); 2,71(m, 2H, CH_2); 2,94(m, 2H, CH_2); 7,16(t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,45(dd, J = 8, 1 Hz, 1H, Ar); 8,60(dd, J = 8, 1 Hz, 1H, Ar); 12,62(br s, 1H, NH).
7-I	2,30(s, 3H, CH_3); 2,65-2,75(m, 2H, CH_2); 2,85-2,95(m, 2H, CH_2); 6,98(t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,70(dd, J = 8, 1 Hz, 1H, Ar); 8,61(dd, J = 8, 1 Hz, 1H, Ar); 12,58(s, 1H, NH).
8-F	2,28(s, 3H, CH_3); 2,61-2,91(m, 4H, CH_2CH_2); 6,96-7,12(m, 2H, Ar); 8,60(dd, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H, Ar); 12,56(br s, 1H, NH).
8-Br	[b] 2,31(s, 3H, CH_3); 2,70(t, 2H, CH_2); 2,86(t, 2H, CH_2); 7,41(dd, J = 8,5, 2 Hz, 1H, Ar); 7,45(d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 8,53(d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 12,60(br s, 1H, NH).
9-F	2,30(s, 3H, CH_3); 2,63-2,85(m, 4H, CH_2CH_2); 6,98(ddd, J = 11, 8,5, 3 Hz, 1H, Ar); 7,22(dd, J = 8,2, 6,3 Hz, 1H, Ar); 8,37(dd, J = 11,8, 3 Hz, 1H, Ar).
9-Cl	2,30(s, 3H, CH_3); 2,64-2,87(m, 4H, CH_2CH_2); 7,23(s, 2H, Ar); 8,63(s, 1H, Ar); 12,66(br s, 1H, NH).
9-I	2,30(s, 3H, CH_3); 2,62-2,85(m, 4H, CH_2CH_2); 7,02(d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,51(dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 8,93(d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 12,62(br s, 1H, NH).
9-CH_3	[b] 2,31(s, 3H, CH3); 2,30(s, 3H, $ArCH_3$); 2,63-2,72(m, 2H, CH_2); 2,72-2,82(m, 2H, CH_2); 6,99(dd, J = 8, 1 Hz, 1H, Ar); 7,10(d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,41(d, J = 1 Hz, 1H, Ar); 12,55(br s, 1H, NH).

a) paitsi missä on toisin ilmoitettu.

b) 300 MHz

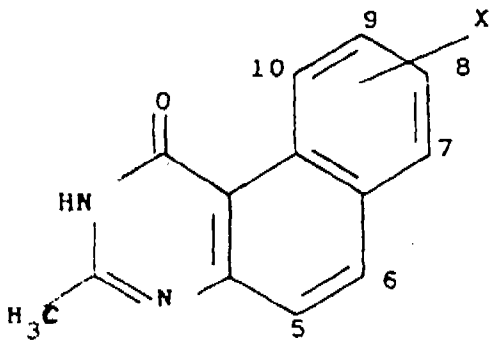
Kaikki yhdisteet antoivat oikean alkuaineanalyysin esitetylle rakenteelle.

Esimerkki 4

9-bromi-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Seos, jossa oli 9-bromi-5,6-dihydro-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (1,0 g, 3,4 mmoolia), N-bromisukkiini-imidiä (0,63 g, 3,5 mmoolia) ja pyridiiniä (0,3 ml, 3,7 mmoolia) kuivassa bentseenissä (350 ml), saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin vastaava 3-pivalamidi (esimerkki 2). Jäähdyttämisen jälkeen bentseeni ja ylimäärä pyridiiniä poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös trituroitiin metanoli:vedellä (1:1) ja suodatettiin jättämään raaka tuote, joka uudelleenkiteytettiin metanolista antamaan 9-bromi-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valkeahkona kiinteänä aineena (0,47 g, 37 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,57 (s, 3H, CH_3); 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 7,86 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H, Ar); 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar); 8,41 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, Ar); 9,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H, Ar).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin tarkoituksenmukaisesti substituoiduista 5,6-dihydro-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oneista käyttäen samaa edeltävässä esimerkissä kuvattua menetelmää.



X	^{1}H NMR (200MHz)[a] DMSO-d_6 (δ) :ssa
7-Cl	2,43(s, 3H, CH_3); 7,70(t, J = 7,7 Hz, 1H, Ar); 7,78(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar);7,80(dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H, Ar); 8,52(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 9,87(d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar); 12,67(br s, 1H, NH).
7-Br	[b] 2,49(s, 3H, CH_3); 7,67(t, J = 8,1 Hz, 1H, Ar); 7,82(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,02(dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H, Ar); 8,54(d, J = 9,1 Hz, 1H, Ar); 9,93(d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar).
7-I	2,43(s, 3H, CH_3); 7,41(t, J = 8,1Hz, 1H, Ar); 7,73(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,23(dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H, Ar); 8,35(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 9,94(d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 12,64(br s, 1H, NH).
8-F	2,41(s, 3H, CH_3); 7,54-7,72(m, 2H, ArH^9); 7,85(dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H,Ar); 8,22(d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 9,88(dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1H, Ar); 12,60(br s, 1H, NH).
8-Br	[b] 2,43(s, 3H, CH_3); 7,68(d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,86(dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H, Ar); 8,24(d, J = 9,0Hz, 1H, Ar); 8,33(d, J = 2,2 Hz, 1H, Ar); 9,76(d, J = 9,1 Hz, 1H, Ar); 12,66(br s, 1H, NH).
9-F	2,47(s, 3H, CH_3); 7,63(dt, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H, Ar); 7,68(d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 8,22(dd, J = 9,0, 6,2 Hz, 1H, Ar); 8,42(d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 9,42(dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H, Ar).
9-Cl	2,53(s, 3H, CH_3); 7,69(d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,72(dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H, Ar); 8,14(d, J = 8,9Hz, 1H, Ar); 8,37(d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 9,78(d, J = 2,3 Hz, 1H, Ar).

9-I 2,42(s, 3H, CH_3); 7,63(d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar); 7,81(d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar); 7,92(dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H, Ar); 8,22(d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar); 10,24(d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar); 12,64(br s, 1H, NH).

a) paitsi missä on toisin ilmoitettu.

b) 300 MHz.

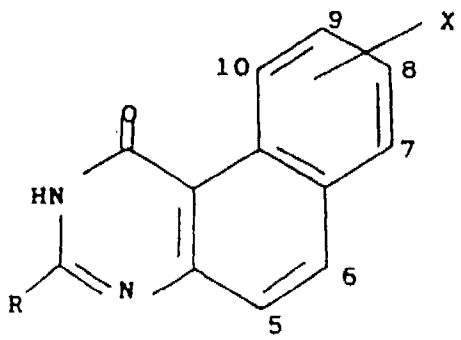
Kaikkien yhdisteiden alkuaineanalyysit olivat yhdenmukaisia esitettyjen rakenteiden kanssa.

Esimerkki 5

3-amino-7,9-dimetyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Seosta, jossa oli 3-amino-5,6-dihydro-7,9-dimetyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (0,25 g, 1,04 mmoolia) ja 10-%:ista palladium/hiiltä (0,5 g) diglyymissä (25 ml), sekoitettiin voimakkaasti ja palautusjäähdytettiin typen ilmakehässä 2,5 tuntia ja suodatettiin sitten vielä kuumana piimaakerroksen läpi. Diglyymi poistettiin suodoksesta alennetussa paineessa ja jäännös trituroitiin kuumalla metanolilla, suodatettiin, pestiin metanolilla ja eetterillä ja kuivattiin antamaan 3-amino-7,9-dimetyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valkeahkona kiinteänä aineena (0,14 g, 55 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,43 (s, 3H, CH_3); 2,60 (s, 3H, CH_3); 6,48 (s, 2H, NH_2); 7,14 (s, 1H, Ar); 7,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Ar); 9,38 (s, 1H, Ar); 11,07 (s, 1H, NH).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin vastaavista 5,6-dihydroyhdisteistä samalla tavalla kuin edeltävässä esimerkissä on kuvattu:



R	X	^{1}H NMR (200MHz)[a] DMSO-d_6 (δ):ssa
NH_2	6-CH_3	2,63(s, 3H, CH_3); 6,52(s, 2H, NH_2); 7,18(s, 1H, Ar); 7,46(dt, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H, Ar); 7,59(dt, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H, Ar); 7,97(dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H, Ar); 9,69(d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 11,06(s, 1H, NH).
NH_2	7-CH_3	2,64(s, 3H, CH_3); 6,50(br s, 2H, NH_2); 7,26-7,49(m, 3H, Ar); 8,17(d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 9,55(d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 11,09(br s, 1H, NH).
NH_2	9-CH_3	[b] 2,47(s, 3H, CH3); 6,48(br s, 2H, NH_2); 7,16-7,29(m, 2H, Ar); 7,75(d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,95(d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 9,44(s, 1H, Ar); 11,09(br s, 1H, NH).
CH_3	9-CH_3	[c] 2,42(s, 3H, pyr-CH_3); 2,56(s, 3H, ArCH_3); 7,48(dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,55(d, J = 9 Hz, 1H Ar); 7,93(d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,19(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,65(d, J = 1 Hz, 1H,Ar); 12,52(br s, 1H, NH).

a) paitsi missä on toisin ilmoitettu.

b) N-(5,6-dihydro)pivalamidijohdannainen dehydrattiin, mitä seurasi pivaloyyliryhmän poistaminen kuten esimerkissä 2 on kuvattu.

c) 300 MHz

Yhdisteiden alkuaineanalyysit olivat yhdenmukaisia esitettyjen rakenteiden kanssa.

Esimerkki 6

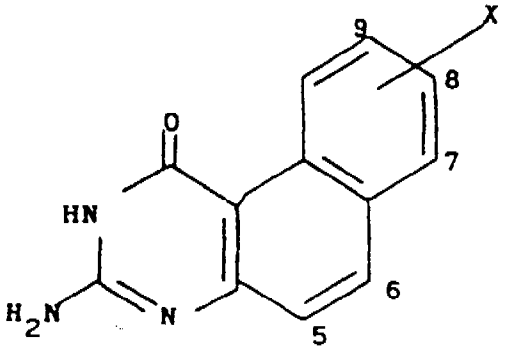
3-amino-9-metoksibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Seosta, jossa oli N-(1,2,5,6-tetrahydro-9-metoksi-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidia (0,93 g, 2,84 mmoolia) ja 2,3-dikloori-5,6-disyaani-1,4-bentsokinonia (0,8 g, 3,5 mmoolia) kuivassa bentseenissä (60 ml), palautusjäähdytettiin typen ilmakehässä kolme tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen bentseeni poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväässä, eluoi-

den kloroformilla antamaan N-(1,2-dihydro-9-metoksi-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi (0,9 g).

N-pivaloyylisuojaryhmä poistettiin vesipitoisella NaOH:lla samalla tavalla kuin esimerkissä 2, antamaan 3-amino-9-metoksibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valkoisena kiinteänä aineena (0,58 g, 85 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 3,86 (s, 3H, CH_3); 6,51 (s, 2H, NH_2); 7,08 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H, Ar); 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 9,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar); 11,03 (s, 1H, NH).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin vastaavista N-(5,6-dihydro)pivalamideista käyttäen edeltävässä esimerkissä kuvattua menetelmää



X	1H NMR (200 MHz) DMSO-d6 (δ) :ssa
9-OC_2H_5	1,39(t, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3); 4,26(q, J = 7,0 Hz, 2H, CH_2); 6,51(br s, 2H, NH_2); 7,06(dd, J = 8,8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,11(d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,76(d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,92(d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 9,18(d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 11,03(br s, 1H, NH).

9-SCH_3 2,55(s, 3H, SCH_3); 6,50(br s, 2H, NH_2); 7,19(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,32(dd, J = 8,5, 2 Hz, 1H, Ar); 7,78(d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 5(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,51(d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 11,04(br s, 1H, NH).

9-SC_2H_5 1,31(t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 3,07(q, J = 7 Hz, 2H, CH_2); 6,64(br s, 2H, NH_2); 7,21(d, J = 9 Hz, 1H Ar); 7,35(dd, J = 8,4, 2 Hz, 1H, Ar); 7,79(d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,95(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,59(s, 1H, Ar); 11,05(br s, 1H, NH).

Kaikkien yhdisteiden alkuaineanalyysit olivat yhdenmukaisia ilmoitetun rakenteen kanssa.

Esimerkki 7

3-amino-9-hydroksibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Liuosta, jossa oli 3-amino-9-metoksibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (0,33 g, 1,37 mmoolia) 48-%:isessa HBr:ssa (8 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin 110 °C:ssa 50 tuntia. Jähdyttämisen jälkeen seos neutraloitiin lisäämällä varovasti kiinteää NaOH:ta tuotteen saostamiseksi. Sakka kerättiin, pestiin vedellä ja kuivattiin.

Raaka tuote muutettiin N-pivalamidijohdannaiseksi saattamalla se reagoimaan trimetyylietikkahappoanhydridin kanssa samalla tavalla kuin esimerkissä 2 ja puhdistamalla silikageelipylväässä eluoiden 0 - 0,8 %-:isella metanoli:kloroformilla.

Pivaloyyliryhmä poistettiin emäksellä samalla tavalla kuin esimerkissä 2 antamaan 3-amino-9-hydroksibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni nahanruskeana kiinteänä aineena (0,22 g, 65 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 6,45 (br s, 2H, NH_2); 6,93 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H, Ar); 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H, Ar); 9,77 (s, 1H, OH); 11,02 (br s, 1H, NH).

Samalla tavalla valmistettiin 3-amino-9-hydroksi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni 3-amino-9-metoksi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-onista (53 %) ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ 2,40 - 2,70 (m, 4H, CH_2CH_2); 6,41 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H, Ar); 6,59 (br s, 2H, NH_2); 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar); 8,91 (s, 1H, ArOH); 10,87 (br, s, 1H, NH): Analyysi, laskettu $C_{12}H_{11}N_3O_2.3/_{10}H_2O,5/_4CH_3OH$:lle: C 57,94; H 6,09; N 15,30. Havaittu: C 57,97; H 5,95; N 15,34.

Esimerkki 8

3-amino-6-(metoksimetyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

A.N-(6-(bromimetyyli)-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]-kinatsolin-3-yyli))pivalamidi

Liuokseen, jossa oli N-(6-metyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidiä (1,76 g, 5,7 mmoolia) kuivassa bentseenissä (150 ml), lisättiin N-bromisukkiini-imidiä (1,01 g, 5,7 mmoolia) ja dibentsoyyliperoksidia (15 mg). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen typen ilmakehässä 2,5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen bentseeni poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväässä, eluoiden kloroformilla antamaan N-(6-(bromimetyyli)-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]-kinatsolin-3-yyli)pivalamidi valkeahkona kiinteänä aineena (1,4 g. 57 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,27 (s, 9H, t-butyyli); 5,26 (s, 2H, CH_2Br); 7,63 - 7,81 (m, 3H, Ar); 8,26 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H, Ar); 9,81 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H, Ar); 11,27 (s, 1H, NH); 12,33 (s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{16}H_{18}BrN_3O_2$:lle: C 55,68; H 4,67; N 10,82. Havaittu: C 55,48; H 4,84; N 10,57.

B. 3-amino-6-(metoksimetyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Liuosta, jossa oli N-(6-(bromimetyyli)-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidiä (0,28 g, 0,72 mmoolia) 0,3 M natriummetoksidissa (25 ml), sekoitettiin

ja kuumennettiin 65 °C:ssa typen ilmakehässä neljä tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos tehtiin happamaksi pH-arvoon 6 jääetikkahapolla ja sitten liuottimet poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös trituroitiin vedellä (20 ml), suodatettiin sitten, pestiin vedellä ja asetonilla ja kuivattiin antamaan 3-amino-6-(metoksimetyyli)-bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valkeahkona kiinteänä aineena (0,12 g, 58 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) d 3,39 (s, 3H, OCH_3); 4,85 (s, 2H, CH_2); 6,54 (br s, 2H, NH_2); 7,33 (s, 1H, Ar); 7,44 (dt, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H, Ar); 7,59 (dt, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H, Ar); 7,96 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H, Ar); 9,69 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 11,11 (br s, 1H, NH); 11,91 (br, s, <1H, pyr-NH$^+$). Analyysi, laskettu $C_{14}H_{13}N_3O_2$.1/2HOAc.1/10H_2O:lle: C 62,75; H 5,34; N 14,64. Havaittu: C 62,74; H 5,31; N 14,64.

Samalla tavalla valmistettiin 3-amino-6-(hydroksimetyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni substituoimalla 0,6 N vesipitoinen NaOH natriummetoksidin asemesta (32 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 4,95 (d, J = 4,2 Hz, 2H, CH_2); 5,44 (t, J = 4,2 Hz, 1H, OH); 6,52 (br, s, 2H, NH_2); 7,40 (s, 1H, Ar); 7,43 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,57 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,94 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,57 (dt, J = 7,9 Hz, 1H, Ar); 11,10 (br, s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{13}H_{11}N_3O_2 \cdot CH_3COOH$:lle: C 59,80; H 5,02; N 13,95. Havaittu: C 59,80; H 5,04; N 13,91.

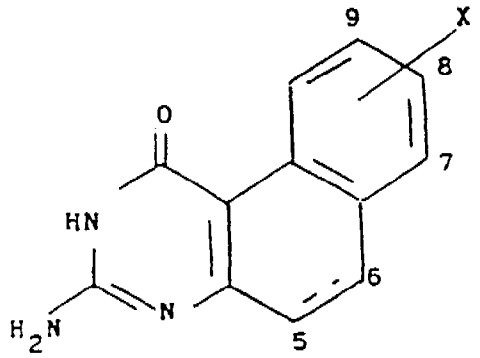
Esimerkki 9

3-amino-9-bromi-10-nitrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli 3-amino-9-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (3,0 g, 10,3 mmoolia) 98-%:isessa rikkihapossa (125 ml) 0 - 5 °C:ssa, lisättiin hienojakoista kaliumnitraattia (1,05 g, 10,3 mmoolia) useina annoksina 20 minuutin aikana. Kahden lisätunnin sekoittamisen jälkeen 0 °C:ssa seos kaadettiin 1 000 ml:aan murskattuja jäitä ja annettiin seistä kunnes jää

suli. Hieno, vaaleankeltainen sakka suodatettiin sitten, pestiin vedellä ja suspendoitiin uudestaan 2 N NaOH:hon sekoittaen kolme tuntia. Tämän ajanjakson jälkeen suspensio suodatettiin ja kiinteä aine suspendoitiin uudestaan laimeaan vesipitoiseen etikkahappoon sekoittaen voimakkaasti ja sonikoitiin. Vaaleankeltainen kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ja trituroitiin kiehuvalla etanolilla (500 ml) antamaan kuivaamisen jälkeen 3-amino-9-bromi-10-nitrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni (2,74 g, 72 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 6,91 (br s, 2H, NH_2); 7,42 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,86 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar); 8,06 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,13 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar); 11,25 (br s, 1H, NH).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin vastaavista bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oneista samalla tavalla kuin edeltävässä esimerkissä on kuvattu:



X	1H NMR (200MHz)[a] DMSO-d6 (δ) :ssa
7-NO_2 [b]	7,16(br s, 2H, NH_2); 7,51(d, J = 9,5 Hz, 1H, Ar); 7,72(t, J = 7,8 Hz, 1H, Ar); 8,03(dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H, Ar); 8,23(d, J = 9,5 Hz, 1H, Ar); 10,18(d, J = 7,8 Hz, 1H, Ar).
8-NO_2 [b]	6,85(br s, 2H, NH_2); 7,43(d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 8,30(d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 8,32(dd, J = 9,4, 2,6 Hz, Ar); 8,88(d, J = 2,6 Hz, 1H, Ar); 9,76(d, J = 9,4 Hz, 1H, Ar); 11,38(br s, 1H, NH).

5,6-dihydro-8-NO_2 [c]	[d] 2,75-2,99(br m, 4H, CH_2CH_2); 8,02-8,05(d, J = 3 Hz, 1H, Ar); 8,05-8,08(m, 1H, Ar); 8,40(br s, 3H, $NH3^+$); 8,55-8,61(d, J = 5 Hz, 1H, Ar).
10-NO_2 [b]	6,82(s, 2H, NH_2); 7,40(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,54(t, J = 7,8 Hz, 1H, Ar); 8,04(d, J = 7,8 Hz, 1H, Ar); 8,13(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,17(d, J = 7,8 Hz, 1H, Ar); 11,20(br s, 1H, NH).
7-NO_2-8-F	6,77(br s, 2H, NH_2); 7,56(d, J = 9,3 Hz, 1H, Ar); 7,82(t, J = 9,8 Hz, 1H, Ar); 7,92(d, J = 9,3 Hz, 1H, Ar); 9,98(dd, J = 9,7, 5,6 Hz, 1H, Ar); 11,42(br s, 1H, NH).
7-NO_2-8-Br	6,93(br s, 2H, NH_2); 7,52(d, J = 9,4 Hz, 1H, Ar); 7,73(d, J = 9,3 Hz, 1H, Ar); 7,99(d, J = 9,4 Hz, 1H, Ar); 9,76(d, J = 9,3 Hz, 1H, Ar); 11,6(br s, 1H, NH).
9-Br-5,6-dihydro-8-NO_2	2,61(t, J = 8 Hz, 2H, CH_2); 2,86(t, J = 8 Hz, 2H, CH_2); 7,06(br s, 2H,NH_2); 7,89(s, 1H, Ar); 8,93(s, 1H, Ar); 11,23(br s, 1H, NH).
8,10-$(NO_2)_2$ [e]	7,15(br s, 2H, NH_2); 7,54(d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 8,41(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,65(d, J = 2,4 Hz, 1H, Ar); 9,18(d, J = 2,3 Hz, 1H, Ar); 11,47(br s, 1H, NH).
8-F-10-NO_2 [f]	6,85(br s, 2H, NH_2); 7,44(d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 8,05-8,20(m, 3H, Ar); 11,26(s, 1H, NH).

a) paitsi missä toisin on ilmoitettu;

b) erotettu 7-, 8- ja 10-isomeerien seoksesta jakokiteyttämällä(dietyylieetteri:trimetyylietikkahappoanhydridi (2:1) ja/tai etyyliasetaatti:dietyylieetteri (1:1)) N-pivalamidijohdannaiset, mitä seurasi pivaloyyliryhmän poistaminen kuten esimerkissä 2 on kuvattu;

c) uudelleenkiteytetty 9 M H_2SO_4:stä;

d) 80 MHz;

e) 2 moolia kaliumnitraattia/mooli lähtöainetta käytettiin;

f) eristetty NaOH-suodoksesta neutraloimalla, suodattamalla saatu kiinteä aine, muuttamalla vedellä pesty ja kuivattu aine N-pivalamidijohdannaiseksi, kuten esimerkissä 2 on kuvattu, puhdistamalla silikageelikromatografisesti käyttäen kloroformia eluenttina ja poistamalla pivaloyyliryhmä, kuten esimerkissä 2 on kuvattu.

Samalla tavalla valmistettiin 5,6-dihydro-3-metyyli-8-nitrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni 5,6-dihydro-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onista seuraavin modifioinnein. Liuos, jossa oli reaktioseosta vedessä, neutraloitiin (pH 7) NaOH pelleteillä raa'an tuotteen saostamiseksi, joka suodatettiin, liuotettiin uudelleen 1 N NaOH:hon, saostettiin etikkahapolla, suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Sitten kiinteä aine trituroitiin kuumalla metanolilla, suodatettiin ja kuivattiin antamaan puhdas tuote. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,32 (s, 3H, CH_3); 2,76 (t, J = 8,0 Hz, 2H, CH_2); 2,99 (t, J = 8,0 Hz, 2H, CH_2); 8,05 - 8,15 (m, 2H, Ar); 8,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H, Ar); 12,8 (br s, 1H, NH).

Kaikkien yhdisteiden alkuaineanalyysit olivat yhdenmukaisia esitettyjen rakenteiden kanssa.

Esimerkki 10

3-amino-8-bromi-9-nitrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

1,3-diamino-5,6-dihydrobentso[f]kinatsoliinia[1] (1,0 g, 4,7 mmoolia) suspendoitiin jääetikkahappoon (1 ml) ja bromia (1,0 ml) lisättiin tipoittain sekoittaen. Ensimmäiset muutamat tipat poistivat värin nopeasti, mutta lisäyksen loputtua kiinteä aine oli täydellisesti liuennut ja liuos pysyi tummanpunaisena. Sekoittamista jatkettiin huoneenlämpötilassa vielä kaksi tuntia, reaktioseos kaa-

dettiin veteen (50 ml) ja keltainen kiinteä aine poistettiin suodattamalla. Raakaa bromiyhdistettä kuivattiin yön yli tyhjössä huoneenlämpötilassa, suspendoitiin M HCl:ään ja suspensio kuumennettiin hetkeksi kiehuvaksi. Jäähdytetty suspensio suodatettiin, kiinteä aine pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä yön yli antamaan otsikkoyhdiste (1,10 g, 66 %) kuohkeana kiinteänä aineena, sp. >250 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80 MHz) δ: 2,65 - 2,90 (m, 4H, $ArCH_2$), 7,33 - 7,68 (m, 3H, Ar); 7,15 - 7,85 (br s, 2H, NH_2), 7,90 - 8,35 (br s, 2H, NH_2), 12,30 - 13,70 (br s, 1H, NH). Massaspektri (EI): 290 (M^+, 100 %); 211 $(M-79)^+$, 12,7 %). Analyysi, laskettu $C_{12}H_{11}BrN_4.HCl.7/5\ H_2O$:lle: C 40,85; H 4,23; N 15,88. Havaittu: C 40,82; H 3,52; N 15,88.

Seokseen, jossa oli väkevää typpihappoa (7 ml) ja rikkihappoa (6 ml) 0 °C:ssa, lisättiin 1,3-diamino-8-bromi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsoliinia (1,0 g, 3,4 mmoolia) yhtenä annoksena. Reaktioseosta sekoitettiin 0 - 5 °C:ssa 45 minuuttia ja kaadettiin sitten hitaasti jäihin (15 g). Saatu sakka suodatettiin, pestiin vedellä (10 ml) ja eetterillä (10 ml) ja suspendoitiin uudestaan kiehuvaan 1 N HCl:ään (100 ml) yhdeksi tunniksi. Jäähdyttämisen jälkeen kiinteä aine suodatettiin, trituroitiin kuumalla etanolilla, suodatettiin uudestaan, pestiin etanolilla ja eetterillä ja kuivattiin antamaan 3-amino-8-bromi-9-nitrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (0,59 g, 45 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80 MHz) δ: 7,62 - 7,71 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar); 7,77 (s, 3H, NH_3^+); 8,23 - 8,34 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,59 (s, 1H, Ar); 10,08 (s, 1H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{12}H_7BrN_4O_3 \cdot 1/2HNO_3 \cdot H_2O$:lle: C 37,47; H 2,49; N 16,39. Havaittu: C 37,20; H 2,24; N 16,00.

Esimerkki 11

3,10-diamino-9-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

A.N-(9-bromi-1,2-dihydro-10-nitro-1-oksobentso[f]-kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

Trimetyylietikkahappoanhydridi (20 ml) saatettiin reagoimaan 3-amino-9-bromi-10-nitrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-onin (2,44 g, 7,28 mmoolia) kanssa samalla tavalla kuin esimerkissä 2. Tuote puhdistettiin trituroimalla kuumalla etyyliasetaatilla antamaan N-(9-bromi-1,2-dihydro-10-nitro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (1,67 g, 55 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,25 (s, 9H, t-butyyli); 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar); 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 11,45 (br s, 1H, NH); 12,18 (br s, 1H, NH).

B.N-(10-amino-9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]-kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

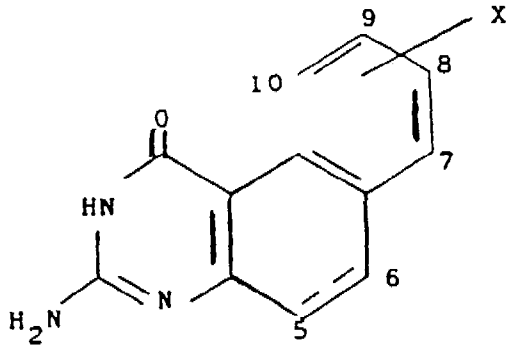
Seosta, jossa oli N-(9-bromi-1,2-dihydro-10-nitro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidia (0,8 g, 1,9 mmoolia) ja rautajauhetta (0,44 g, 7,8 mmoolia) etanoli:jääetikkahapossa/1:1 (25 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen typen ilmakehässä kolme tuntia. Reaktioseos kaadettiin kloroformi:veteen/2:1 (150 ml) ja neutraloitiin lisäämällä kiinteää natriumbikarbonaattia. Kloroformikerros erotettiin ja vesipitoinen faasi pestiin kahdesti kloroformilla (kumpaakin 50 ml). Yhdistetyt kloroformikerrokset kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Raaka tuote puhdistettiin silikageelipylväässä eluoiden kloroformilla antamaan N-(10-amino-9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (0,66 g, 89 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,27 (s, 9H, t-butyyli); 6,51 (s, 2H, NH_2); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,51 (br d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,72 (d,

J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 11,40 (br s, 1H, NH); 12,45 (br s, 1H, NH).

C. **3,10-diamino-9-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni**

N-(10-amino-9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi (0,58 g, 1,5 mmoolia) saatettiin reagoimaan vesipitoisen natriumhydroksidin kanssa kuten on kuvattu analogiselle 9-bromiyhdisteelle (esimerkki 2). Tuote saostettiin reaktioseoksesta etikkahapolla, suodatettiin ja pestiin vedellä antamaan 3,10-diamino-9-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni keltaisena kiinteänä aineena (0,36 g, 80 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 6,49 (br s, 2H, NH_2); 6,69 (br s, 2H, NH_2); 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 11,47 (br s, 1H, NH).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin vastaavista bromi-nitroyhdisteistä kuten edeltävässä esimerkissä on kuvattu:



X	^{1}H NMR (200MHz) DMSO-d_6 (δ) :ssa
7-NH_2-8-Br	7,42(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 7,68(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,19(br s, 2H, NH_2); 8,62(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,73(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar).
8-NH_2-9-Br	7,21(s, 1H, Ar); 7,40(d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,95(br s, 2H, NH_2); 8,01(d, J = 9,4 Hz, 1H, Ar); 9,63(s, 1H, Ar).

8-NH_2-9-Br-5,6-dihydro	2,42-2,68(m, 4H, CH_2CH_2); 5,11(s, 2H, NH_2); 6,50(s, 2H, NH_2); 6,57(s, 1H, Ar); 8,46(s, 1H, Ar); 10,91(br s, 1H, NH).

Kaikkien yhdisteiden alkuaineanalyysit olivat yhdenmukaisia esitettyjen rakenteiden kanssa.

Esimerkki 12

3,9-diaminobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

A. 3-amino-8-bromi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Etyyli-6-bromi-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftoaatti (6,0 g, 20,2 mmoolia) saatettiin reagoimaan guanidiinin (6,9 g hydrokloridisuolaa, 72,2 mmoolia) kanssa samalla tavalla kuin esimerkissä 1. Tuote saostettiin vesipitoisesta natriumhydroksidista etikkahapolla, suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin antamaan 3-amino-8-bromi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valkeahkona kiinteänä aineena (2,75 g, 46 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2); 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 2H, CH_2); 6,75 (br, s, 2H, NH_2); 7,32 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H, Ar); 7,34 (s, 1H, Ar); 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 11,00 (br s, 1H, NH).

B. N-(8-bromi-1,2,5,6-tetrahydro-9-nitro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

Sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli 3-amino-8-bromi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (2,56 g, 8,76 mmoolia)-98 %:isessa rikkihapossa (180 ml) 0 °C:ssa, lisättiin liuos, jossa oli kaliumnitraattia (0,89 g, 8,80 mmoolia) rikkihapossa (20 ml), tipoittain 40 minuutin aikana. Reaktioseos kaadettiin 1 000 ml:aan murskattuja jäitä ja annettiin seistä kunnes jää suli. Vaaleankeltainen sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja suspendoitiin uudestaan 1 N NaOH:hon sekoittaen 50 °C:ssa kaksi tuntia. Tämän jälkeen suspensio neutraloitiin jääetikkahapolla, suodatettiin uudestaan ja kuivattiin antamaan vaaleankeltainen kiinteä aine.

Raaka tuote saatettiin reagoimaan trimetyylietikkahappoanhydridin kanssa samalla tavalla kuin esimerkissä 2 ja puhdistettiin kahdella kiteytyksellä kloroformista antamaan N-(8-bromi-1,2,5,6-tetrahydro-9-nitro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (0,68 g, 17 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,23 (s, 9H, t-butyyli); 2,78 (m, 2H, CH_2); 2,99 (m, 2H, CH_2); 7,80 (s, 1H, Ar); 8,30 (s, <1H, $CHCl_3$); 9,11 (s, 1H, Ar); 11,45 (br s, 1H, NH); 12,20 (br s, 1H, NH).

C. N-(8-bromi-1,2-dihydro-9-nitro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

N-(8-bromi-1,2,5,6-tetrahydro-9-nitro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi (0,23 g, 0,5 mmoolia) saatettiin reagoimaan N-bromisukkiini-imidin (0,12 g, 0,7 mmoolia) ja pyridiinin (0,06 ml, 0,8 mmoolia) kanssa kuivassa bentseenissä (150 ml) samalla tavalla kuin esimerkissä 2. Raaka tuote puhdistettiin trituroimalla metanoli:vedessä (1:9), mitä seurasi suodattaminen ja peseminen (vettä ja metanolia) antamaan, kuivaamisen jälkeen, N-(8-bromi-1,2-dihydro-9-nitro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (0,20 g, 94 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,27 (s, 9H, t-butyyli); 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 8,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 8,65 (s, 1H, Ar); 10,21 (s, 1H, Ar); 11,40 (s, 1H, NH); 12,45 (br s, 1H, NH).

D. N-(9-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

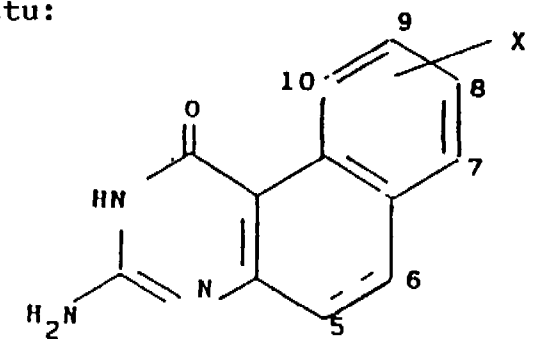
N-(8-bromi-1,2-dihydro-9-nitro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi (0,18 g, 0,43 mmoolia) liuotettiin etanoliin (200 ml) kuumentaen 500 ml:n Parr hydrauspullossa. Lisättiin lietettä, jossa oli 10-%:ista palladium/hiiltä (0,13 g) pienessä tilavuudessa etanolia, ja reaktio aloitettiin 42,5 psi:n vetypaineessa. Kun vedyn kulutus oli päättynyt (3,5 tuntia), reaktioseos suodatettiin piimaan läpi ja liuotin poistettiin alennetussa pai-

neessa jättämään keltainen kiinteä aine. Tuote puhdistettiin silikageelipylväässä eluoiden metanoli:kloroformilla (1:99) antamaan N-9-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi nahanruskeana kiinteänä aineena (0,09 g, 63 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,25 (s, 9H, t-butyyli); 5,75 (br s, 2H, NH_2); 6,92 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H, Ar); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 8,77 (d, J = 1,4 Hz, 1H, Ar); 11,10 (br s, 1H, NH); 12,10 (br s, 1H, NH).

E. 3,9-diaminobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

N-(9-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi (0,065 g, 0,2 mmoolia) saatettiin reagoimaan vesipitoisen natriumhydroksidin kanssa samalla tavalla kuin esimerkissä 2. Tuote saostettiin emäksisestä reaktioseoksesta etikkahapolla, suodatettiin ja pestiin vedellä antamaan 3,9-diaminobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni nahanruskeana kiinteänä aineena (0,04 g, 84 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 5,54 (br s, 2H, NH_2); 6,35 (br s, 2H, NH_2); 6,80 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H, Ar); 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 8,73 (s, 1H, Ar); 10,91 (br s, 1H, NH).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin pelkistämällä katalyyttisesti vastaavien nitro-substituoitujen yhdisteiden N-pivalamidijohdannaiset, kuten edeltävässä esimerkissä on kuvattu:



X	^{1}H NMR (200MHz) DMSO-d_6 (δ):ssa
7-NH_2	6,59(br s, 4H, 2NH_2); 6,65(d, J=7,6 Hz, 1H, Ar); 7,12(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 7,25(t, J = 8,0 Hz, 1H, Ar); 8,23(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,86(d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar).
8-NH_2	5,26(br s, 2H, NH_2); 6,25(s, 2H, NH_2); 6,85(d, J = 2,3 Hz, 1H, Ar); 6,96(dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H, Ar); 7,13(d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,69(d, J=8,8 Hz, 1H, Ar); 9,31(d, J= 9,0 Hz, 1H, Ar); 10,9(br s, 1H, NH).
9-NH_2-5,6-dihydro[a]	2,40-2,64(m, 4H, CH_2CH_2); 4,71(br s, 2H, NH_2); 6,25(dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H, Ar); 6,53(br s, 2H, NH_2); 6,75(d, J = 7,8 Hz, 1H, Ar); 7,75(d, J = 2,4 Hz, 1H, Ar); 10,84(br s, 1H, NH).
10-NH_2	6,25(br s, 2H, NH_2); 6,55(s, 2H, NH_2); 6,88(dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H, Ar); 7,07-7,25(m, 3H, Ar); 7,86(d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 11,28(br s, 1H, NH).
7-NH_2-8-F[b]	5,63(br s, 2H, NH_2); 6,47(br s, 2H, NH_2); 7,18(d, J = 9,3 Hz, 1H, Ar); 7,29(t, J = 10,3 Hz, 1H, Ar); 8,28(d, J = 9,3 Hz, 1H, Ar); 8,92(dd, J = 9,3, 5,4 Hz, 1H, Ar); 11,06(br s, 1H, NH).
8-F-10-NH_2[b]	7,18(dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H, Ar); 7,38(dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H Ar); 7,52(d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 8,14(br s, 2H, NH_2); 8,19(d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar).
8,10-(NH_2)2[b]	7,15(d, J = 2,1 Hz, 1H, Ar); 7,18(d, J = 2,6 Hz, 1H, Ar); 7,44(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 7,98(br s, 2H, NH_2); 8,10(d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar).

a) Lähtöaine oli N-(8-bromi-1,2,5,6-tetrahydro-9-nitro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi.

b) Tuote eristettiin hydrokloridisuolana käsittelemällä liuoksella, jossa oli yhdistettä metanolissa ylimäärän kanssa väkevää vetykloridihappoa, mitä seurasi liuottimen haihduttaminen.

Kaikkien yhdisteiden alkuaineanalyysit olivat yhdenmukaisia esitettyjen rakenteiden kanssa.

Esimerkki 13

3,8-diamino-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Suspensio, jossa oli 3-amino-5,6-dihydro-8-nitrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-onisulfaattimonohydraattia (2,0 g, 5,3 mmoolia) ja 5-%:ista palladium/hiiltä (10 mg) 1 N HCl:ssä (20 ml), saatettiin reagoimaan vedyn kanssa käyttäen Parr hydrauslaitteistoa. Kun vedyn kulutus oli päättynyt, seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin jättämään valkoinen jäännös, joka suspendoitiin uudestan veteen (20 ml) sekoittaen ja suodatettiin. Raaka tuote uudelleenkiteytettiin 2 M H_2SO_4:stä antamaan, kuivaamisen jälkeen, 3,8-diamino-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valkoisena kiinteänä aineena (1,1 g, 61 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80 MHz) δ: 2,60 - 2,65 (m, 4H, CH_2CH_2); 4,99 - 5,69 (br s, 2H, NH_2); 6,75 - 6,79 (m, 4H, NH_2 + Ar); 8,24 - 8,35 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{12}H_{12}N_4O.H_2SO_4.1/2H_2O$:lle: C 42,98; H 4,51; N 16,71; S 9,56. Havaittu: C 42,95; H 4,54; N 16,66; S 9,57.

Esimerkki 14

3-amino-8-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli 3-aminobentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (0,56 g, 2,65 mmoolia) jääetikkahapossa 60 °C:ssa, lisättiin tipoittain liuos, jossa oli bromia (0,85 g, 5,3 mmoolia) jääetikkahapossa (1,1 ml) 20 minuutin aikana. Kun lisäys oli täydellinen, seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen neljä tuntia ja annet-

tiin siten jäähtyä ennen suodattamista. Kiinteä aine liuotettiin 1 N NaOH:hon ja saostettiin uudestaan etikkahapolla, suodatettiin, pestiin vedellä ja metanolilla ja kuivattiin.

Raaka tuote johdettiin saattamalla reagoimaan trimetyylietikkahappoanhydridin kanssa samalla tavalla kuin esimerkissä 2. Saatu N-pivalamidi puhdistettiin uudelleenkiteyttämällä eetteristä ja saatettiin sitten reagoimaan emäksen kanssa, kuten edellä on kuvattu. Tuote saostettiin vesipitoisesta emäksestä etikkahapolla, suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin antamaan 3-amino-8-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni nahanruskeana kiinteänä aineena (0,25 g, 32 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 6,60 (s, 2H, NH_2); 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 7,70 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H, Ar); 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H, Ar); 9,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 11,22 (s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{12}H_8BrN_3O.1/2H_2O$:lle: C 48,18; H 3,03; N 14,05. Havaittu: C 48,22; H 3,04; N 14,07.

Esimerkki 15

3,8-diamino-7,9-dibromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Sekoituksenalaiseen seokseen, jossa oli 3,8-diamino-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni sulfaattihemihydraattia (0,5 g, 1,5 mmoolia) etikkahapossa (15 ml) 60 °C:ssa typen ilmakehässä, lisättiin bromia (1 ml) yhtenä annoksena. Lämpötila nostettiin 90 °C:seen yhdeksi tunniksi ja jäähdytettiin sitten ennen kaatamista jäihin (40 g). Seoksen annettiin seistä 10 minuuttia, minkä jälkeen sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja uudelleenkiteytettiin 2 M H_2SO_4:stä antamaan 3,8-diamino-7,9-dibromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valkeahkona kiinteänä aineena (0,2 g, 27 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80 MHz), δ: 5,0 - 6,5 (br s, 2H, NH_2); 7,53 - 7,65 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,23 - 8,27 (br s, 3H, NH_3^+); 8,30 - 8,42 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,78 (s, 1H, Ar).

Esimerkki 16

3-(bentsyyliamino)-7-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

A. N-(7-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

Otsikkoyhdiste valmistettiin kolmessa vaiheessa 5-bromi-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftoaatista käyttäen samaa reittiä, jota on kuvattu analogiselle 9-bromiyhdisteelle, ilman merkittävää modifiointia. Lopputuote puhdistettiin trituroimalla vedessä, mitä seurasi suodattaminen ja kuivaaminen antamaan N-(7-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (kokonaissaanto oli 49 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,27 (s, 9 H, t-butyyli); 7,62 (t, J = 8,1 Hz, 1H, Ar); 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 7,95 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H, Ar); 8,48 (d, J = 9,3 Hz, 1H, Ar); 9,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 11,29 (br s, 1H, NH); 12,3 (br s, 1H, NH).

B. 3-(bentsyyliamino)-7-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Seosta, jossa oli N-(7-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidia (0,3 g, 0,8 mmoolia) ja bentsyyliamiinia (10 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen typen ilmakehässä 18 tuntia. Sitten jäähdytettyä reaktioseosta sekoitettiin neljän tilavuuden kanssa eetteriä tuotteen saostamiseksi. Sakka suodatettiin ja uudelleenkiteytettiin metanolista antamaan 3-(bentsyyliamino)-7-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valkeahkona kiinteänä aineena (0,11 g, 37 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H, CH_2); 7,02 (m, 1H, bentsyyli-NH); 7,20 - 7,55 (m, 7H, Ar); 7,79 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H, Ar); 8,30 (d, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 9,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 11,2 (br s, 1H, pyr-NH).

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet esitetyistä prekursoreista:

X	^{1}H NMR (200MHz) DMSO-d_6 (δ) :ssa Alkuaineanalyysi
7-F [a]	4,61(d, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 6,96(br t, J = 6 Hz, 1H, pyr-NH-bentsyyli);7,20-7,48(m, 7H, Ar); 7,58(ddd, J = 8, 8, 6 Hz, 1H, Ar); 8,17(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,43(d, J = 10 Hz, 1H, Ar); 11,20(br s, 1H, NH).
9-Cl [b]	4,61(d, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 6,95(br t, J = 6 Hz, 1H, pyr-NH-bentsyyli);7,18-7,43(m, 6H, Ar); 7,46(dd, J = 9, 2 Hz, 1H, Ar); 7,92(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,05(d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,68(d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 11,24(br s, 1H, NH).

a) Valmistettu vastaavasta N-pivalamidistä.

b) Valmistettu vastaavasta 3-aminoyhdisteestä.

Yhdisteet, joissa on 3-aminoryhmän modifiointeja seuraavissa lisäesimerkeissä, valmistettiin kuten on kuvattu.

N-(9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)formamidi

Liuokseen, jossa oli sekahappoanhydridiä, joka oli valmistettu lisäämällä 96-%:ista muurahaishappoa (10 ml) etikkahappoanhydridiin (20 ml) ja sekoittaen 45 minuuttia, lisättiin 2-amino-9-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (0,20 g, 0,69 mmoolia). Suspensio kuumennettiin homogeeniseksi ja liuosta sekoitettiin 45 minuuttia ilman lisäkuumennusta ja siten 15 minuuttia lämmittäen, kunnes ohutkerroskromatografia (metanoli:metyleenikloridi (1:9)) osoitti, että reaktio oli täydellinen. Liuosta jäähdytettiin hetki jäähauteessa ja sen annettiin sitten seistä huoneenlämpötilassa 45 minuuttia. Saadut kiteet suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 95 °C:ssa alennetussa paineessa antamaan N-(9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)formamidi (0,135 g) valkoisena kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 7,55 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,73 (dd, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,97 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,97 (br s, 1H, CHO);

9,89 (s, 1H, Ar); 10,75 (br s, 1H, CONH); 11,89 (brs 1H, NH).

5,6-dihydro-3-(metyyliamino)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Metyyli-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftoaattisaatettiin reagoimaan metyyliguanidiinin kanssa samalla tavalla kuin analogisessa reaktiossa, käyttäen guanidiinia (esimerkki 1) antamaan 5,6-dihydro-3-(metyyliamino)bentso[f]-kinatsolin-1(2H)-oni. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,52 - 2,64 (m, 2H, CH_2), 2,68 - 2,82 (m, 2H, CH_2), 2,81 (d, J = 5 Hz, 3H, NCH_3), 6,54 (br s, 1H, C^3NH); 7,02 (ddd, J = 8, 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,07 - 7,18 (m, 2H, Ar); 8,42 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 10,98 (br s, 1H, N^2H).

Kaikkien yhdisteiden alkuaineanalyysit olivat yhdenmukaisia esitettyjen rakenteiden kanssa.

Esimerkki 17

3-amino-9-etynyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

A. N-(1,2-dihydro-1-okso-9-(2-(trimetyylisilyyli)-etynyyli)bentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

Suspensiota, jossa oli 3-amino-9-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (0,99 g, 3,4 mmoolia) trimetyylietikkahappoanhydridissä (10 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen. Saatua liuosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 10 minuuttia ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Kiinteä aine suspendoitiin uudestaan trietyyliamiini:asetonitriiliin (1:3, 80 ml) ja trifenyylifosfiinia (0,53 g, 2,0 mmoolia), trimetyylisilyyliasetyleeniä (3,0 ml, 21 mmoolia) (Aldrich) ja $Pd(OAc)_2$ (0,23 g, 1,0 mmoolia) lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin 25 tuntia 65 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen saatu kiinteä aine suodatettiin ja pestiin dietyylieeterillä antamaan raaka tuote (0,84 g). Tämä yhdistettiin aineen (0,83 g) kanssa, joka oli saatu vastaavasta reaktiosta ja puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden etyyliasetaatti-metyleenikloridilla (1:99) antamaan N-(1,2-dihydro-1-okso-9-(trimetyy-

lisilyylietynyyli)bentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi (0,25 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 0,28 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,27 (s, 9H, t-butyyli), 7,56 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 7,60 (dd, J = 8,1 Hz, 1H, Ar); 8,00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,81 (s, 1H, Ar); 11,27 (br s, 1H, N^2H); 12,44 (br s, 1H, C^3-NH). Analyysi, laskettu $C_{22}H_{25}N_3O_2Si$:lle: C 67,49; H 6,44; N 10,73. Havaittu: C 67,35; H 6,48; N 10,65.

B. 3-amino-9-etynyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Liuosta, jossa oli N-(1,2-dihydro-1-okso-9-(trimetyylisilyylietynyyli)bentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidia (0,24 g, 0,61 mmoolia) ja K_2CO_3 (0,50 g, 3,6 mmoolia) metanolissa (n. 50 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen 2,5 tuntia. Sitten liuos laimennettiin vedellä (n. 20 ml), tehtiin happamaksi etikkahapolla ja saatu kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin 90 °C:ssa alennetussa paineessa. Kiinteä aine suspendoitiin uudestaan etanoliin (n. 20 ml), suodatettiin ja kuivattiin antamaan 3-amino-9-etynyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni (0,084 g) nahanruskeana kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR (DMSO-d, 200 MHz) δ: 4,26 (s, 1H, etynyyli CH); 6,63 (br s, 2H, NH_2); 7,32 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,47 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,87 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,02 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,78 (s, 1H, Ar); 11,34 (br s, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4): 236 (M+1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{14}H_9N_3O$:lle: C 71,48; H 3,86; N 17,86. Havaittu: C 71,30; H 3,92; N 17,68.

Esimerkki 18

3-amino-9-vinyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Liuosta, jossa oli 3-amino-9-etynyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (0,19 g, 0,18 mmoolia) trimetyylietikkahappoanhydridissä (4 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen 10 minuuttia ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Liuosta, jossa oli jäljellejäänyttä kiinteää ainetta ja Lindlar-katalyyttiä (50 mg) etanolissa (50 ml), ravisteltiin vedyn paineessa (n. 10 psi) 30 minuuttia ja suodatettiin sitten

piimaan läpi ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:4) antamaan N-(1,2-dihydro-1-okso-9-vinyylibentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi. Liuosta, jossa oli kiinteää ainetta metanolissa (9 ml) ja 1 N NaOH (1 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia ja, jäähdyttämisen jälkeen, neutraloitiin etikkahapolla. Saatu sakka suodatettiin ja kuivattiin 85 °C:ssa alennetussa paineessa antamaan 3-amino-9-vinyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni (0,067 g) valkoisena kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ 5,36 (d, J = 12 Hz, 1H, vinyyli CH); 5,94 (d, J = 18 Hz, 1H, vinyyli CH); 6,54 (br s, 2H, NH_2); 6,89 (dd, J = 18,12 Hz, 1H, vinyyli CH); 7,26 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,64 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,83 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,98 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,63 (s, 1H, Ar); 11,13 (br s, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4): 238 (M+1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{14}H_{11}N_2O$:lle: C 70,87; H 4,67; N 17,71. Havaittu: C 70,77; H 4,73; N 17,66.

Esimerkki 19

3-amino-9-etyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Liuosta, jossa oli 3-amino-9-vinyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (0,060 g, 0,25 mmoolia) ja 10-%:ista palladium/hiiltä (0,10 g) (Aldrich) etanolissa (200 ml), ravisteltiin vetypaineessa (40 psi) yksi tunti ja suodatettiin sitten piimaan läpi ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös suspendoitiin etanoliin, suodatettiin ja kuivattiin 85 °C:ssa alennetussa paineessa antamaan 3-amino-9-etyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni (0,039 g) valkoisena kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 2,76 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2); 6,49 (br s, 2H, NH_2); 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,31 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,77 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,96 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,47 (s, 1H, Ar); 11,08 (br s, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4): 240 (M+1, 100 %). Analyysi, laskettu

$C_{14}H_{13}N_3O \cdot 0,1H_2O$:lle: C 69,75; H 5,52; N 17,43. Havaittu: C 69,79; H 5,53; N 17,37.

Esimerkki 20

3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsoliini-8-sulfoniamidi

A.3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsoliini-8-sulfonyylikloridi

Kloorisulfonihappoa (25 ml, Aldrich), jäähdytettynä 5 °C:seen jäissä, sekoitettiin samalla kun se lisättiin 3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-okso-bentso[f]kinatsoliiniin (5 g, 0,025 moolia) dekanterilasissa, joka oli upotettu jäähauteeseen. Liuos poistettiin jäähauteesta, sekoitettiin 20 lisäminuuttia ja kaadettiin sitten jäihin (1 000 g). Kiinteä tuote poistettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin suurtyhjössä huoneenlämpötilassa. Sulfonyylikloridia käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

B.3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsoliini-8-sulfoniamidi

3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsoliini-8-sulfonyylikloridia (1 g) kuumennettiin palautusjäähdyttäen väkevällä (ominaispaino = 0,9) vesipitoisella ammoniakilla (10 ml) 10 minuuttia. Liuoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, vettä (10 ml) lisättiin, kullanvärinen kiinteä aine poistettiin suodattamalla, pestiin huolellisesti vedellä, pienellä määrällä etanolia, kuivattiin sitten 60 °C:ssa tyhjössä antamaan sulfoniamidi (0,703 g, 76 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,55 - 2,62 (m, 2H, $ArCH_2$) 2,80 - 2,87 (m, 2H, $ArCH_2$); 6,80 (br s, 2H, NH_2); 7,16 (s, 2H, NH_2); 7,54 - 7,59 (m, 2H, Ar); 8,56 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 11,02 (br s, 1H, NH). Massaspektri (CI) 293: (M+1, 100 %).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla.

3-amino-N,N-dietyyli-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-sulfoniamidi

(0,118 g, 70,7 %), kuumentamalla happokloridia (0,15 g) 25-%:isen vesipitoisen dietyyliamiiniliuoksen (3 ml) kanssa. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 6H, $CH_2\underline{CH_3}$); 2,53 - 2,62 (m, 2H, $ArCH_2$); 2,80 - 2,90 (m, 2H, $ArCH_2$); 3,12 (q, J = 7,1 Hz, 4H, $\underline{CH_2}CH_3$); 6,85 (br s, 2H, NH_2); 7,49 - 7,55 (m, 2H, Ar); 8,59 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 10,8 - 11,3 (v br s, 1H, NH). Massaspektri (CI): 349 (M+1, 4,29 %).

3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-okso-N-(prop-2-ynyyli)bentso[f]kinatsoliini-8-sulfoniamidi

(0,105 g, 23,3 %), kuumentamalla happokloridia (0,4 g) propargyyliamiinin (5 ml) kanssa, haihduttamalla seos tyhjössä, trituroimalla jäännös vedellä (3 ml) ja kiteyttämällä kiinteä aine etanolista. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,50 - 2,62 (m, 2H, $ArCH_2$); 2,80 - 2,88 (m, 2H, $ArCH_2$), 3,07 (t, J = 2,51 Hz, 1H, propargyyli(CH); 3,62 - 3,66 (m, 2H, propargyyli-CH_2); 6,79 - 6,85 (br s, 2H, NH_2); 7,52 - 7,57 (m, 2H, Ar); 7,93 (t, J = 5,86 Hz, 1H, SO_2NH); 8,59 (d, J = 8,94 Hz, 1H, Ar); 11,02 - 11,04 (br s, 1H, NH). Massaspektri (CI): 331 (M+1, 100 %).

3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-okso-N,N-bis(prop-2-ynyyli)bentso[f]kinatsoliini-8-sulfoniamidi

(0,08 g, 15,5 %), happokloridista (0,4 g) ja dipropargyyliamiinista (5 ml), kuten edellä. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,59 - 2,66 (m, 2H, $ArCH_2$); 2,83 - 2,91 (m, 2H, $ArCH_2$); 3,24 (t, J = 2,3 Hz, 2H, propargyyli-CH); 4,06 (d, J = 2,3 Hz, 4H, propargyyli-CH_2); 7,09 - 7,14 (br s, 2H, NH_2); 7,56 - 7,60 (m, 2H, Ar); 8,60 (d, J = 9,14 Hz, 1H, Ar). Massaspektri (CI): 369 (M+1, 72 %).

Kaikkien yhdisteiden alkuaineanalyysit olivat yhdenmukaisia esitettyjen rakenteiden kanssa.

Esimerkki 21

1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsoliini-9-sulfoniamidi

A. 1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsoliini-9-sulfonyylikloridi

1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsoliinia (5 g, 0,024 moolia) lisättiin kloorisulfonihappoon (50 ml, Aldrich) ja sekoitettiin 12 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin jäihin (750 g) ja tummanruskea kiinteä aine kerättiin suodattamalla. Kiinteä aine pestiin vedellä, suspendoitiin veteen (500 ml) ja suspension pH säädettiin arvoon 5,00 lisäämällä natriumbikarbonaattia. Suspensio suodatettiin, tuote pestiin vedellä ja kuivattiin suurtyhjössä huoneenlämpötilassa antamaan 1,2,5,6-tetrahydro-3-metyylioksobentso[f]kinatsoliini-9-sulfonyylikloridi vaaleanruskeana kiinteänä aineena (3,054 g, 41 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,60 (s, 3H, CH_3); 2,90 (s, 4H, Ar CH_2); 7,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,53 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,75 (s, 1H, Ar).

B. 1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsoliini-9-sulfoniamidi

(0,48 g, 51 %), valmistettiin antamalla väkevän vesipitoisen ammoniakin vaikuttaa edeltävään happokloridiin (1,0 g), pääosin kuten vastaavalle 3-aminoyhdisteelle on kuvattu. Sp. >240 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,33 (s, 3H, CH_3); 2,74 (t, J = 8 Hz, Ar CH_2), 2,92 (t, J = 8 Hz, Ar CH_2); 7,29 (s, 2H, NH_2); 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,64 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 9,10 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 12,71 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{13}H_{13}N_3O_3S \cdot 3/20\ H_2O$:lle: C 53,11; H 4,56; N 14,29; S 10,90. Havaittu: C 53,04; H 4,53; N 14,28; S 10,90.

Seuravat yhdisteet valmistettiin myös 1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsoliini-9-sulfonyylikloridista pääosin samoilla menetelmillä kuin edellä on kuvattu vastaaville 3-aminoyhdisteille.

N,N-dietyyli-1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsoliini-9-sulfoniamidi

(50 %), M.P = 249 - 251 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz δ: 1,05 (t, J = 7 Hz, 6H, CH_3:n amidi); 2,32 (s, 3H, C^3-CH_3); 2,69 - 2,77 (m, 2H, $ArCH_2$); 2,88 - 2,96 (m, 2H, $ArCH_2$); 3,15 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2:n amidi); 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar)); 7,57 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 9,05 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 12,61 (br s, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4): 348 (M+1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{17}H_{21}N_3O_3S$:lle: C 58,77; H 6,09; N 12,09; S 9,23. Havaittu: C 58,59; H 6,15; N 12,03; S 9,16.

1,2,5,6-tetrahydro-N,N-3-trimetyylibentso[f]kinatsoliini-9-sulfoniamidi

(45 %) ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,30 (s, 3H, C^3-CH_3), 2,60 (s, 6H, $N(CH_3)_2$); 2,70 - 2,79 (m, 2H, $ArCH_2$), 2,90 - 2,98 (m, 2H, $ArCH_2$), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,53 (dd, J = 8,1.5 Hz, 1H, Ar); 9,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H, Ar); 12,62 (br s, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4) 320 (M+1), 100 %). Analyysi, laskettu $C_{15}H_{17}N_3O_3S$:lle: C 56,41; H 5,36; N 13,16; S 10,04. Havaittu: C 56,35; H 5,38; N 13,09; S 10,03.

Esimerkki 22

3-amino-N,N-dietyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsoliini-9-sulfoniamidi

A. 3-amino-8-bromi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni-9-sulfonyylikloridi

Kloorisulfonihappoa (100 g) lisättiin 3-amino-8-bromi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oniin (5,20 g, 17,8 mmoolia) ja liuosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin jäihin, kerätty kiinteä aine pestiin vedellä ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan 3-amino-8-bromi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni-9-sulfonyylikloridi (7,25 g, 90 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,67 - 2,75 (m, 2H, Ar CH_2); 2,81 - 2,88 (m, 2H, Ar CH_2); 7,43 (s, 1H, Ar); 8,23 (br s, 2H, NH_2); 8,91

(s, 1H, Ar); 9,90 - 10,50 (v br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{12}H_9BrClN_3O_3S$ 1/2 H_2O.9/20 H_2SO_4:lle: C 32,48; H 2,48; N 9,47; S 10,46. Havaittu: C 32,68; H 2,37; N 9,20; S 10,40.

B. 3-amino-8-bromi-N,N-dietyyli-5,6-dihydrobentso-[f]kinatsolin-1(2H)-oni-9-sulfoniamidi

3-amino-8-bromi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni-9-sulfonyylikloridi (1,10 g, 2,8 mmoolia) ja dietyyliamiini (5 ml) liuotettiin veteen (15 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen 30 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja neutraloitiin laimealla etikkahapolla. Kerätty sakka suspendoitiin kiehuvaan metanoliin, suspension annettiin jäähtyä ja kiinteä aine suodatettiin pois ja kuivatiin suurtyhjössä antamaan 3-amino-8-bromi-N,N-dietyyli-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni-9-sulfoniamidi (0,708 g, 59 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,07 (t, J = 7 Hz, 6H, etyyli CH_3), 2,54 - 2,62 (m, 2H, Ar CH_2); 2,81 - 2,88 (m, 2H, Ar CH_2); 3,26 (q, J = 7 Hz, 4H, etyyli CH_2); 6,83 (br s, 2H, NH_2); 7,60 (s, 1H, Ar); 9,13 (s, 1H, Ar); 10,95 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{16}H_{19}BrN_4O_3S$:lle: C 44,97; H 4,48; Br 18,70; N 13,11; S 7,50. Havaittu: C 44,90; H 4,49; Br 18,65; N 13,03; S 7,57.

C.3-amino-8-bromi-N,N-dietyyli-1,2-dihydro-1-okso-bentso[f]kinatsoliini-9-sulfoniamidi

3-amino-8-bromi-N,N-dietyyli-5,6-dihydrobentso[f]-kinatsolin-1(2H)-oni-9-sulfoniamidi (0,165 g, 0,39 mmoolia) suspendoitiin trimetyylietikkahappoanhydridiin (5 ml) (Aldrich) ja kuumennettiin typen paineessa, kunnes liukeni. Liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 10 minuuttia, jäähdytettiin ja trimetyylietikkahappoanhydridi poistettiin tyhjössä. Kuivattu kiinteä aine liuotettiin bentseeniin (20 ml), pyridiiniä (0,05 ml) lisättiin ja liuos kuumennettiin kiehuvaksi typen paineessa. N-bromisukkiinimidiä (0,07 g, 0,47 mmoolia) lisättiin ja seosta palau-

tusjäähdytettiin kuusi lisätuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, liuotin poistettiin tyhjössä ja kiinteä jäännös kiteytettiin metanolista. Pivalamidi (0,105 g) liuotettiin metanoliin (2 ml), 1 N NaOH (4 ml) lisättiin ja liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen typen ilmakehässä yksi tunti. Jäähdytetty reaktioseos neutraloitiin laimealla etikkahapolla, kiteet kerättiin suodattamalla ja suspendoitiin metanoliin. Kerätyt kiteet kuivattiin tyhjössä antamaan 3-amino-8-bromi-N,N-dietyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-sulfoniamidi (0,055 g, 33 %). Sp. > 250 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,10 (t, J = 7 Hz, 6H, etyyli CH_3); 3,38 (q, J = 7 Hz, 4H, etyyli CH_2); 6,78 (br s, 2H, NH_2); 7,47 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,09 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,40 (s, 1H, Ar); 10,30 (s, 1H, Ar); 11,32 (br s 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{16}H_{17}BrN_4O_3S$:lle: C 45,19; H 4,03; Br 18,79; N 13,17; S 7,54. Havaittu: C 45,10; H 4,03; Br 18,74; N 13,07; S 7,56.

Esimerkki 23

3-amino-N,N-dietyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-sulfoniamidi

A. N-(9-((dietyyliamino)sulfonyyli)-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi ja

N-(9-((dietyyliaminosulfonyyli)-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

3-amino-8-bromi-N,N-dietyyli-5,6-dihydrobentso[f]-kinatsolin-1(2H)-oni-9-sulfoniamidi (0,43 g, 1 mmooli) suspendoitiin metanoliin (200 ml). 10-%:ista palladium/-hiiltä (0,60 g) lisättiin suspensioon ja seosta ravisteltiin vedyn ilmakehässä 23 psi:ssä kolme tuntia. Metanolia (750 ml) lisättiin ja seosta palautusjäähdytettiin kunnes kiinteä aine oli liuennut. Kuuma liuos suodatettiin piimaan läpi, piimaa ja katalyytti pestiin kuumentamalla palautusjäähdyttäen metanolissa (500 ml) ja suspensio suodatettiin tuoreen piimaan läpi. Metanoli poistettiin yhdis-

tetyistä suodoksista ja kiinteää ainetta kuumennettiin palautusjäähdyttäen trimetyylietikkahappoanhydridin (8 ml, Aldrich) kanssa typen paineessa 30 minuuttia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin, jäännös pantiin silikageelipylvääseen ja eluoitiin metanoli/metyleenikloridilla (1:199). Pääjakeet edustivat otsikkoyhdisteitä;

N-(9-((dietyyliamino)sulfonyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

(0,073 g, 17 %) ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,06 (t, J = 7 Hz, 6H, etyyli CH_3); 1,27 (s, 9H, t-butyyli); 3,23 (q, J = 7 Hz, 4H, etyyli CH_2); 7,70 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,91 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 8,22 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,35 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 10,22 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 11,31 (br s, 1H, NH); 12,41 (br s, 1H, NH) ja

N-(9-((dietyyliamino)sulfonyyli)-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

(0,074 g, 17 %) ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,05 (t, J = 7 Hz, 6H, etyyli CH_3); 1,24 (s, 9H, t-butyyli); 2,73 - 2,80 (m, 2H, Ar CH_2), 2,91 - 2,99 (m, 2H, Ar CH_2); 3,14 (q, J = 7 Hz, 4H, etyyli CH_2); 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,56 (dd, J = 8, 2Hz, 1H, Ar); 8,98 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 11,32 (br s, 1H, NH); 12,19 (br s, 1H, NH).

B. 3-amino-N,N-dietyyli-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni-9-sulfoniamidi

N-(9-((dietyyliamino)sulfonyyli)-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

(0,074 g, 0,17 mmoolia) liuotettiin seokseen, jossa oli metanolia (2 ml) ja 1 N NaOH (4 ml), ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen 30 minuuttia typen paineessa. Jäähdytetty reaktioseos neutraloitiin laimealla etikkahapolla, sakka kerättiin suodattamalla, pestiin metanolilla ja kuivattiin tyhjössä 95 °C:ssa antamaan vapaa amiini, (0,031 g, 52 %). Sp. > 250 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,05 (t, J = 7 Hz, 6H, etyyli CH_3); 2,53 - 2,62 (m, 2H, Ar CH_2); 2,79 - 2,89 (m, 2H, Ar, CH_2); 3,13 (q, J = 7 Hz,

4H, etyyli CH_2); 6,79 (br s, 2H, NH_2); 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,41 (dd, J = 2,8 Hz, 1H, Ar); 8,93 (s, 1H, Ar); 10,93 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{16}H_{20}N_4O_3S$:lle: C 55,16; H 5,79; N 16,08. Havaittu: C 55,10; H 5,83; N 16,00.

C. Samalla tavalla valmistettiin vastaavasta pivalamidista:

3-amino-N,N-dietyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-sulfoniamidi

(0,045 g, 76 %). Sp. > 250 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,05 (t, J = 7 Hz, 6H, etyyli CH_3); 3,21 (q, J = 7 Hz, 4H, etyyli CH_2); 6,69 (br s, 2H, NH_2); 7,44 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,74 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 8,07 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,13 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 10,14 (s, 1H, Ar); 11,24 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{16}H_{18}N_4O_3S.1/4\ H_2O$:lle: C 54,77; H 5,31; N 15,97. Havaittu: C 54,75; H 5,16; N 15,93.

Esimerkki 24

N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]-kinatsolin-8-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. Dietyyli-N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamaatti

N-(4-aminobentsoyyli)-L-glutamiinihappodietyyliesteriä (3,2 g, 0,01 moolia) (Aldrich) ja 3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-sulfonyylikloridia (0,62 g, 0,002 moolia) sulatettiin 150 °C:ssa kunnes saatiin kirkas sula (n. 10 minuuttia). Raa'an tuotteen liuos metyleenikloridissa kromatografoitiin silikageelillä eluoiden metanoli:metyleenikloridilla (1:4). Jakeet, jotka sisälsivät tuotetta, haihdutettiin ja jäännös uudelleenkiteytettiin etanolista ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan dietyyliesteri (0,48 g, 40,2 % suhteessa sulfonyylikloridiin). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,00 - 1,2

(peittävä t, 6H, $CH_2\underline{CH_3}$); 1,88 - 2,15 (m, 2H, glu CH_2); 2,32 - 2,45 (m, 2H, glu CH_2); 2,45 - 2,60 (m, 2H, $ArCH_2$); 2,72 - 2,86 (m, 2H, $ArCH_2$); 3,92 - 4,12 (peittävä q, 4H, $\underline{CH_2}CH_3$); 4,26 - 4,11 (m, 1H, glu CH); 6,66 - 7,00 (br s, 2H, NH_2); 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H, Ar); 7,52 - 7,63 (m, 2H, Ar); 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 8,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H, gluNH); 8,54 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 10,55 (br s, 1H, SO_2NH); 11,03 (br s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{28}H_{31}N_5O_8S$:lle: C 56,27; H 5,23; N 11,72; S 5,35. Havaittu: C 56,19; H 5,24; N 11,63; S 5,41.

B. N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

Dietyyli-N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamaatti (0,15 g, 7,6 mmoolia) liuotettiin seokseen, jossa oli 2 N NaOH (3 ml) ja etanolia (6 ml) ja liuosta säilytettiin huoneenlämpötilassa 14 tuntia. Etanoli haihdutettiin ja liuoksen pH säädettiin arvoon 2 1 N HCl:llä. Kiinteä aine kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin 60 °C:ssa tyhjössä. Tuote kiteytettiin kerran etanolista antamaan valkoinen kiinteä aine (0,12 g, 85 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,75 - 2,18 (m, 2H, glu CH_2); 2,20 - 2,40 (m, 2H, glu CH_2); 2,54 - 2,64 (m, 2H, $ArCH_2$); 2,70 - 2,89 (m, 2H, $ArCH_2$); 4,23 - 4,40 (m, 1H, glu CH); 6,70 - 7,08 (br s, 2H, NH_2); 7,16 (d, J = 8,64 Hz, 2H, Ar); 7,56 - 7,61 (m, 2H, Ar); 7,72 (d, J = 8,63 Hz, 2H, Ar); 8,42 (d, J = 7,81 Hz, 1H, gluNH); 8,54 (d, J = 8,99 Hz, 1H, Ar); 10,55 (s, 1H, SO_2NH); 10,91 - 11,24 (br s, 1H, N^2H); 11,98 - 12,63 (v br s, 2H, CO_2H); osoittaa veden ja EtOH:n läsnäoloa. Analyysi, laskettu $C_{24}H_{23}N_5O_8S.3/5H_2O1/5EtOH$:lle: C 52,19; H 4,56; N 12,47; S 5,71. Havaittu: C 52,24; H 4,61; N 12,51; S 5,76.

Samanlainen dietyyli-N-(4-(prop-2-ynyyliaminobentsoyyli)-L-glutamaatin (T. R. Jones et al., US-patentti 4 564 616, 1986) ja 3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobent-

so[f]kinatsolin-8-sulfonyylikloridin reaktio ja tämänjälkeinen diesterivälituotteen hydrolysointi antoi N-(4-(((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-yyli)sulfonyyli(prop-2-ynyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihapon (8,3 % suhteessa sulfonyylikloridiin) ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,82 - 2,20 (m, 2H, glu CH_2); 2,30 - 2,38 (m, 2H, glu CH_2l); 2,56 - 2,65 (m, 2H, ArCH_2); 2,83 - 2,87 (m, 2H, ArCH_2); 3,23 (t, J = 2 Hz, 1H, propynyyli-CH); 4,34 - 4,40 (m, 1H, glu CH); 4,53 (d, J = 2 Hz, 2H- propynyyli-CH_2); 7,03 (br s, 2H, NH_2); 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H, Ar); 7,37 (dd, J = 2,5 Hz, 8,6 Hz, 1H, Ar); 7,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar); 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H, Ar); 8,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H, gluNH); 10,94 - 11,56 (v br s, 1H, N^2H); 11,80 - 12,90 (v br s, 1H, CO_2H); osoittaa veden läsnäoloa. Analyysi, laskettu $C_{27}H_{25}N_5O_8S.23/10H_2O$:lle: C 52,22; H 4,80; N 11,28. Havaittu: C 52,30; H 4,61; N 11,14.

Esimerkki 25

N-(4-((3-amino-9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]-kinatsolin-8-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo valmistettiin 3-amino-9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentsokinatsoliinista (6 g) pääosin kuten edellä on kuvattu; tuotteen ja välituotteiden saannot ja analyyttiset tiedot on esitetty seuraavassa.

A. 3-amino-9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-sulfonyylikloridi

(3 g, 36 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 7,59 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,44 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,54 (s, 1H, Ar); 9,75 (s, 1H, Ar); 11,30 (v br s, H_2O + vaihtuvat H:t).

B. Dietyyli-N-(4-((amino-9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamaatti

(0,91 g, 17 %). Sp. > 240 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,08 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,11 (t, J =

7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,72 - 2,12 (m, 2H, glu-CH_2); 2,34 (t, J = 7 Hz, glu-CH_2), 3,97 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,02 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,24 - 4,36 (m, 1H, glu-CH); 6,84 (br s, 2H, NH_2); 7,17 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,39 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,66 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar); 8,26 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,47 (d, J = 7 Hz, 1H, NH), 8,76 (s, 1H, Ar); 9,95 (s, 1H, Ar); 11,01 (s, 1H, NH); 11,39 (s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{28}H_{28}BrN_5O_8S$:lle: 1/2 H_2O C: 49,20; H 4,28; Br 11,69; N 10,25; S 4,69. Havaittu: C 49,19; H 4,23; Br 11,66; N 10,30; S 4,71.

C.N-(4-((3-amino-9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso-[f]kinatsolin-8-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

(0,68 g, 79 %). Sp. = 238 - 242 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,72 - 2,07 (m, 2H, glu-CH_2); 2,25 (t, J = 7 Hz, glu-CH_2); 4,24 - 4,29 (m, 1H, glu-CH); 6,65 (br s, 2H, NH_2); 7,17 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,39 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,67 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,26 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,36 (d, J = 8 Hz, 1H, NH); 8,78 (s, 1H, Ar); 9,95 (s, 1H, Ar); 11,00 (s, 1H, NH); 11,41 (v br s, 1H, NH); 12,30 (v br s, 2H, OH). Analyysi, laskettu $C_{24}H_{20}BrN_5O_8S.7/5$ H_2O:lle: C 44,79; H 3,57; N 10,88. Havaittu: C 44,88; H 3,54; N 10,75.

Esimerkki 26

N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]-kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. Dietyyli-N-(4-(((3-amino-8-bromi-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfonyyli)amino)-bentsoyyli)-L-glutamaatti

3-amino-8-bromi-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni-9-sulfonyylikloridia (2,00 g, 4,50 mmoolia) ja N-(4-aminobentsoyyli)-L-glutamiinihappodietyyliesteriä (7,26 g, 22,5 mmoolia) (Aldrich), pantiin yhdessä koeputkeen ja sulatettiin 175 °C:ssa. Seosta kuumennettiin yksi

tunti 20 minuuttia, jäähdytetty jäännös suspendoitiin metyleenikloridiin ja suodatettiin ei-liuenneen kiinteän aineen poistamiseksi. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kromatografoitiin Waters Prep 500 laitteistolla (silikageelipylväs, eluointi metanoli/metyleenikloridilla (1:24)). Yhdistetyt jakeet, jotka sisälsivät tuotetta, haihdutettiin ja jäännös kuivattiin suurtyhjössä. Kiinteä aine suspendoitiin kiehuvaan etanoliin (900 ml), suspensio jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin antamaan dietyyli-N-(4-(((3-amino-8-bromi-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfonyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaatti (0,794 g, 26 %). Sp. > 250 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri-CH_3); 1,14 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri-CH_3); 1,89 - 2,09 (m, 2H, glu-CH_2); 2,37 (t, J = 7 Hz, 2H, glu-CH_2); 2,48 - 2,59 (m, 2H, Ar CH_2); 2,77 - 2,85 (m, 2H, Ar CH_2); 3,99 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,05 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,29 - 4,40 (m, 1H, glu-CH); 6,84 (br s, 2H, NH_2); 7,14 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,54 (s, 1H, Ar); 7,69 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,48 (d, J = 8 Hz, 1H, NH); 9,37 (s, 1H, Ar); 10,87 (br s, 1H, NH); 11,04 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{33}H_{30}BrN_5O_8S$:lle: 1/4 H_2O C: 49,38; H 4,51; Br 11,73; N 10,20; S 4,71. Havaittu: C 49,33; H 4,40; Br 11,79; N 10,20; S 4,74.

B. Dietyyli-N-(4-(((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfonyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaatti

Dietyyli-N-(4-(((3-amino-8-bromi-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfonyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaatti (0,3 g, 0,44 mmoolia) liuotettiin kiehuvaan etanoliin (250 ml), liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja 10-%:ista palladium/hiiltä (0,20 g) lisättiin. Seosta ravisteltiin vedyn ilmakehässä 35 tuntia. Lisättiin lisää 10-%:ista palladium/hiiltä (0,20 g) reaktioseokseen, jota sitten ravisteltiin vedyn ilmakehässä

15 lisätuntia. Etanolia (750 ml) lisättiin, reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen ja suodatettiin vielä kuumana piimaan läpi. Vettä (33 ml) lisättiin ja liuos neutraloitiin ammoniumhydroksidilla. Liuotin poistettiin tyhjössä, kiinteä aine suspendoitiin veteen ja seos neutraloitiin laimealla ammoniumhydroksidilla ja laimealla etikkahapolla. Saatu kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja ilmakuivattiin. Raa'an tuotteen annettiin kulkea silikageelipylvään läpi, eluoiden metanoli:metyleenikloridilla. Yhdistetyt jakeet, jotka sisälsivät tuotetta, haihdutettiin ja kiinteä jäännös suspendoitiin pieneen määrään metanolia, suodatettiin ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan diesteri (0,095 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 1,14 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 1,85 - 2,15 (m, 2H, glu-CH_2); 2,38 (t, J = 7 Hz, 2H, glu-CH_2); 2,48 - 2,61 (m, 2H, Ar CH_2); 2,75 - 2,87 (m, 2H, Ar CH_2); 4,00 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,06 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,28 - 4,42 (m, 1H, glu-CH); 6,78 (br s, 2H, NH_2); 7,16 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,27 (d, J = 8 Hz; 1H, Ar); 7,46 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,70 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,52 (d, J = 7 Hz, 1H, glu-NH); 9,06 (d, J = 2 Hz; 1H, Ar); 10,66 (br s, 1H, SO_2NH); 11,03 (br s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{28}H_{31}N_5O_8S$:lle: C 56,27; H 5,23; N 11,72. Havaittu: C 56,35; H 5,27; N 11,62.

C. **N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso-[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo**

(0,043 g, 52 %) saatiin hydrolysoimalla edeltävä diesteri (0,088 g, 0,15 mmoolia) natriumhydroksidissa, kuten edellä on kuvattu. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,74 - 2,16 (m, 2H, glu CH_2); 2,29 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,48 - 2,60 (m, 2H, $ArCH_2$); 2,72 - 2,86 (m, 2H, $ArCH_2$); 4,23 - 4,38 (m, 1H, glu CH); 6,78 (br s, 2H, NH_2); 7,16 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,26 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,45 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,70 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar);

8,42 (br d, J = 8 Hz, 1H, glu NH); 9,06 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 10,65 (br s, 1H, SO_2NH); 11,05 (br s, 1H, N^2H); 12,33 (br s, 2H, CO_2H). Analyysi, laskettu $C_{24}H_{23}N_5O_8S \cdot H_2O$:lle: C 51,52; H 4,50; N 12,52. Havaittu: C 51,47; H 4,51; N 12,52.

Esimerkki 27

N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. Metyyli-4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoaatti

Liuokseen, jossa oli N-(9-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidia (1,38 g, 4,5 mmoolia) kuivassa pyridiinissä (10 ml), lisättiin 4-(kloorisulfonyyli)bentsoehappoa (5,0 g, 22,6 mmoolia) huoneenlämpötilassa typen ilmakehässä. Kolmen päivän sekoittamisen jälkeen pyridiini poistettiin alennetussa paineessa jättämään kumimainen ruskea jäännös, joka supendoitiin veteen (30 ml), suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin antamaan4-((N-(1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)-pivalamidi)-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoehappo (1,65 g).

Edeltävä aine liuotettiin vedettömään 5-%:iseen HCl/metanoliin (30 ml) ja kuumennettiin 50 °C:seen sekoittaen typen ilmakehässä 27 tunniksi. Jäähdytettäessä muodostui hieno sakka, joka sitten suodatettiin, pestiin metanolilla ja kuivattiin antamaan metyyli-4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoaatti valkeahkona kiinteänä aineena (0,41 g, 27 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 3,82 (s, 3H, OCH_3); 7,36 (dd, J = 8,8, 2.Hz, 1H, Ar); 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,98 - 8,11 (m, 6H, Ar); 8,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Ar); 9,33 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 11,00 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{20}H_{16}N_4O_5S \cdot 3/5CH_3OH$:lle: C 51,53; H 4,07; Cl 7,38; N 11,67; S 6,68. Havaittu: C 51,28; H 3,80; Cl 7,65; N 11,90; S 6,75.

B.4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoehappo

Liuosta, jossa oli metyyli-4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)-bentsoaattia (0,54 g, 1,2 mmoolia) 0,1 N NaOH:ssa (30 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa typen ilmakehässä 19 tuntia. Tämän ajan jälkeen liuos tehtiin happamaksi (pH 4) 1 N HCl:llä tuotteen saostamiseksi, joka suodatettiin ja kuivattiin antamaan 4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoehappo vaaleanruskeana kiinteänä aineena (0,46 g, 86 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 7,28 (d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,30 (dd, J = 8,3, 2 Hz, 1H, Ar); 7,37 (br s, 2H, NH_2); 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 7,95 - 8,06 (m, 5H, Ar); 9,38 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 10,85 (s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{19}H_{14}N_4O_5 . 4/5\ HCl \cdot {}^{11}/_{10}H_2O$:lle: C 49,68; H 3,73; N 12,20. Havaittu C 49,61; H 3,78; N 12,30.

C.Dietyyli-N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoyyli)-L-glutamaatti

Liuokseen, jossa oli L-glutamiinihappo dietyyliesteriä (0,81 g, 4,0 mmoolia) ja 4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoehappoa (0,43 g, 0,9 mmoolia) kuivassa dimetyyliformamidissa (20 ml), lisättiin 1-hydroksibentsotriatsolimonohydraattia (0,43 g, 3,2 mmoolia) ja disykloheksyylikarbodiimidiä (0,66 g, 3,2 mmoolia). Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa typen ilmakehässä 20 tuntia, minkä jälkeen liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös uudelleenkiteytettiin peräkkäisesti metyleenikloridi:metanolista/9:1 ja metanolista antamaan dietyyli-N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)amino)-sulfonyyli)bentsoyyli)-L-glutamaatti valkoisena kiinteänä aineena (0,215 g, 36 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri-CH_3); 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H, este-

ri-CH_3); 1,89 - 2,13 (m, 2H, glu-CH_2); 2,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H, glu-CH_2); 4,00 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri-CH_2); 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri-CH_2); 6,55 (br s, 2H, NH_2); 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,23 (dd, J = 8,7, 2 Hz, 1H, Ar); 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar); 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H, A); 7,96 (m, 4H, Ar); 8,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H, glu-NH); 9,48 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 10,67 (s, 1H, NH); 11,08 (s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{28}H_{29}N_5O_6S$:lle: C 56,46; H 4,91; N 11,76; S 5,38. Havaittu: C 56,45; H 4,94; N 11,75; S 5,43.

D. **N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo**

Liuosta, jossa oli dietyyli-N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoyyli)-L-glutamaattia (0,175 g, 0,3 mmoolia) 1 N NaOH:ssa (12 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin 50 °C:ssa typen ilmakehässä 24 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuos tehtiin happamaksi (pH 3) väkevällä HCl:llä tuotteen saostamiseksi, joka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin antamaan N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]-kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo valkeahkona kiinteänä aineena (0,18 g, 99 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,81 - 2,13 (m, 2H, glu-CH_2); 2,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H, glu-CH_2); 4,34 (m, 2H, glu-CH); 6,58 (br s, 2H, NH_2); 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,22 (dd, J = 8,6, 2 Hz, 1H, Ar); 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar); 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar); 7,96 (m, 4H, Ar); 8,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H, glu-NH); 9,49 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 10,68 (s, 1H, NH); 11,1 (br s, 1H, NH); 12,3 (br s, 2H, $(CO_2H)_2$). Analyysi, laskettu $C_{24}H_{21}N_5O_6S \cdot 3H_2O$:lle: C 48,56; H 4,58; N 11,80; S 5,40. Havaittu: C 48,38; H 4,30; N 11,69; S 5,34.

Esimerkki 28

N-(4-((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso-[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. Dietyyli-N-(4-((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamaatti

N-(4-aminobentsoyyli)-L-glutamiinihappodietyyliesteriä (6,06 g, 0,0188 moolia) (Aldrich) ja 1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsoliini-9-sulfonyylikloridia (5,84 g, 0,0188 moolia) liuotettiin pyridiiniin (55 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3,5 tuntia. Pyridiini poistettiin tyhjössä, jäännös pestiin vedellä ja vaaleanpunainen kiinteä aine kerättiin suodattamalla. Raaka tuote kuivattiin suurtyhjössä, kromatografoitiin Waters Prep 500 laitteistolla (silikageelipakkaus, eluointi metanoli:metyleenikloridilla (1:4)). Tuote uudelleenkiteytettiin etanolista ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan dietyyliesteri (5,68 g, 51 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,14 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$); 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$); 1,88 - 2,13 (m, 2H, glu CH_2); 2,32 (s, 3H, CH_3); 2,40 (t, J = 8 Hz, 2H, glu CH_2); 2,71 (m, 2H, Ar CH_2); 2,89 (m, 2H, Ar-$\underline{CH_2}$); 4,02 (q, J = 7 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$); 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$); 4,33 - 4,41 (m, 1H, CH); 7,20 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,39 (d, 1H, J = 8 Hz, Ar); 7,62 (dd, J = 8, 2 Hz, Ar); 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,55 (d, J = 8 Hz, 1H, gluNH); 9,21 (d, 2 Hz, 1H, Ar); 10,74 (s, 1H, NH); 12,72 (s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{29}H_{32}N_4O_8S$. 1/10 EtOH:lle: 3/4 H_2O C 57,05; H 5,59; N 9,11; S 5,22. Havaittu: C 57,08; H 5,58; N 9,15; S 5,17.

B. N-(4-((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

Dietyyli-N-(4-((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-

glutamaatti (4,53 g, 7,6 mmoolia) liuotettiin N NaOH:hon (64 ml) ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa neljä tuntia. Liuoksen pH säädettiin arvoon 3,00 1 N HCl:llä, kiinteä aine kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan tuote valkeahkona kiinteänä aineena (3,94 g, 96 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,84 - 1,96 (m, 1H, glu CH); 2,00 - 2,10 (m, 1H, glu CH); 2,32 (s, 3H, CH_3, päällekkäin t:n kanssa, 2H, glu CH_2); 2,71 (m, 2H, Ar CH_2); 2,89 (m, 2H, Ar CH_2); 4,28 - 4,36 (m, 1H, glu CH); 7,20 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,62 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,74 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,44 (d, J = 8 Hz, 1H, gluNH); 9,21 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 10,73 (s, 1H, SO_2NH); 12,36 (br s, 2H, CO_2H); 12,72 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{25}H_{24}N_4O_8S.3/2H_2O$:lle: C 52,91; H 4,79; N 9,87; S 5,65. Havaittu: C 52,98; H 4,78; N 9,87; S 5,58.

Pääosin samanlainen reaktiosarja, käyttäen dietyyli-4-(metyyliamino)bentsoyyliglutamaattia (T.R. Jones et al, GB-patenttihakemus 2 175 903A, 1986) (2,0 g, 6,0 mmoolia) yhdessä sulfonyylikloridin (2,0 g, 6,4 mmoolia) kanssa, antoi vastaavan tuotteen, jossa oli metyylisubstituentti sulfoniamido-typpiatomissa; tuotteen ja välituotteen tiedot on annettu seuraavassa.

Dietyyli-N-(4-(metyyli((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfonyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaatti

(1,47 g, 40 %) Sp. = 168 - 170,5 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,14 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,85 - 2,20 (m, 2H, glu CH_2); 2,30 (s, 3H, C^3-CH_3); 2,42 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,67 - 2,80 (m, 2H, $ArCH_2$); 2,85 - 2,99 (m, 2H, $ArCH_2$); 3,17 (s, 3H, NCH_3); 4,02 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2; 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,32 - 4,48 (m, 1H, glu CH); 7,22 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,28 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,82 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar);

8,73 (d, J = 7 Hz, 1H, gluNH); 9,00 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 12,68 (br s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{30}H_{34}N_4O_8S.1/3-H_2O$:lle: C 58,44; H 5,67; N 9,09; S 5,20. Havaittu C 58,46; H 5,65; H 9,09; S 5,19.

N-(4-(metyyli((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfonyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

(0,89 g, 99 % diesteristä (1,0 g, 1,6 mmol); ^1H-NMR (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ: 1,80 - 2,20 (m, 2H, glu CH_2); 2,31 (s, 3H, C^3-CH_3); 2,34 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,67 - 2,80 (m, 2H, $ArCH_2$); 2,85 - 2,98 (m, 2H, $ArCH_2$); 3,17 (s, 3H, NCH_3); 4,30 - 4,43 (m, 1H, glu CH); 7,22 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,28 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,83 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,62 (d, J = 8 Hz, 1H, glu NH); 9,00 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 12,39 (br s, 2H, CO_2H:t); 12,69 (br s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{26}H_{26}N_4O_8S$. /$20H_2O$:lle: C 56,04; H 4,76; N 10,05; S 5,75. Havaittu: C 56,04; H 4,66; N 10,03; S 5,68.

Esimerkki 29

1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-4'-nitro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-sulfonianilidi

1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-sulfonyylikloridi (0,53 g, 1,7 mmoolia) ja p-nitroaniliini (0,25 g, 1,8 mmoolia) (Eastman) liuotettiin pyridiiniin (5 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 48 tuntia. Pyridiini poistettiin tyhjössä ja jäännös pestiin vedellä. Kuivattu kiinteä aine kromatografoitiin silikageelillä (80 g), eluoiden metanoli-metyleenikloridilla (1:19). Jakeet, jotka sisälsivät tuotetta, haihdutettiin kuiviin, jäännöstä sonikoitiin eetterissä (75 ml) ja suodatettiin. Beesinvärinen kiinteä aine pestiin eetterillä ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan 1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-4'-nitro-1-oksobentso[f]kinatsoliini-9-sulfonianilidi (0,18 g, 26 %). Sp. > 240 °C. ^1H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,32 (s, 3H, CH_3); 2,72 (m, 2H,

Ar CH_2); 2,91 (m, 2H, $ArCH_2$); 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,69 (dd, J = 2,8 Hz, Ar); 8,13 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 9,23 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 11,13 (s, 1H, NH); 12,73 (s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{19}H_{16}N_4O_5S.13/25\ H_2O$:lle: C 54,10; H 4,07; N 13,28; S 7,60. Havaittu: C 54,07; H 3,98; N 13,19; S 7,66.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet saattamalla tarkoituksenmukainen aromaattinen amiini reagoimaan edeltävän bentsokinatsoliini-9-sulfonyylikloridin kanssa;

4'-asetyyli-1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsoliini-9-sulfonianilidi

(0,172 g, 25 %). Sp. > 240 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,32 (s, 3H, CH_3); 2,46 (s, 3H, CH_3); 2,71 (t, J = 8 Hz, 2H, Ar CH_2); 2,90 (t, J = 8 Hz, 2H, Ar CH_2); 7,24 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,65 (dd, J = 8, 2 Hz, Ar); 7,83 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 9,21 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 10,93 (s, 1H, NH); 12,73 (s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{21}H_{19}N_3O_4S.8/25$:lle: EtOH 3/20 H_2O C 60,88; H 5,01; N 9,84; S 7,51. Havaittu: C 60,96; H 4,85; N 9,69; S 7,45.

4'-fluori-1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsoliini-9-sulfonianilidi

(0,07 g, 11 %). Sp. > 260 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,30 (s, 3H, CH_3); 2,65 - 2,73 (m, 2H, Ar CH_2); 2,83 - 2,92 (m, 2H, Ar CH_2); 7,00 - 7,15 (m, 4H, Ar); 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,49 (dd, J = 2,8 Hz, 1H, Ar); 9,08 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 10,25 (s, 1H, NH); 12,68 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{19}H_{16}FN_3O_3S.H_2O$:lle: C 56,57; H 4,50; N 10,42; F 4,71; S 7,95. Havaittu: C 56,17; H 4,12; N 10,26; F 5,00; S 8,13.

4-((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsamidi

(0,084 g, 6 %). Sp. = 190 °C sintrattu. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,32 (s, 3H, CH_3); 2,71 (t, J = 8 Hz, Ar CH_2); 2,89 (t, J = 8 Hz, 2H, Ar CH_2); 7,16 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,22 (br s, 1H, NH); 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,62 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,80 (br s, 1H, NH); 9,19 (d, J = 2H, 1H, Ar); 10,70 (s, 1H, NH); 12,72 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{20}H_{18}N_4O_4S.H_2O$:lle: C 56,07; H 4,70; N 13,08; S 7,48. Havaittu: C 56,11; H 4,75; N 12,99; S 7,43.

Esimerkki 30

N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. **Dietyyli-N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamaatti**

Liuosta, jossa oli dietyyli-N-(4-((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamaattia (0,50 g, 0,84 mmoolia) diglyymissä (10 ml), sekoitettiin 10 %:-isen palladium/-hiilen (0,25 g) (Aldrich) kanssa typen paineessa palautusjäähdyttäen kolme tuntia. Liuos laimennettiin diglyymillä (20 ml), suodatettiin kuumana piimaan läpi ja väkevöitiin suurtyhjössä. Saatu kiinteä aine suspendoitiin kuumaan metanoliin (50 ml), sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, suodatettiin ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan dietyyli-N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamaatti valkoisena kiinteänä aineena (0,25 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,10 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,78 - 2,15 (m, 2H, glu CH_2); 2,35 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 3,98 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,04 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 2,35 - 4,39 (m, 1H, glu CH); 7,21 (d, J =

9 Hz, 2H, Ar); 7,69 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,76 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,91 (dd, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,19 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,29 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,51 (d, J = 7 Hz, 1H, glu NH); 10,44 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 10,88 (br s, 1H, SO_2NH); 12,75 (br s, 1H, N^1H). Massaspektri ($CI-CH_4$): 595 (M+1, 24,1 %). Analyysi, laskettu $C_{29}H_{30}N_4O_8S$:lle: C 58,58; H 5,08; N 9,42; S 5,39. Havaittu: C 58,46; H 5,10; N 9,34; S 5,41.

B. N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

Liuosta, jossa oli dietyyli-N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)-bentsoyyli)-L-glutamaattia (0,22 g, 0,37 mmoolia) etanolissa (3 ml) ja 0,25 N NaOH (12 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa kolme tuntia. Liuos tehtiin hitaasti happamaksi pH-arvoon 3 1 N HCl:llä ja saatu sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)-sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo valkoisena kiinteänä aineena (0,20 g). ^1H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,73 - 2,15 (m, 2H, glu CH_2); 2,27 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,43 (s, 3H, CH_3); 4,22 - 4,36 (m, 1H, glu CH); 7,20 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,69 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,76 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,90 (dd, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 8,18 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,28 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,39 (d, J = 8 Hz, 1H, glu NH); 10,44 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 10,86 (br s, 1H, SO_2NH); 12,32 (br s, 2H, CO_2H:t); 12,75 (br s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{25}H_{22}N_4O_8S.4/5H_2O$):lle C 54,30; H 4,30; N 10,13; S 5,80. Havaittu: C 54,29; H 4,25; N 10,13; S 5,72.

Esimerkki 31

N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. Dietyyli-N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamaatti

Kloorisulfonihappo (15 ml) saatettiin reagoimaan 3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onin (2,6 g, 12,4 mmoolia) kanssa samalla tavalla kuin on on kuvattu analogiselle 3-amino-5,6-dihydroyhdisteelle (esimerkki 20), antamaan 1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-, 8- ja 9-sulfonyylikloridien seos (2,91 g).

Edeltävä sulfonyylikloridien seos lisättiin liuokseen, jossa oli N-(4-aminobentsoyyli)-L-glutamiinihappodietyyliesteriä (3,85 g, 11,9 mmoolia) kuivassa pyridiinissä (30 ml) ja sekoitettiin typen ilmakehässä huoneenlämpötilassa 19 tuntia. Tämän jälkeen liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa jättämään kumimainen jäännös, joka suspendoitiin veteen (100 ml) voimakkaasti sekoittaen ja sonikoitiin, suodatettiin ja kuivattiin. Tuotteiden raaka seos altistettiin kuudelle peräkkäiselle silikageelipylväskromatografiaerotukselle käyttäen metanoli:metyleenikloridia (1:24 - 3:47) antamaan dietyyli-N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamaatti valkeahkona kiinteänä aineena. (0,22 g, 3 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,10 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri-CH_3); 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri-CH_3); 1,80 - 2,15 (m, 2H, glu-CH_2); 2,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H, glu-CH_2); 2,43 (s, 3H, pyr-CH_3); 3,98 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri-CH_2); 4,03 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri-CH_2); 4,32 (m, 1H, glu-CH); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H, Ar); 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ar); 7,83 (t, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 8,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H, glu-NH); 8,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H, Ar); 9,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H, Ar); 10,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 11,15 (br s, 1H, NH); 12,73 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{29}H_{30}N_4O_8S$.-

1/4H_2O:lle: C 58,14; H 5,13; N 9,35; S 5,35. Havaittu: C 58,12; H 5,16; N 9,27; S 5,42.

B. N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

Liuosta, jossa oli dietyyli-N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)sulfoniamido)-bentsoyyli)-L-glutamaattia (0,16 g, 0,3 mmoolia) 0,1 N NaOH:ssa (10 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa typen ilmakehässä 48 tuntia, minkä jälkeen liuos tehtiin happamaksi (pH 3,5) etikkahapolla. Sakka kerättiin, pestiin vedellä ja kuivattiin antamaan N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo valkeahkona kiinteänä aineena (0,12 g, 86 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,72 - 2,08 (m, 2H, glu-CH_2); 2,26 (t, J = Hz, 2H, glu-CH_2); 2,43 (s, 3H, CH_3); 4,18 - 4,35 (m, 1H, glu-CH); 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ar); 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar); 7,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H, Ar); 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 8,32 (m, 2H, glu-NH + Ar); 9,07 (d, J = 9,3 Hz, 1H, Ar); 10,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 12,71 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{25}H_{22}N_4O_8S.7/4H_2O$:lle: C 52,67; H 4,51; N 9,83. Havaittu: C 52,52; H 4,36; N 9,70.

Esimerkki 32

N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. Dietyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)-L-glutamaatti

Kuumaan liuokseen, jossa oli 3,9-dimetyylibentso-[f]kinatsolin-1(2H)-onia (2,0 g, 8,9 mmoolia) bentseenissä (1000 ml) typen paineessa, lisättiin N-bromisukkiini-imidiä (NBS) (2,0 g, 11 mmoolia). Liuosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen yksi tunti ja väkevöitiin sitten tyhjössä antamaan raaka 9-bromimetyyli-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni. Kiinteä aine suspendoitiin dietyyli-N-(4-

amino-2-fluoribentsoyyli)-L-glutamaattiin (T. R. Jones et al., GB-patentti 2 175 903A, 1986) (6,0 g, 18 mmoolia) DMF:ssä (20 ml) ja sekoitettiin typen paineessa 100 °C:ssa 30 minuuttia. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä, N-metyylimorfoliinia (1,0 ml, 9,1 mmoolia) (Aldrich) lisättiin ja liuos väkevöitiin suurtyhjössä. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografisesti eluoiden metyleenikloridi:THF:llä (5:1). Jakeet, jotka sisälsivät tuotetta, väkevöitiin tyhjössä paksuksi tahnaksi, kiinteä aine suspendoitiin pieneen tilavuuteen dietyylieetteriä, suodatettiin typen paineessa ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan dietyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)-L-glutamaatti valkoisena kiinteänä aineena (2,3 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,18 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,87 - 2,13 (m, 2H, glu CH_2); 2,38 (t, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 4,02 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,09 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2, 4,34 - 4,44 (m, 1H, glu CH); 4,57 (d, J = 6 Hz, 2H, C^5-CH_2); 6,39 (dd, J = 15,2 Hz, 1H, Ar); 6,53 (dd, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 7,30 (t, J = 6 Hz, 1H, ArNH); 7,44 (dd, J = 9,9 Hz, 1H, Ar); 7,60 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,61 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,88 (dd, J = 7,5 Hz, 1H, glu NH); 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,85 (s, 1H, Ar); 12,53 (s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4): 563 (M+1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{30}H_{31}FN_4O_6$:lle: C 64,05; H 5,55; N 9,96. Havaittu: C 64,14; H 5,59; N 9,94.

N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)-L-glutamiinihappo

Liuosta, jossa oli dietyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)-L-glutamaattia (2,3 g, 4,1 mmoolia) etanolissa (25 ml) ja 0,2 N NaOH (100 ml), sekoitettiin typen ilmakehässä huoneenlämpötilassa kolme tuntia. Liuoksen pH

säädettiin arvoon 7 1 N HCl:llä ja tilavuus pienennettiin tyhjössä etanolin poistamiseksi. Tuote saostettiin tekemällä liuos happamaksi 1 N HCl:llä pH-arvoon 3 sekoittaen typen paineessa. Suspensiota sekoitettiin 15 minuuttia, suodatettiin typen paineessa, pestiin vedellä, puristettiin lateksivaahtolevyllä ylimäärän vettä poistamiseksi ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)-L-glutamiinihappo valkoisena kiinteänä aineena (2,1 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,82 - 2,12 (m, 2H, glu CH_2); 2,29 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3), 4,32 - 4,42 (m, 1H, glu CH); 4,57 (d, J = 6 Hz, 2H, C^9-CH_2); 6,39 (dd, J = 15,2 Hz, 1H, Ar); 6,53 (dd, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 7,30 (t, J = 6 Hz, 1H, ArNH); 7,47 (dd, J = 9,9 Hz, 1H, Ar); 7,59 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,61 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,73 (t, J = 7 Hz, 1H, glu NH); 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,85 (s, 1H, Ar); 12,42 (br s, 2H, CO_2H:t); 12,53 (s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{26}H_{23}FN_4O_6$.3/2 H_2O.1/3 NaCl:lle: C 56,49; H 4,74; N 10,14; Cl 2,12; Na 1,37. Havaittu: C 56,48; H 4,64; N 10,20; Cl 2,01; Na 1,30.

Pääosin samanlaisella reaktioiden sarjalla 4-aminobentsoyyli-L-glutamaatti (2,8 g, 8,7 mmoolia) ja dietyyli-4-metyyliamino(bentsoyyli)-L-glutamaatti (1,4 g, 4,2 mmoolia) antoivat, kytkeytyessään 3,9-dimetyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onin (0,5 g, 2,2 mmoolia) kanssa bromimetyylijohdannaisen kautta:

i)N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihapon ja

ii) N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]-kinatsolin-9-yyli)metyyli)metyyliamino)bentsoyyli-L-glutamiinihapon;

joiden yhdisteiden ja niiden diesterivälituotteiden tiedot on annettu seuraavassa.

i) A. Dietyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaatti

(0,57 g, 47 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,87 - 2,13 (m, 2H, glu CH_2); 2,39 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 4,03 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,07 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,31 - 4,41 (m, 1H, glu CH); 4,57 (d, J = 6 Hz, 2H, C^9-CH_2); 6,64 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,02 (t, J = 6 Hz, 1H, ArNH); 7,57 - 7,67 (m, 4H, Ar); 8,00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,21 (peittävä d, J = 8 Hz, 2H, Ar, glu NH); 9,85 (s, 1H, Ar); 12,53 (s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4): 545 (M+1, 94,8 %), 342 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{30}H_{32}N_4O_6$.-1/10H_2O:lle: C 65,95; H 5,94; N 10,25. Havaittu: C 65,99; H 5,94; N 10,21.

i) B. N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

(0,48 g, 93 % diesteristä (0,56 g, 1,02 mmol). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,82 - 2,12 (M, 2H, glu CH_2); 2,31 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,43 (s, 3H, CH_3); 4,28 - 4,38 (m, 1H, glu CH); 4,57 (d, J = 6 Hz, 2H, C^9-CH_2); 6,64 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,00 (t, J = 6 Hz, 1H, ArNH); 7,59 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,63 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,63 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,09 (d, J = 8 Hz, 1H, glu NH); 8,21 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,85 (s, 1H, Ar); 12,33 (br s, 2H, CO_2H:t); 12,53 (s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{26}H_{24}N_4O_6.H_2O$:lle: C 61,65; H 5,17; N 11,06. Havaittu: C 61,51; H 5,01; N 11,05.

ii) A. Dietyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)metyyliamino)bentsoyyli)-L-glutamaatti

(0,66 g, 53 %. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H, este-

ri CH_3); 1,88 - 2,13 (m, 2H, glu CH_2); 2,40 (t, J = 8 Hz, 2H, glu CH_2); 2,42 (s, 3H, C^3-CH_3); 3,19 (s, 3H, NCH_3); 4,03 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,33 - 4,43 (m, 1H, glu CH); 4,91 (s, 2H, C^9-CH_2); 6,81 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,44 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,58 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,72 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,98 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,20 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,29 (d, J = 7 Hz, 1H, glu NH); 9,76 (s, 1H, Ar); 12,48 (s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4): 559 (M+1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{31}H_{34}N_4O_6$:lle: C 66,65; H 6,13; N 10,03. Havaittu: C 66,46; H 6,18; N 9,98.

ii) B. N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)metyyliamino)bentsoyyli-L-glutamiinihappo

(0,58 g, 94 % diesteristä (0,65 g, 1,2 mmol)). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,83 - 2,14 (m, 2H, glu CH_2); 2,32 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,42 (s, 3H, C^3-CH_3); 3,18 (s, 3H, NCH_3); 4,30 - 4,42 (m, 1H, glu CH); 4,91 (s, 2H, C^9-CH_2); 6,81 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,44 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,58 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,98 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,18 (d, J = 8 Hz, 1H, gluNH); 8,19 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,76 (s, 1H, Ar); 12,32 br s, 2H, CO_2H:t); 12,50 (br s, 2H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{27}H_{26}N_4O_6 \cdot 7/5H_2O$:lle: C 61,45; H 5,50; N 10,62. Havaittu: C 61,46; H 5,45; N 10,59.

Esimerkki 33

(S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]-kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-1-okso-2-isoindolinyyli)-glutaarihappo

A.Dietyyli-(S)-2-(4-(nitroftaali-imido)glutaraatti

Di-isopropyylietyyliamiinia (24 ml, 0,138 moolia) (Aldrich) lisättiin suspensioon, jossa oli 4-nitroftaalihappoanhydridiä (25 g, 0,13 moolia) (Tokyo Kasei) ja L-glutamiinihappodietyyliesterihydrokloridia (35 g, 0,146 moolia) (Aldrich) tolueenissa (130 ml). Reaktioseosta se-

koitettiin palautusjäähdyttäen käyttäen Dean-Stark vesilukkoa 2,5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuos laimennettiin dietyylieetterillä (300 ml), pestiin vedellä (75 ml), kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (50 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä 70 °C:ssa antamaan dietyyli-(S)-2-(4-nitroftaali-imido)glutaraatti öljynä, joka kiinteytyi valkoiseksi kiinteäksi aineeksi seistessään (35,8 g). Sp. = 65,5 - 66,5 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,14 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 2,2 - 2,5 (m, 4H, glu CH_2CH_2); 3,96 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,08 - 4,19 (m, 2H, esteri CH_2); 4,97 - 5,04 (m, 1H, glu CH); 8,19 (dd, J = 8,05 Hz, 1H, Ar); 8,56 (dd, J = 2,0.5 Hz, 1H, Ar); 8,68 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar). Massaspektri (CI-CH_4): 379 (M+1, 28,8 %), 333 (71,6 %), 305 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{17}H_{18}N_2O_8$:lle: C 53,97; H 4,80; N 7,40. Havaittu: C 53,89; H 4,82; N 7,42.

B. Dietyyli-(S)-2-(4-aminoftaali-imido)glutaraatti

Suspensiota, jossa oli dietyyli-(S)-2-(4-nitroftaali-imido)glutaraattia (35,6 g, 94,1 mmoolia) ja 10-%:ista palladium/hiiltä (0,5 g) (Aldrich) etanolissa (200 ml), ravisteltiin vedyn ilmakehässä (40 - 50 psi) 26 tuntia. Liuos suodatettiin piimaan läpi ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (250 g) eluoiden dietyylieetteri:heksaanilla (4:1) antamaan dietyyli-(S)-2-(4-aminoftaali-imido)glutaraatti paksuna keltaisena öljynä (29,1 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,10 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 2,17 - 2,39 (m, 4H, glu CH_2CH_2); 3,87 - 3,98 (m, 2H, esteri CH_2); 4,05 - 4,18 (m, 2H, esteri CH_2); 4,75 - 4,82 (m, 1H, glu CH); 6,57 (br s, 2H, NH_2); 6,82 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 6,93 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 7,51 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar). Massaspektri (CI-CH_4) 349 (M+1, 40,8 %), 303 (60,1 %), 275 (100 %). Analyysi, laskettu

$C_{17}H_{20}N_2O_6$:lle: C 58,62; H 5,79; N 8,04. Havaittu: C 58,62; H 5,80; N 8,00.

C. Dietyyli-(S)-2-(5-amino-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaraatti

Liuosta, jossa oli dietyyli-(S)-2-(4-aminoftaaliimido)glutaraattia (10,5 g, 30,2 mmoolia) etanolissa (150 ml), jäähdytettiin asetonitriili/CO_2-hauteessa. Väkevää HCl (25 ml) lisättiin, mitä seurasi 30 mesh-rakeista sinkkiä (10,5 g, 0,161 moolia) (Fisher), kun sisäinen lämpötila oli laskenut -40 °C:seen. Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tuntia tässä lämpötilassa ja vielä yksi tunti -10 °C:ssa. Ylimäärä sinkkiä suodatettiin liuoksesta, 10-%:ista palladium/hiiltä (1,0 g) lisättiin ja liuosta ravisteltiin vetypaineessa (30 - 50 psi) yön yli. Katalyytti poistetiin suodattamalla piimaan läpi ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös tehtiin emäksiseksi lisäämällä kyllästettyä $NaHCO_3$-liuosta (n. 300 ml), uutettiin dietyylieetterillä (3 x 100 ml) ja eetteriuutteet kuivattiin (K_2CO_3) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös absorboitiin silikageeliin (15 g) ja puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (400 g) eluoiden etyyliasetaatti:metyleenikloridilla (1:4) antamaan dietyyli-(S)-2-(5-amino-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaraatti paksuna öljynä (4,14 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H, 3H, esteri CH_3); 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,98 - 2,33 (m, 4H, glu CH_2CH_2); 3,92 - 4,03 (m, 2H, esteri CH_2); 4,11 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,26 (hyvin voimakkaasti kytkeytynyt AB-pari, 2H, $ArCH_2N$); 4,77 - 4,84 (m, 1H, glu CH); 5,83 (br s, 2H, NH_2); 6,58 - 6,65 (m, 2H, Ar); 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar). Massaspektri (CI-CH_4): 335 (M+1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{17}H_{22}N_2O_5$:lle: C 61,07; H 6,63; N 8,38. Havaittu: C 60,93; H 6,71; H 8,30.

D. 9-bromimetyyli-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1-(2H)-oni

Kuumaan liuokseen, jossa oli 3,9-dimetyylibentso-[f]kinatsolin-1(2H)-onia (4,00 g, 17,9 mmoolia) bentseenissä (2 000 ml) typen paineessa, lisättiin N-bromisukkiini-imidiä (4,00 g, 22,5 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin juuri palautusjäähdytyslämpötilan alapuolella 30 minuuttia, sitten varovasti palautusjäähdyttäen 30 minuuttia. Saadun suspension annettiin jäähtyä kaksi tuntia, kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin 70 °C:ssa alennetussa paineessa antamaan 9-bromimetyyli-3-metyylibentso-[f]kinatsolin-1(2H)-oni (4,32 g, 83 %:n puhtaus NMR:llä). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,45 (s, 3H, CH_3); 4,96 (s, 2H, CH_2); 7,65 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,70 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 8,05 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,16 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,89 (s, 1H, Ar); 12,7 (br s, 1H, NH).

E. Dietyyli-(S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaraatti

Liuosta, jossa oli raakaa 9-bromimetyyli-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (4,32 g), (S)-dietyyli-2-(5-amino-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaraattia (4,0 g, 12 mmoolia) ja $NaHCO_3$ (2,0 g, 24 mmoolia) DMF:ssä (30 ml), sekoitettiin typen paineessa 105 °C:ssa 1,5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin etikkahappoa (1 ml, 17 mmoolia) ja reaktioseos siirrettiin suureen pyörökolviin, jossa oli etanolia, ja väkevöitiin tyhjössä silikageelille (30 g). Absorboitunut aine puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden metanoli:metyleenikloridilla (1:24) ja sitten kiinteä aine saostettiin metyleenikloridista (n. 20 ml) etyyliasetaatilla (n. 45 ml) ja metanolilla (n. 5 ml). Valkoinen kiinteä aine suodatettiin typen paineessa ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan dietyyli-(S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-1-okso-2-isoindolinyyli)gluta-

raatti (3,27 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz, δ: 1,10 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,93 - 2,33 (m, 4H, glu CH_2CH_2); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 3,87 - 4,03 (m, 2H, esteri CH_2); 4,09 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,25 (hyvin voimakkaasti kytkeytynyt AB-pari, 2H, glu NCH_2Ar); 4,58 (d, J = 6 Hz, 2H, C^9-CH_2N); 4,74 - 4,83 (m, 1H, glu CH); 6,71 (br d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 6,74 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,20 (t, J = 6 Hz, 1H, ArNH); 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H Ar); 7,59 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,63 (dd, J = 8,2 HZ, 1H, Ar); 8,00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,87 (s, 1H, Ar); 12,54 (s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4) 557 (M+1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{31}H_{32}N_4O_6$:lle: C 66,89; H 5,79; N 10,07. Havaittu: C 66,80; H 5,82; N 10,10.

F. (S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso-[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaarihappo

Liuosta, jossa oli dietyyli-(S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaraattia (3,20 g, 5,75 mmoolia) 0,2 N NaOH:ssa (140 ml), sekoitettiin typen paineessa kolme tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten liuoksen pH säädettiin hitaasti arvoon 3 1 N HCl:llä ja saadun suspension annettiin sekoittua hetki. Valkoinen kiinteä aine suodatettiin typen paineessa, pestiin vedellä ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan (S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaarihappo (2,85 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6/D_2O, 300 MHz) δ: 1,86 - 2,34 (m, 4H, glu CH_2CH_2); 2,44 (s, 3H, CH_3); 4,25 (hyvin voimakkaasti kytkeytynyt AB-pari, 2H, glu NCH_2Ar); 4,58 (s, 2H, C^9-CH_2); 4,67 - 4,75 (m, 1H, glu CH); 6,69 - 6,77 (m, 2H, Ar); 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,59 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,64 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,85 (s, 1H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{27}H_{24}N_4O_6\cdot$-

1.6H_2O:lle: C 61,27; H 5,18; N 10,58. Havaittu C 61,29; H 5,18; N 10,57.

Samanlaisilla reaktioiden sarjoilla valmistettiin edeltävän yhdisteen N-metyylijohdannainen kondensoimalla bromimetyylibentsokinatsoliini dietyyli-(S)-2-(5-(metyyliamino)-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaraatilla. Jälkimmäisen valmistus ja fysikaaliset tiedot lopullisesta bentsokinatsoliinituotteesta ja diesterivälituotteesta on annettu seuraavassa.

Dietyyli-(S)-2-(5-(metyyliamino)-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaraatti

Liuokseen, jossa oli dietyyli-(S)-2-(5-amino-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaraattia (3,1 g, 9,3 mmoolia), 37-%:ista vesipitoista formaldehydiä (0,81 g, 10 mmoolia) ja etikkahappoa (0,5 ml) etanolissa (30 ml), lisättiin natriumsyaaniboorihydridiä (0,63 g, 10 mmoolia). Reaktio seoksen 45 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin lisää etikkahappoa (0,5 ml) ja natriumboorihydridiä (0,32 g, 5 mmoolia) ja 15 minuutin kuluttua lisättiin lisää 37-%:ista vesipitoista formaldehydiä (0,30 g, 3,7 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti, vettä (1 ml) lisättiin ja sitten seos väkevöitiin tyhjössä.

Puhdistaminen kromatografisesti silikageelillä, eluoiden etyyliasetaatti:metyleenikloridilla (1:6) antoi dietyyli-(S)-2-(5-(metyyliamino)-1-okso-2-isoindolinyyli)-glutaraatin (1,8 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,95 - 2,35 (m, 4H, glu CH_2:t); 2,74 (d, J = 5 Hz, 3H, NCH_3); 3,90 - 4,03 (m, 2H, esteri CH_2); 4,11 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,30 (hyvin voimakkaasti kytkeytynyt AB-pari, 2H, $ArCH_2$); 4,77 - 4,84 (m, 1H, glu CH); 6,43 (br q, J = 5 Hz, 1H, NH); 6,58 - 6,64 (m, 2H, Ar); 7,38 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{18}H_{24}N_2O_5 \cdot 3/10$ H_2O:lle: C 61,11; H 7,01; N 7,92. Havaittu: C 61,09; H 7,03; N 7,94.

Dietyyli-(S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-okso-bentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)metyyliamino)-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaraatti

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,10 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,97 - 2,35 (m, 4H, glu CH_2:t); 2,42 (s, 3H, C^3-CH_3); 3,23 (s, 3H, NCH_3); 3,89 - 4,02 (m, 2H, esteri CH_2); 4,10 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,30 (hyvin voimakkaasti kytkeytynyt AB-pari, 2H, glu NCH_2 Ar); 4,77 - 4,84 (m, 1H, glu CH); 4,94 (s, 2H, C^9-CH_2); 6,84 - 6,12 (m, 2H, Ar); 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 7,58 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,20 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,77 (s, 1H, Ar); 12,49 (s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{32}H_{34}N_4O_6 \cdot 1/4\ H_2O$:lle: C 66,83; H 6,05; N 9,74. Havaittu: C 66,81; H 5,97; N 9,74.

(S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]-kinatsolin-9-yyli)metyyli)metyyliamino)-1-okso-2-isoindo-linyyli)glutaarihappo

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ: 1,88 - 2,35 (m, 4H, glu CH_2:t); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 3,22 (s, 3H, NCH_3); 4,31 (s, 2H, glu NCH_2 Ar); 4,67 - 4,76 (m, 1H, gluCH); 4,93 (s, 2H, C^9-CH_2); 6,87 (dd, J = 8,5, 2Hz, 1H, Ar); 6,91 (s, 1H, Ar); 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 7,46 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,58 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,20 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,76 (s, 1H, Ar); 11,8 - 13,0 (br, s, 2H, CO_2H:t); 12,52 (br s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{28}H_{26}N_4O_6 \cdot 2H_2O$:lle: C 61,08; H 5,49; N 10,18. Havaittu: C 61,14; H 5,22; N 10,18.

Esimerkki 34

(S)-2-(2,3-dihydro-6-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-3-okso-1,2-bentsisotiatsol-2-yyli)glutaarihappo

A. 2,2'-ditiobis(4-nitrobentsoehappo) (Lainattu julkaisusta Organic Syntheses Coll. Vol. 2, s. 580).

Suspensiota, jossa oli 4-nitroantraniliinihappoa (32,7 g, 180 mmoolia) (Aldrich) vedessä (100 ml) ja väkevää HCl (35 ml), sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja jäähdytettiin sitten jäähauteessa. Liuos, jossa oli natriumnitriittiä (12,4 g, 180 mmoolia) vedessä (25 ml), lisättiin pieninä osina suspension pinnan alle pipetin kautta. Murskattuja jäitä lisättiin lisäyksen aikana niin, että sisäinen lämpötila pysyi alle 5 °C. Sitten reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti 0 °C:ssa.

Yhden litran pullossa liuotettiin rikkiä (6,4 g, 0,20 moolia) ja $Na_2S.9H_2O$ (48 g, 0,20 moolia) kuumaan veteen (100 ml). Liuos, jossa oli NaOH (7,2 g, 0,18 moolia) vedessä (40 ml), lisättiin ja saatua liuosta jäähdytettiin jäähauteessa. Sitten lisättiin diatsoniumsuolaliuos annoksittain (15 - 25 ml) samalla kun lisättiin murskattuja jäitä niin, että sisäinen lämpötila pysyi alle 5 °C. Reaktioseosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa, suodatettiin ja suodoksen pH säädettiin neutraaliksi etikkahapolla. Liuosta käsiteltiin aktiivihiilellä (5 g), suodatettiin, pH säädettiin arvoon 2,5 - 3,0 väkevällä HCl:llä ja saatu sakka suodatettiin ja pestiin vedellä. Kiinteä aine liuotettiin miltei kokonaan kuumaan etanoliin (200 ml), käsiteltiin aktiivihiilellä (5 g), suodatettiin, väkevöitiin tyhjössä, suspendoitiin sitten uudestaan metanoliin (n. 80 ml), suodatettiin ja kuivattiin alennetussa paineessa 110 °C:ssa antamaan raaka 2,2'-ditiobis(4-nitrobentsoehappo) (9,9 g). Analyyttinen näyte valmistettiin uudelleenkiteyttämällä metanolista ja kuivattiin alennetussa paineessa 120 °C:ssa. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 8,15 (dd, J = 9,2 Hz 1H, Ar), 8,27 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 8,39 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{14}H_8N_2O_8S_2$:lle: C 42,43; H 2,03; N 7,07; S 16,18. Havaittu: C 42,48; H 2,04; N 7,12; S 16,25.

B. Dietyyli-(S)-2-(2,3-dihydro-6-nitro-3-okso-1,2-bentsisotiatsol-2-yyli)glutaraatti

Liuosta, jossa oli raakaa 2,2'-ditiobis(4-nitrobentsoehappoa) (8,35 g, n. 21 mmoolia) $SOCl_2$:ssa (50 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Jäljellejäänyt kiinteä aine suspendoitiin metyleenikloridiin (50 ml) ja Cl_2 (3,3 g, 47 mmoolia) kaasua kuplitettiin liuokseen ja sitä sekoitettiin 1,5 tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten typpikaasua kuplitettiin liuokseen kunnes kostutettu tärkkelys-jodipaperi osoitti, ettei Cl_2 enää esiintynyt. Sitten lisättiin L-glutamiinihappodietyyliesterihydrokloridia (6,5 g, 27 mmoolia) (Aldrich), mitä seurasi di-isopropyylietyyliamiinin (n. 10 ml, n. 57 mmoolia) (Aldrich) tipoittainen lisäys ja reaktioseosta sekoitettiin typen paineessa 45 minuuttia. Lisää di-isopropyylietyyliamiinia lisättiin tipoittain kunnes valkoisten amiinihydrokloridihöyryjen esiintyminen liuoksen yläpuolella päättyi. 30 lisäminuutin sekoittamisen jälkeen reaktioseos väkevöitiin tyhjössä silikageelillä (40 g); kromatografia silikageelillä (200 g), eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:2) antoi dietyyli-(S)-2-(2,3-dihydro-6-nitro-3-okso-1,2-bentsoisotiatsol-2-yyli)glutaraatin (4,0 g) öljynä. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,14 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,18 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 2,12 - 2,46 (m, 4H, glu CH_2CH_2); 4,01 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,17 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 5,22 - 5,29 (m, 1H, glu CH); 8,11 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,21 (dd, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 9,03 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{16}H_{18}N_2O_7S$:lle: C 50,26; H 4,74; N 7,33; S 8,38. Havaitu: C 50,35; H 4,76; N 7,33; S 8,28.

C. Dietyyli-(S)-2-(6-amino-2,3-dihydro-3-okso-1,2-bentsisotiatsol-2-yyli)glutaraatti

Liuosta, jossa oli dietyyli-(S)-2-(2,3-dihydro-6-nitro-3-okso-1,2-bentsisotiatsol-2-yyli)glutaraattia (4,0 g, 10 mmoolia) ja suspendoitua rautaa (1,0 g,

18 mmoolia) etikkahapossa (100 ml), sekoitettiin typen paineessa yksi tunti 55 °C:ssa. Lisää rautaa (3 x 0,25 g, 13 mmoolia) lisättiin 1, 1,25 ja 1,75 tunnin välein. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia viimeisen lisäyksen jälkeen, suodatettiin, väkevöitiin tyhjössä ja jäännös absorboitiin silikageeliin (20 g) metyleenikloridiliuoksesta. Puhdistaminen kromatografisesti silikageelillä (150 g) eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:1 → 2:1) antoi dietyyli-(S)-2-(6-amino-2,3-dihydro-3-okso-1,2-bentsisotiatsol-2-yyli)glutaraatin (3,3 g) öljynä. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,95 - 2,38 (m, 4H, glu CH_2CH_2); 4,02 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,13 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 5,08 - 5,15 (m, 1H, glu CH); 6,09 (br s, 2H, NH_2); 6,62 (dd, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 6,84 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 7,50 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar). Massaspektri (CI-CH_4): 353 (M+1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{16}H_{20}N_2O_5S$:lle: C 54,53; H 5,72; N 7,95; S 9,10. Havaittu: C 54,34; H 5,73; N 7,87; S 9,00.

D. Dietyyli-(S)-2-(2,3-dihydro-6-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-okso-bentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-3-okso-1,2-bentsisotiatsol-2-yyli)glutaraatti

(0,34 g) valmistettiin kondensoimalla edeltävä esteri (3,2 g, 9,1 mmoolia) 9-bromimetyyli-3-metyylibentso-[f]kinatsolin-1(2H)-onilla (2,3 g) pääosin kuten edeltävässä esimerkissä on kuvattu. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 3000 MHz) δ: 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,14 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,93 - 2,34 (m, 4H, glu CH_2CH_2); 2,42 (s, 3H, C^3-CH_3); 4,00 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,11 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,59 (d, J = 6 Hz, 2H, C^9-CH_2); 5,06 - 5,14 (m, 1H, glu CH); 6,79 (dd, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 6,92 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 7,44 (t, J = 6 Hz, 1H, ArNH); 7,53 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,59 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,63 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,86 (s, 1H, Ar); 2,54

(s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4) 575 (M+1, 36,5 %). Analyysi, laskettu $C_{30}H_{30}N_4O_6S$:lle: C 62,70; H 5,26; N 9,75; S 5,58. Havaittu: C 62,62; H 5,28; H 9,73; S 5,48.

E.(S)-2-(2,3-dihydro-6-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-3-okso-1,2-bentsisotiatsol-2-yyli)glutaarihappo saatiin edeltävän diesterin hydrolyysillä pääosin kuten edeltävässä esimerkissä on kuvattu.

^1H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,88 - 2,38 (m, 4H, glu CH_2CH_2); 2,43 (s, 3H, CH_3); 4,60 (br d, J = 5 Hz, 2H, C^9-CH_2); 4,98 - 5,08 (m, 1H, glu CH); 6,78 (dd, J = 9,2 Hz, 1H, Ar); 6,92 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar); 7,41 (br t, J = 6 Hz, 1H, ArNH); 7,53 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,59 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,63 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 8,02 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,86 (s, 1H, Ar); 11,8 - 13,3 (3H, CO_2H:t ja N^2H). Analyysi, laskettu $C_{26}H_{22}N_4O_6S \cdot 2H_2O$:lle: C 56,31; H 4,73; N 10,10. Havaittu: C 56,28; H 4,65; N 10,13.

N-(4(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihapon (esimerkki 32) analogit valmistettiin usein liittämällä tarkoituksenmukaisesti suojattu p-aminobentsoyyliglutamaattianalogi 9-bromimetyyli-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onin kanssa, mitä seurasi glutamaattidiestereiden hydrolyysi.

Edeltävien yhdisteiden analogi, jossa p-aminobentsoehapporyhmän bentseenirengas oli korvattu tiofeenirenkaalla, valmistettiin kondensoimalla dietyyli-5-amino-2-tenoyyli-L-glutamaatti (L. R. Hughes, GB-patentti 2 188 319A) tarpeellisella 9-bromimetyylibentsokinatsoliinilla pääosin kuten edellä on kuvattu.

Dietyyli-N-((5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-tienyyli)karbonyyli)-L-glutamaatti

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H esteri CH_3); 1,82 - 2,10 (m, 2H, glu CH_2); 2,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H, glu CH_2); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 4,03 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,26 - 4,36 (m, 1H, glu CH); 4,51 (d, J = 5,5 Hz, 2H, C^9-CH_2); 5,90 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar); 7,46 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar); 7,60 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,63 (dd, J = 8, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H, ArNH); 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H, glu NH); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,84 (s, 1H, Ar); 2,55 (s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4): 551 (M+1, 90,3 %), 329 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{28}H_{30}N_4O_6S\cdot$-4/3 H_2O:lle: C 58,53; H 5,73; N 9,75; s 5,58. Havaittu: C 58,48 H 5,61; N 9,71; s 5,65.

N-((5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino-2-tienyyli)kabonyyli)-L-glutamiinihappo

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,77 - 2,08 (m, 2H, glu CH_2); 2,30 (t, J = 7,5 Hz, glu CH_2); 2,43 (s, 3H, CH_3); 4,22 - 4,32 (m, 1H, glu CH); 4,51 (d, J = 5,5 Hz, 2H, C^9-CH_2); 5,89 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar); 7,46 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar); 7,58 - 7,70 (m, 3H, 2 Ar & ArNH); 8,01 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H, glu NH); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,84 (s, 1H, Ar); 12,34 (br s, 2H, CO_2H:t); 12,55 (s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{24}H_{22}N_4O_6S$.4/3 H_2O:lle: C 55,60; H 4,79; N 10,81; s 6,18. Havaittu: C 55,60; H 4,69; N 10,73; s 6,16.

Analogi, jossa glutamaattiryhmän NH korvattiin metyleeniryhmällä, valmistettiin myös samanlaisella reaktioiden sarjalla. Tarvittavan sivuketjuryhmän valmistus ja lopputuotteiden analyyttiset tiedot on annettu seuraavassa.

(RS)-2-(2-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso-[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-2-oksoetyyli)-glutaarihappo

A. Dietyyli-2-etoksikarbonyyli-2-(2-(4-nitrofenyyli)-2-oksoetyyli)glutaraatti

Liuokseen, jossa oli dietyyli-2-etoksikarbonyyli-glutaraattia (11 g, 42 mmoolia) dietyylieetteri:dimetyyliformamidissa (1:1, 90 ml) 0 °C:ssa, lisättiin NaOMe (2,16 g, 40 mmoolia). Seoksen 15 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin liuos, jossa oli 2-bromi-4'-nitroasetofenonia dietyylieetteri:dimetyyliformamidissa (1:1, 30 ml) tipoittain viiden minuutin aikana. Reaktioseos poistettiin jäähauteesta, sekoitettiin 30 minuuttia, laimennettiin vedellä (200 ml) ja uutettiin dietyylieetterillä (2 x 75 ml). Orgaaninen liuos pestiin 10-%:isella LiCl-liuoksella (40 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä. Puhdistaminen toistuvalla kromatografialla silikageelillä eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:4) ja etyyliasetaatti:metyleenikloridi:heksaanilla (1:1:8) antoi dietyyli-2-etoksikarbonyyli-2-(2-(4-nitrofenyyli)-2-oksoetyyli)glutaraatin (2,8 g) öljynä ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,12 (t, J = 7 Hz, 6H, CH_3, s); 1,13 (t, J = 7 Hz, 3H CH_3); 2,18 - 2,42 (m, 4H, CH_2CH_2); 3,75 (s, 2H, $COCH_2$); 3,99 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,11 (q, J = 7 Hz, 4H, esteri CH_2:t); 8,20 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,33 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{20}H_{25}NO_9$:lle: C 56,73; H 5,95; N 31. Havaittu: C 56,66; H 5,83; N 3,36.

B. Dietyyli-(RS)-2-(2-(4-nitrofenyyli)-2-oksoetyyli)glutaraatti

Liuosta, jossa oli dietyyli-2-etoksikarbonyyli-2-(2-(4-nitrofenyyli)-2-oksoetyyli)glutaraattia (2,5 g, 5,9 mmoolia) etanoli:1 N NaOH:ssa (2:1, 105 ml), sekoitettiin 20 tuntia huoneenlämpötilassa ja tehtiin sitten happamaksi pH-arvoon 1,5 väkevällä HCl:llä ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin diglyymiin (50 ml) ja liuosta sekoi-

tettiin palautusjäähdyttäen 20 minuuttia ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Sitten jäännös liuotettiin etanoliin (50 ml). HCl kaasua kuplitetiin liuokseen 30 sekuntia ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa viikonlopun yli ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Tuote otettiin talteen dietyylieetteriin (100 ml), pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (35 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä. Puhdistaminen kromatografisesti silikageelillä, eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:4) antoi dietyyli-(RS)-2-(2-(4-nitrofenyyli)-2-oksoetyyli)-glutaraatin (1,49 g) öljynä ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,13 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 1,74 - 1,93 (m, 2H, CH_2); 2,35 - 2,45 (m, 2H, CH_2CO_2); 2,82 - 3,00 (m, 1H, CH); 3,24 - 3,67 (m, 2H, $COCH_2$); 4,03 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,04 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 8,20 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,33 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{17}H_{21}NO_7 \cdot 1/4H_2O$:lle: C 57,38; H 6,09; N 3,94. Havaittu: C 57,35; H 6,11; N 3,89.

C. Dietyyli-(RS)-2-(2-(4-aminofenyyli)-2-oksoetyyli)glutaraatti

Liuosta, jossa oli dietyyli-(RS)-2-(2-(4-nitrofenyyli)-2-oksoetyyli)glutaraattia (1,48 g, 4,2 mmoolia) ja 10-%:ista palladium/hiiltä (0,23 g) etanolissa (100 ml), ravisteltiin vetypaineessa (30 - 35 psi) 40 minuuttia. Katalyytti suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Puhdistaminen kromatografisesti silikageelillä eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:1) antoi dietyyli-(RS)-2-(2-(4-aminofenyyli)-2-oksoetyyli)glutaraatin (1,07 g) öljynä, joka jähmettyi seistessään. Sp. 58 - 61 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,13 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 1,67 - 1,87 (m, 2H, CH_2); 2,28 - 2,40 (m, 2H, CH_2CO_2); 2,72 - 2,88 (m, 1H, CH); 2,99 (ABX, selvä J_{AB} = 17,5 Hz, J_{AX} = 4,5 Hz, 1H, COCH-H); 3,19 (ABX, selvä J_{AB} = 17,5 Hz, J_{BX} = 9,5 Hz, 1H, COCH-H); 4,00 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,03 (q, J = 7 Hz, 2H, este-

ri CH_2); 6,04 (br s, 2H, NH_2); 6,53 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,66 (d, J = 9 Hz, 2H Ar). Massaspektri (CI-CH_4): 322 (M + 1, 94,4 %); 276 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{17}H_{23}NO_5 \cdot 0,15$ H_2O:lle: C 63,01; H 7,25; N 4,32. Havaittu: C 62,98; H 7,24; N 4,28.

D. Dietyyli-(RS)-2-(2-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-2-oksoetyyli)glutaraatti

Sp. = 189 - 190 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,13 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,67 - 1,88 (m, 2H, CH_2); 2,30 - 2,40 (m, 2H, CH_2CO_2); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 2,73 - 2,89 (m, 1H, CH); 3,00 (ABX, selvä J_{AB} = 17,5 Hz, J_{AX} = 4,5 Hz, 1H, COCH-H); 3,22 (ABX, selvä J_{AB} = 17,5 Hz, J_{BX} = 9,5 Hz, 1H, COCH-H); 4,01 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,04 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,60 (br d, J = 5,5 Hz, 2H, C^9-CH_2); 6,66 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,39 (br, t, J = 5,5 Hz, 1H, ArNH); 7,60 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,62 (dd, J = 8, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,71 (d, J = Hz, 2H, Ar); 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,85 (s, 1H, Ar); 12,53 (s, 1H, N^2-H). Massaspektri (CI-CH_4): 544 (M + 1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{31}H_{33}N_3O_6$:lle: C 68,49; H 6,12; N 7,73. Havaittu: C 68,43; H 6,15; N 7,72.

E. (RS)-2-(2-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-2-oksoetyyli)glutaarihappo

^{1}H-NMR (DMSO-d_6/D_2O, 300 MHz, δ: 1,63 - 1,85 (m, 2H, CH_2); 2,17 - 2,37 (m, 2H, CH_2CO_2); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 2,70 - 2,82 (m, 1H, CH); 2,91 (ABX, selvä J_{AB} = 17,5 Hz, J_{AX} = 4 Hz, 1H, COCH-H); 3,17 (ABX, selvä J_{AB} = 17,5 Hz, J_{BX} = 9,5 Hz, 1H, COCH-H); 4,59 (s, 2H, C^9-CH_2); 6,65 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,59 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,61 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,70 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 9 H, 1H, Ar); 9,83 (s, 1H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{27}H_{25}N_3O_6 \cdot 7/4$ H_2O:lle:

C 62,48; H 5,53; N 8,10. Havaittu: C 62,46; H 5,42; N 8,06.

Valmistettiin myös analogit, joissa aminometyleenisiltaryhmä korvattiin kahdella hiiliryhmällä;

(E)-N-(4-(2-(1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]-kinatsolin-9-yyli)vinyyli)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. Dietyyli-(E)-N-(4-(2-(1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)vinyyli)bentsoyyli-L-glutamaatti

Liuosta, jossa oli 9-bromi-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (0,87 g, 3,0 mmoolia), 4-vinyylibentsoehappoa (0,87 g, 5,9 mmoolia), palladiumasetaattia (0,45 g, 2,0 mmoolia) ja tri(2-tolyyli)fosfiinia (1,2 g, 3,9 mmoolia) N-metyylimorfoliinissa (90 ml), sekoitettiin typen paineessa palautusjäähdyttäen yksi tunti. Lisää palladiumasetaattia (0,45 g, 2,0 mmoolia) ja tri(2-tolyyli)fosfiinia (1,2 g, 3,9 mmoolia) lisättiin ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin neljä lisätuntia. Saadun suspension annettiin jäähtyä, kiinteä aine suodatettiin ja pestiin dietyylieetterillä. Kiinteä aine suspendoitiin uudestaan pieneen tilavuuteen kiehuvaa etanolia, suodatettiin kuumana, pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin tyhjössä 80 °C:ssa antamaan 4-(2-(1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)vinyyli)bentsoehappo ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,44 (s, 3H, CH_3); 7,50 (d, J = 16,5 Hz, 1H, vinyyli CH); 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,65 (d, J = 16 Hz, 1H, vinyyli CH); 7,83 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar); 7,96 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar); 8,05 (s, 2H, Ar); 8,23 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,96 (s, 1H, Ar); 12 - 13,2 (v br s, 1H, CO_2H); 12,6 (br s, 1H, N^2H) joka sisälsi 6,7 % 9-bromi-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1-(2H)-onia (0,80 g) NMR:n mukaan. Hapon suspensioon liuoksessa, jossa oli L-glutamiinihappodietyyliesterihydrokloridia (0,72 g, 3,0 mmoolia) ja trietyyliamiinia (0,42 ml, 3,0 mmoolia) dimetyyliformamidissa (50 ml), lisättiin 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-

3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia (0,48 g, 2,5 mmoolia). Seoksen neljän tunnin sekoittamisen jälkeen lisättiin lisää dimetyyliformamidia (50 ml) ja suspensiota sekoitettiin yön yli. Reaktioseos kuumennettiin 65 °C:seen, 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia (0,32 g, 1,7 mmoolia) lisättiin ja suspensiota sekoitettiin kuusi tuntia antamaan homogeeninen liuos. Liuosta sekoitettiin 60 tuntia huoneenlämpötilassa, väkevöitiin sitten tyhjössä silikageelille (10 g). Puhdistaminen kromatografisesti silikageelillä (450 g) eluoiden metanoli:metyleenikloridilla (1:39 - 1:24), haihduttaminen, saadun kiinteän aineen suodattaminen pienestä tilavuudesta metanolia ja kuivaaminen suurtyhjössä antoi dietyyli-(E)-N-(4-(2-(1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)vinyyli)bentsoyyli)-L-glutamaatin (0,22 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,20 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,95 - 2,20 (m, 2H, glu CH_2); 2,44 (s, 3H, C^3-CH_3); 2,47 (t, J = 7 Hz, 2H, gluCH$_2$); 4,06 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,12 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,41 - 4,51 (m, 1H, gluCH); 7,50 (d, J = 16,5 Hz, 1H, vinyyli CH); 7,61 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,64 (d, J = 16,5 Hz, 1H, vinyyli CH); 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 8,05 (s, 2H, Ar); 8,24 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H, glu NH); 9,96 (s, 1H, Ar); 12,58 (br, s, 1H, N^2H). Massaspektri (Cl-CH_4): 542 (M + 1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{31}H_{31}N_3O_6 \cdot 0,55\ H_2O$:lle: C 67,51; H 5,87; N 7,62. Havaittu: C 67,40; H 5,72; N 7,67.

B.(E)-N-(4-(2-(1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso-[f]kinatsolin-9-yyli)vinyyli)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo saatiin edeltävän glutamaattidiesterin emäshydrolyysillä edellä kuvatulla menetelmällä.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,91 - 2,20 (m, 2H, gluCH$_2$); 2,39 (t, J = 7,5 Hz, 2H, gluCH$_2$); 2,45 (s, 3H, C^3-CH_3); 4,38 - 4,48 (m, 1H, gluCH); 7,51 (d, J = 16,5 Hz,

1H, vinyyli CH); 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 7,65 (d, J = 16,5 Hz, 1H, vinyyli CH); 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 8,06 (s, 2H, Ar); 8,25 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,66 (d, J = 6 Hz, 1H, glu NH); 9,96 (s, 1H, Ar); 12,0 - 12,8 (br s, 2H, CO_2H:t); 12,61 (br s, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{27}H_{23}N_3O_6 \cdot H_2O$:lle: C 64,41; H 5,00; N 8,35. Havaittu: C 64,60; H 4,90; N 8,29.

N-(4-(2-(1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)etyyli)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. Dietyyli-N-(4-(2-(1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)etyyli)bentsoyyli)-L-glutamaatti

Suspensiota, jossa oli dietyyli-N-(4-(2-(1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)vinyyli)-bentsoyyli)-L-glutamaattia (0,16 g, 0,29 mmoolia) ja 10-%:ista palladium/hiiltä (0,10 g) etanolissa (100 ml), ravisteltiin vetypaineessa (40 psi) yön yli. Etanolia (80 ml) ja etikkahappoa (20 ml) lisättiin ja seosta hydrattiin (40 psi) yksi päivä. Liuos suodatettiin, väkevöitiin tyhjössä ja jäännös ja katalyytti yhdistettiin etikkahapossa (40 ml) ja hydrattiin viikonlopun yli. Liuos suodatettiin, väkevöitiin tyhjössä ja tuote suodatettiin kahdesti pienestä tilavuudesta metanolia antamaan dietyyli-N-(4-(2-(1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)etyyli)bentsoyyli)-L-glutamaatti (0,10 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,90 - 2,18 (m, 2H, gluCH_2); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 2,44 (t, J = 7,5 Hz, 2H, gluCH_2); 3,03 - 3,22 (m, 4H, ArCH_2:t); 4,04 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,10 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,37 - 4,47 (m, 1H, gluCH); 7,40 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar); 7,54 (dd, J = 8, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar); 7,95 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,20 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H, gluNH); 9,72 (s, 1H, Ar); 12,51 (br s, 1H, N^2H). Massa-

spektri: (CI-CH_4): 544 (M + 1, 4,2 %). Analyysi, laskettu $C_{31}H_{33}N_3O_6 \cdot 1/10\ H_2O$:lle: C 68,27; H 614; N 7,70. Havaittu: C 68,34; H 6,10; N 7,68.

B. N-(4-(2-(1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]-kinatsolin-9-yyli)etyyli)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,86 - 2,16 (m, 2H, gluCH_2); 2,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H, gluCH_2); 2,43 (s, 3H, C3-CH_3); 3,03 - 3,22 (m, 4H, ArCH_2:t); 4,34 - 4,44 (m, 1H, gluCH); 7,40 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar); 7,54 (dd, J = 8, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 7,81 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar); 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,20 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H, gluNH); 9,72 (s, 1H, Ar); 12,15 - 12,6 (br s, 2H, CO_2H:t); 12,51 (s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{27}H_{25}N_3O_6 \cdot 1/3\ H_2O$:lle: C 65,72; H 5,24; N 8,52. Havaittu: C 65,74; H 5,22; N 8,51.

Analogi, jossa sivuketjuun sitoutunut aminometyleeniryhmä korvattiin hiiliamido-ryhmällä, valmistettiin kuten seuraavassa on kuvattu;

N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)karbonyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. Dietyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)karbonyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaatti

Liuosta, jossa oli 9-bromi-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (0,50 g, 1,7 mmoolia) ja kupari(I)syanidia (0,46 g, 5,1 mmoolia) dimetyyliasetamidissa (10 ml) typen paineessa, kuumennettiin palautusjäähdyttäen kaksi tuntia, kuparisyanidia (0,16 g, 1,8 mmoolia) lisättiin ja palautusjäähdyttämistä jatkettiin 18 tuntia. Liuotin poistettiin suurtyhjössä antamaan raaka 9-syaani-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni. Kiinteä aine suspendoitiin rikkihappoon (2 M, 300 ml), suspensiota sekoitettiin palautusjäähdyttäen typen paineessa 40 tuntia, jäähdytettiin ja pH säädettiin arvoon 8,5 natriumhydroksidilla

(21 g) ja kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Saatu suspensio suodatettiin antamaan osittain puhdas nitriili, jota palautusjäähdytettiin 2 N vetykloridihapolla 95 %:isessa etanolissa 24 tuntia. Liuos tehtiin emäksiseksi NaOH:lla, suodatettiin, suodos säädettiin neutraaliksi ja suodatettiin. Saatu suodos säädettiin pH-arvoon 1,5 ja sakka suodatettiin ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan karboksyylihappo/nitriilin 2:1-seos (225 mg). Liuosta, jossa oli seosta (0,22 g), N-(4-aminobentsoyyli)-L-glutamiinihappodietyyliesteriä (0,32 g, 1,0 mmoolia) ja 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia (0,19 g, 1,0 mmoolia) dimetyyliformamidissa (25 ml), sekoitettiin yön yli, lisää 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia (0,19 g, 1,0 mmoolia) lisättiin, reaktioseosta sekoitettiin vielä neljä tuntia ja väkevöitiin sitten tyhjössä silikageelillä (2 g). Puhdistaminen kromatografisesti silikageelillä (150 g) eluoiden metanoli:metyleenikloridilla (3:97 - 1:19) ja saadun kiinteän aineen suodattaminen metanolista antoi, kuivaamisen jälkeen suurtyhjössä, dietyyli-(N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)karbonyyli)amino)bentsoyyli-L-glutamaatin (0,027 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,18 (t, J = 7 Hz, esteri CH_3); 1,20 (t, J = 7 Hz, esteri CH_3); 1,95 - 2,20 (m, 2H, gluCH$_2$); 2,46 (s, 3H, 3- CH_3 ja t, J = 7 Hz, 2H, gluCH$_2$); 4,06 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,12 (q, J = 6,5 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,39 - 4,49 (m, 1H, gluCH); 7,75 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,93 (s, 4H, Ar); 8,12 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H, Ar); 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,35 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H, gluNH); 10,37 (s, 1H, Ar); 10,76 (s, 1H, CONHAr); 12,72 (s, 1H, N^{2}H). Täsmällinen massaspektri laskettu ($C_{30}H_{30}N_4O_7$):˙:lle: 559.2193. Havaittu: 559.2191.

B.N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)karbonyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,90 - 2,18 (m, 2H, gluCH$_2$; 2,39 (t, J = 7,5 Hz, 2H, gluCH$_2$); 2,47 (s, 3H, 3-CH$_3$); 4,37 - 4,47 (m, 1H, gluCH); 7,76 (d, J - 7 Hz, 1H, Ar); 7,94 (s, 4H, Ar); 8,13 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H, Ar); 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,35 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,56 (d, J = 8 Hz, 1H, gluNH); 10,38 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar); 10,76 (s, 1H, CONHAr); 12,1 - 12,7 (v br s, 2H, CO$_2$H:t); 12,72 (s, 1H, N^{2}H). Analyysi, laskettu $C_{26}H_{22}N_4O_7 \cdot 3/4$ H_2O:lle: C 60,52; H 4,59; N 10,86. Havaittu: C 60,55; H 4,54; N 10,88.

Lisämuutokset sivuketjurakenteeseen toteutettiin kondensoimalla tarpeellinen p-aminobentsoaattianalogi 3-metyyli-9-bromimetyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)onilla; sivuketjuamiinien valmistusmenetelmät ja lopputuotteiden tiedot on annettu seuraavassa.

4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-4-oksovoihappo

A. Etyyli-2-etoksikarbonyyli-4-(4-nitrofenyyli)-4-oksobutyraatti

Liuokseen, jossa oli dietyylimalonaattia (25 ml, 0,16 moolia) dimetyyliformamidissa (300 ml), lisättiin natriummetoksidia (8,6 g, 0,16 moolia) ja liuos jäähdytettiin jäähauteessa. Kun liuoksen lämpötila saavutti 10 °C, 2-bromi-4'-nitroasetofenonia (41 g, 0,16 moolia) lisättiin; muutaman minuutin kuluttua reaktioseos poistettiin jäähauteesta ja sekoitettiin kaksi tuntia. Liuos väkevöitiin tyhjössä, vettä (500 ml) lisättiin ja seos uutettiin dietyylieetterillä (250 ja 150 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (100 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä. Puhdistaminen kromatografisesti silikageelillä eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:4) antoi etyyli-2-etoksikarbonyyli-

4-(4-nitrofenyyli)-4-oksobutyraatin (21,1 g) öljynä. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,20 (t, J = 7 Hz, 6H, CH_3:t); 3,70 (d, J = 7 Hz, 2H, $COCH_2$); 3,96 (t, J = 7 Hz, 1H, CH); 4,08 - 4,23 (m, 4H, esteri CH_2:t); 8,24 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,36 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{15}H_{17}NO_7 \cdot 1/10\ H_2O$:lle: C 55,42; H 5,33; N 4,31. Havaittu: C 55,44; H 5,23; N 4,27.

B. Etyyli-4-(4-nitrofenyyli)-4-oksobutyraatti

Liuosta, jossa oli etyyli-2-etyyli-2-etoksikarbonyyli-4-(4-nitrofenyyli)-4-oksobutyraattia (7,0 g, 22 mmoolia) ja rikkihappoa (1,5 g) etikkahappo:vedessä (20:1, 42 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen neljä tuntia ja annettiin sitten seistä 60 tuntia huoneenlämpötilassa. Suspensio laimennettiin vedellä (5 ml) ja kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin ilmalla. Liuosta, jossa oli kiinteää ainetta etanolissa (50 ml), jossa oli muutamia tippoja rikkihappoa, sekoitetiin yön yli ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Jäännös otettiin talteen dietyylieetteriin (75 ml), pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (40 ml), kuivattiin ($MgSO_4$ ja silikageeli); liuos väkevöitiin tyhjössä antamaan etyyli-4-(4-nitrofenyyli)-4-oksobutyraatti (1,4 g) öljynä. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,18 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 2,68 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 3,39 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 4,07 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 8,22 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,36 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{12}H_{13}NO_5$:lle: C 57,37; H 5,22; N 5,58. Havaittu: C 57,44; H 5,24; N 5,53.

C. Etyyli-4-(4-aminofenyyli)-4-oksobutyraatti

Liuosta, jossa oli etyyli-4-(4-nitrofenyyli)-4-oksobutyraattia (1,4 g, 5,6 mmoolia) ja 10-%:ista palladium/hiiltä (0,18 g) etanolissa (50 ml), ravisteltiin vetypaineessa (50 psi) kaksi tuntia ja suodatettiin ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Jäännös absorboitiin silikageeliin (5 g) etyyliasetaattiliuoksesta ja puhdistettiin kro-

matografisesti silikageelillä (100 g) eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:2) antamaan etyyli-4-(4-aminofenyyli)-4-oksobutyraatti (0,38 g) valkoisena kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 2,56 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH_2); 3,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH_2); 4,04 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 6,04 (br s, 2H, NH_2); 6,57 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,69 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{12}H_{15}NO_3$:lle: C 65,14; H 6,83; N 6,33. Havaittu: C 65,23; H 6,85; N 6,32.

D.Etyyli-4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli-4-oksobutyraatti

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 2,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH_2); 3,09 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH_2); 4,02 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H, C^9-CH_2); 6,66 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,34 (t, J = 5,5 Hz, 1H, Ar, NH); 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 7,61 (dd, J = 8, 1,5 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 9,85 (s, 1H, Ar); 12,53 (s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4):lle: 444 (m + 1, 82,1 %), 225 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{26}H_{25}N_3O_4 \cdot 3/10\ H_2O$: C 69,57; H 5,75; N 9,36. Havaittu: C 69,61; H 5,75; N 9,28.

E.4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-4-oksovoihappo

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 2,50 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH_2); 3,04 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH_2l); 4,60 (d, J = 6 Hz, 2H, C^9-CH_2); 6,66 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,37 (t, J = 6 Hz, 1H, Ar NH); 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 7,61 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,71 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,85 (s, 1H, Ar); 12,02 (s, 1H, CO_2H); 12,53 (s, 1H, N_2H). Analyysi, laskettu $C_{24}H_{21}N_3O_4 \cdot 3/4\ H_2O$:lle: C 67,20; H 5,29; N 9,80. Havaittu: C 67,19; H 5,24; N 9,82.

Dodekyyli-4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-4-oksobutyraatti

A. 4-(4-nitrofenyyli)-4-oksovoihappo

Liuosta, jossa oli etyyli-2-etoksikarbonyyli-4-(4-nitrofenyyli)-4-oksobutyraattia (6,2 g, 19 mmoolia) ja rikkihappoa (1,0 g) etikkahappo:vedessä (4:1, 50 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen neljä tuntia ja väkevöitiin sitten tyhjössä pieneen tilavuuteen. Laimentaminen vedellä (100 ml) antoi sakan, joka suodatettiin ja kuivattiin 50 °C:ssa tyhjössä. Puhdistaminen kromatografisesti silikageelillä eluoiden metanoli:metyleenikloridilla (3:97) ja saadun kiinteän aineen suodattaminen dietyylieetteristä, jossa oli pieniä määriä metanolia, antoi, kuivaamisen jälkeen suurtyhjössä, 4-(4-nitrofenyyli-4-oksovoihapon (2,1 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,62 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 3,33 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 12,22 (s, 1H, CO_2H). Analyysi, laskettu $C_{10}H_9NO_5$:lle: C 53,82; H 4,06; N 6,28. Havaittu: C 53,65; H 4,02; N 6,21.

B. Dodekyyli-4-(4-nitrofenyyli)-4-oksobutyraatti

Liuosta, jossa oli 4-(4-nitrofenyyli)-4-oksovoihappoa (0,50 g, 2,2 mmoolia), 1-dodekanolia (5,0 ml, 22 mmoolia) ja p-tolueenisulfonihappoa (50 ml) tetrahydrofuraanissa (2,5 ml), sekoitettiin 60 tuntia huoneenlämpötilassa ja kuumennettiin sitten palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia. Reaktioseoksen väkevöinti tyhjössä ja puhdistaminen kromatografisesti silikageelillä (200 g) eluoiden metyleenikloridi:heksaanilla (1,1 - 2:1) mitä seurasi kiinteän aineen suodattaminen pienestä tilavuudesta heksaania, antoi, kuivaamisen jälkeen suurtyhjössä, dodekyyli-4-(4-nitrofenyyli)-4-oksobutyraatin (0,43 g) valkoisena kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 0,86 (t, J = 6,5 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,07 - 1,35 (m, 18 H, esteri CH_2:t); 1,47 - 1,60 (m, 2H, esteri CH_2); 2,69 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 3,39

(t, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 4,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H, esteri CH_2); 8,22 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,36 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{22}H_{33}NO_5$:lle: C 67,49; H 8,50; N 3,58. Havaittu: C 67,36; H 8,54; N 3,55.

C.Dodekyyli-4-(4-aminofenyyli)-4-oksobutyraatti

Liuosta, jossa oli dodekyyli-4-(4-nitrofenyyli)-4-oksobutyraattia (0,42 g, 1,1 mmoolia) etyyliasetaatissa (50 ml) ja 10-%:ista palladium/hiiltä (0,10 g), ravisteltiin vetypaineessa (30 - 40 psi) 10 minuttia. Seos suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjössä antamaan dodekyyli-4-(4-aminofenyyli)-4-oksobutyraatti (0,38 g), valkoisena kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 0,86 (t, J = 6,5 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,10 - 1,37 (m, 18H, esteri CH_2:t); 1,47 - 1,60 (m, 2H, esteri CH_2); 2,57 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH_2); 3,10 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH_2); 3,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H, esteri CH_2); 6,04 (br s, 2H, NH_2); 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{22}H_{35}NO_3 \cdot 1/20\ H_2O$:lle: C 72,91; H 9,76; N 3,86. Havaittu: C 72,86; H 9,83; N 3,82.

D. Dodekyyli-4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-4-oksobutyraatti

Sp. = 213 - 214 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 0,84 (t, J = 6,5 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,07 - 1,33 (m, 18H, esteri CH_2:t); 1,46 - 1,58 (m, 2H, esteri CH_2); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 2,55 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 3,09 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 3,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,60 (d, J = 6 Hz, 2H, C^9-CH_2); 6,66 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,38 (t, J = 6 Hz, 1H, Ar NH); 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 7,61 (dd, J = 8, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,85 (s, 1H, Ar); 12,53 (s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4): 584 (M + 1, 1,2 %). Analyysi, laskettu $C_{36}H_{45}N_3O_4$:lle: C 74,07; H 7,77; N 7,20. Havaittu: C 74,11; H 7,76; N 7,25.

Etyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso-[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)-glysinaatti

A.Etyyli-N-(2-fluori-4-nitrobentsoyyli)glysinaatti

Trietyyliamiinia (0,85 ml, 6,1 mmoolia) lisättiin liuokseen, jossa oli 2-fluori-4-nitrobentsoehappoa (T. R. Jones et al., GB-patentti 2 175 903A, 1986) (1,0 g, 5,4 mmoolia), glysiini-etyyliesterihydrokloridia (0,85 g, 6,1 mmoolia) ja 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia (1,1 g, 5,7 mmoolia) metyleenikloridissa (30 ml). Yhden tunnin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa liuoksen annettiin kulkea lyhyen silikageelikerroksen läpi, eluoiden etyyliasetaatti:metyleenikloridilla (1:3) ja saatu valkoinen kiinteä aine suodatettiin heksaanista ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan etyyli-N-(2-fluori-4-nitrobentsoyyli)glysinaatti (1,04 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,22 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 4,05 (d, J = 6 Hz, 2H, glyCH_2); 4,15 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 7,88 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,17 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H, Ar); 8,25 (dd, J = 10, 2Hz, 1H); 9,09 (br t, J = 5,5 Hz, 1H, CONH). Analyysi, laskettu $C_{11}H_{11}FN_2O_5$:lle: C 48,89; H 4,10; N 10,37. Havaittu: C 49,00; H 4,11; N 10,43.

B.Etyyli-N-(4-amino-2-fluoribentsoyyli)glysinaatti

Liuosta, jossa oli etyyli-N-(2-fluori-4-nitrobentsoyyli)glysinaattia (0,40 g, 1,5 mmoolia) ja 10-%:ista palladium/hiiltä (0,10 g) etanolissa (25 ml), ravisteltiin vetypaineessa (30 - 40 psi) 1,5 tuntia. Liuos suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä antamaan N-(4-amino-2-fluoribentsoyyli)glysinaatti kiinteänä aineena (0,34 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ:1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH_3); 3,95 (d, J = 5,7 Hz, 2H, glyCH_2); 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H, esteri CH_2); 6,03 (br s, 2H, NH_2); 6,32 (dd, J = 14,6, 2,0 Hz, 1H, Ar); 6,41 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H, Ar); 7,50 (t, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,92 (dd, J = 6,5, 5,9 H_2, 1H, CONH). Ana-

lyysi, laskettu $C_{11}H_{13}FN_2O_3$:lle: C 55,00; H 5,45; H 11,66. Havaittu: C 55,08; H 5,45; N 11,63.

C.Etyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)-glysinaatti

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H, esteri CH_3); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 3,93 (d, J = 5,6 Hz, 2H, glyCH_2); 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H, C^9-CH_2); 6,40 (dd, J = 14,9, 1,6 Hz, 1H, Ar); 6,54 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H, Ar); 7,34 (t, J = 5,7 Hz, 1H, ArNH); 7,52 (t, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,62 (t, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 7,95 (dt, J = 6,5, 5,8 Hz, 1H, CONH); 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H, ARO); 9,85 (s, 1H, Ar); 12,55 (s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4): 463 (M+1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{25}H_{23}FN_4O_4$.2/5 H_2O:lle: C: 63,93; H 5,11; J 11,93. Havaittu: C 63,89; H 5,08; N 11,93.

N-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-N-(2-hydroksietyyli)bentsamidi

A. 4-amino-N-(2-hydroksietyyli)bentsamidi

Liuosta, jossa oli 4-aminobentsoehappoa (2,7 g, 20 mmoolia), etanoliamiinia (1,4 g, 23 mmoolia) ja 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia (4,1 g, 21 mmoolia) dimetyyliformamidissa (60 ml), sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Lisää karbodi-imidiä (0,3 g, 2 mmoolia) lisättiin ja yhden tunnin sekoittamisen jälkeen reaktioseos väkevöitiin tyhjössä silikageelillä (15 g). Puhdistaminen kromatografisesti silikageelillä (125 g) eluoiden metanoli:metyleenikloridilla (3:97 - 1:19) ja uudelleenkiteyttäminen metanoli:etyyliasetaatista antoi, kuivaamisen jälkeen suurtyhjössä, 4-amino-N-(2-hydroksietyyli)bentsamidin (1,65 g) valkoisena kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 3,26 (q, J = 6 Hz, 2H, NCH_2); 3,46 (q, J = 6 Hz, 2H, OCH_2); 4,68 (t, J = 5,5, 1H, OH); 5,58 (br s, 2H, NH_2); 6,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H,

Ar); 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 7,94 (br t, J = 5,4 Hz, 1H, CONH). Massaspektri: (CI-CH_4): 181 (M + 1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_9H_{12}N_2O_2$:lle: C 59,99; H 6,71; N 15,55. Havaittu: C 60,05; H 6,72; N 15,55.

B.N-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-N-(2-hydroksietyyli)bentsamidi

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 3,21 - 3,30 (m, 2H, NCH_2); 3,41 - 3,49 (m, 2H, OCH_2); 4,55 (d, J = 6 Hz, 2H, C^9-CH_2); 4,68 (t, J = 5,5 Hz, 1H, OH); 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 6,94 (t, J = 6 Hz, 1H, Ar NH); 7,55 - 7,64 (m, 4H, Ar); 7,96 (t, J = 5,5 Hz, 1H, CONH); 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,84 (s, 1H, Ar); 12,53 (s, 1H; N^2H). Massaspektri (CI-CH_4): 403 (M + 1, 71,6 %); 342 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{23}H_{22}N_4O_3$.4/3 H_2O:lle: C 64,79; H 5,83; N 13,14. Havaittu: C 64,82; H 5,71; N 13,12.

N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo analogi, jossa sivuketju on liittynyt bentsokinatsoliiniytimen 8-asemaan, valmistettiin reaktioiden sarjalla, joka pääosin oli samanlainen kuin edellä kuvatuilla.

A. 5,6-dihydro-3,8-dimetyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valmistettiin 4'-metyylifenyylietikkahaposta kuten esimerkissä A on kuvattu (menetelmä B).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,26 (s, 3H, CH_3); 2,27 (s, 3H, CH_3); 2,60 - 2,84 (m, 4H, Ar CH_2:t); 6,95 - 7,05 (m, 2H, Ar); 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 12,49 (br s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{14}H_{14}H_2O$:lle: C 74,31; H 6,24; N 12,38. Havaittu: C 74,25; H 6,27; N 12,31.

B. 3,8-dimetyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valmistettiin edeltävästä dihydrojohdannaisesta kuten esimerkissä 5 on kuvattu.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,40 (s, 3H, CH_3); 2,49 (s, 3H, CH_3); 7,54 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H, Ar); 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,79 (s, 1H, Ar); 8,13 (d, J = 8,7

Hz, 1H, Ar); 9,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 12,49 (br s, 1H, 2-NH). Analyysi, laskettu $C_{14}H_{12}N_2O$:lle: C 74,98; H 5,39; N 12,49. Havaittu: C 74,85; H 5,44; N 12,41.

C.N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo valmistettiin edeltävästä dimetyylibentsokinatsoliinista pääosin kuten on kuvattu edeltävälle 9-isomeerille. Tuotteen ja glutamaattidiesterivälituotteen fysikaaliset ja analyyttiset tiedot on annettu seuraavassa.

Dietyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli-L-glutamaatti

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,86 - 2,14 (m, 2H, glu CH_2); 2,39 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 4,03 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,07 (m, 2H, glu CH_2); 4,31 - 4,40 (m, 1H, glu CH); 4,55 (d, J = 6 Hz, 1H, C^6CH_2); 6,64 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 6,99 (t, J = 6 Hz, 1H, Ar NH); 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar); 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar); 7,73 (dd, J = 8,8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,97 (s, 1H, Ar); 8,19 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H, glu NH); 9,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 12,53 (br s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{30}H_{32}N_4O_6$.17/20 H_2O:lle: C 64,35; H 6,07; N 10,01. Havaittu: C 64,38; H 6,08; N 10,04.

N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,82 - 2,10 (m, 2H, glu CH_2); 2,31 (t, J = 7,3 Hz, 2H, glu CH_2); 2,44 (m, 3H, C^3-CH_3); 4,28 - 4,38 (m, 1H, glu CH); 4,55 (br s, 2H, C^8-CH_2); 6,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H, Ar); 6,98 (br s, 1H, Ar NH); 7,61 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,64 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,74 (dd, J = 8,8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,97 (d, J = 1 Hz, 1H, Ar); 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H, glu NH); 8,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 9,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 12,30 (br

s, 2H, CO_2H:t); 12,55 (br s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{26}H_{24}N_4O_6.H_2O$:lle: C 61,65; H 5,17; N 11,06. Havaittu: C 61,65; H 5,19; N 11,00.

Esimerkki 35

9-((4-asetyylianilino)metyyli)-3-metyylibentso[f]-kinatsolin-1(2H)-oni

9-bromimetyyli-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni (1 g, 3,3 mmoolia) ja 4-aminoasetofenoni (0,89 g, 6,6 mmoolia) (Aldrich) liuotettiin dimetyyliformamidiin (15 ml). Liuosta sekoitettiin typen paineessa 100 °C:ssa 30 minuuttia. Natriumbikarbonaattia (0,55 g, 6,6 mmoolia) lisättiin ja sekoittamista jatkettiin 30 lisäminuuttia. Dimetyyliformamidi poistettiin tyhjössä, jäännös trituroitiin vedellä ja kiinteä aine kerättiin suodattamalla. Kuivattu kiinteä aine kromatografoitiin silikageelillä (metanoli/metyleenikloridi (1:19)). Jakeita, jotka sisälsivät tuotetta, väkevöitiin kunnes kiinteä aine alkoi saostua. Liuosta jäähdytettiin 5 °C:ssa 12 tuntia, sitten kiinteä aine suodatettiin pois ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan otsikkoyhdiste (0,48 g, 41 %). Sp. > 235 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,37 (s, 3H, CH_3); 2,43 (s, 3H, CH_3); 4,59 (d, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 6,65 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,37 (t, J = 6 Hz, 1H, ArNH); 7,59 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,61 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,69 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,85 (s, 1H, Ar); 12,52 (s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{22}H_{19}N_3O_2.1/2\ H_2O$:lle: C 72,11; H 5,50; N 11,47. Havaittu: C 72,26; H 5,46; N 11,35.

3-metyyli-9-((4-(trifluorimetyyli)anilino)metyyli)-bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valmistettiin samalla tavalla 4-trifluorimetyylianiliinista

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,43 (s, 3H, CH_3); 4,56 (d, J = 6 Hz, 2H, $ArCH_2$); 6,72 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,17 (t, J = 6 Hz, 1H, ArNH); 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,59 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,62 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar);

8,00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,85 (s, 1H, Ar); 12,54 (br s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4): 384 (M+1, 13,9 %); 383 (M , 23,9 %); 364 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{21}H_{16}F_3N_3O$:lle: C 65,79; H 4,21; N 10,96. Havaittu: C 65,71; H 4,22; N 10,90.

3-metyyli-9-((4-nitroanilino)metyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valmistettiin samalla tavalla 4-nitroaniliinista.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,43 (s, 3H, CH_3); 4,66 (d, J = 6 Hz, 2H, $ArCH_2$); 6,72 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 760 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,58 - 7,61 (m, 1H, Ar); 7,97 - 8,03 (m, 1H, Ar); 7,98 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,84 (s, 1H, Ar); 12,53 (s, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4): 361 (M + 1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{20}H_{16}N_4O_3 \cdot 1/4\ H_2O$:lle: C 66,21; H 4,74; N 15,07. Havaittu: C 66,24; H 4,63; N 14,95.

4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsonitriili valmistettiin samalla tavalla 4-aminobentsonitriilistä.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,43 (s, 3H, CH_3); 4,57 (d, J = 6 Hz, 2H, $ArCH_2$); 6,70 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,43 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,42 - 7,46 (m, 1H, Ar); 7,59 (m, 1H, Ar); 8,00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,84 (s, 1H, Ar); 12,53 (s, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4): 341 (M+1, 29,84 %), 74 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{21}H_{16}N_4O$:lle: C 74,10; H 4,74; N 16,46. Havaittu: C 74,03; H 4,77; N 16,40.

3-metyyli-9-(anilinometyyli)bentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni valmistettiin samalla tavalla aniliinista.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,43 (s, 3H, CH_3); 4,49 (d, J = 5,9 Hz, 2H, $ArCH_2$); 6,39 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH); 6,50 (t, J = 7,3 Hz, 1H, Ar); 6,61 (dd, J_1 = 1 Hz, J_2 = 8,6 Hz, 2H, Ar); 7,03 (dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,3 Hz, 2H, Ar); 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar); 7,64 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 8,3 Hz, 1H, Ar); 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ae); 8,20

(d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar); 9,85 (s, 1H, Ar); 12,52 (br s, J = 8,2 Hz, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4): 316 (M + 1, 52,80 %); 223 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{20}H_{17}N_3O$:lle: C 76,17; H 5,43; N 13,22. Havaittu: C 76,15; H 5,48; N 13,24.

9-((4-metoksianilino)metyyli)-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni valmistettiin yhdenmukaisesti p-anisidiinistä.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,43 (s, 3H, CH_3); 3,60 (s, 3H, CH_3); 4,43 (d, J = 6 Hz, 2H, $ArCH_2$); 5,97 (t, J = 6 Hz, 1H, NH); 6,57 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 6,68 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,58 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,64 (dd, J_1 = 1 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H, Ar); 7,99 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,20 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,84 (s, 1H, Ar); 12,52 (br s, J = 8,2 Hz, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4): 346 (M + 1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{21}H_{19}N_3O_2 \cdot 3/10\ H_2O$:lle: C 71,90; H 5,63; N 11,98. Havaittu: C 71,92; H 5,55; N 11,97.

9-((3-kloorianilino)metyyli)-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni valmistettiin samalla tavalla 3-kloorianiliinista.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,40 (s, 3H, CH_3); 4,47 (d, J = 5,7 Hz; 2H, $ArCH_2$); 6,46 - 6,60 (m, 3H, Ar); 6,74 (t, J = 5,7 Hz, 1H, NH); 7,01 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,54 - 5,62 (m, 2H, Ar); 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H; Ar); 8,19 (d, J = 8,9 Hz, 1H, Ar); 9,82 (s, 1H, Ar); 13,40 (s, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4): 350 (M + 1, 17,93 %); 223 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{20}H_{16}ClN_3O$:lle: C 68,67; H 4,61; N 12,01; Cl 10,13. Havaittu: C 68,51; H 4,65; N 11,93; Cl 10,01.

9-((2-fluorianilino)metyyli)-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni valmistettiin samalla tavalla 2-fluorianiliinista.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,40 (s, 3H, CH_3); 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H, $ArCH_2$); 6,31 (t, J = 4,2 Hz, 1H, NH); 6,41 - 6,59 (m, 2H, Ar); 6,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H; Ar);

6,99 (ddd, J_1 = 12,2 Hz, J_2 = 7,8 Hz, J_3 = 1,3 Hz, 1H, Ar); 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,60 (dd, J_1 = 8,2 Hz, J_2 = 1,3 Hz, 1H, Ar); 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 9,82 (s, 1H, Ar); 12,48 (br s, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4): 334 (M + 1, 54,42 %), 223 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{20}H_{16}FN_3O \cdot C_2H_4O_2$:lle: C 67,17; H 5,12; N 10,68. Havaittu: C 67,17; H 5,31; N 10,64.

9-((3,4-difluorianilino)metyyli)-3-metyylibentso-(f)kinatsolin-1(2H)-oni valmistettiin samalla tavalla 3,4-difluorianiliinista.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,40 (s, 3H, CH_3); 4,44 (d, J = 6 Hz, 2H, $ArCH_2$); 6,32 - 6,40 (m, 1H, NH); 6,48 - 6,61 (m, 2H, Ar); 7,05 (ddd, J_1 = 19,2 Hz, J_2 = 9,9 Hz, J_3 = 1,4 Hz, 1H, Ar); 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar); 7,59 (dd, J_1 = 8,3 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 1H; Ar); 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar); 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar); 9,81 (s, 1H, Ar); 12,48 (br s, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4): 352 (M + 1, 28,42 %); 223 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{20}H_{15}F_2N_3O \cdot C_2H_4O_2$:lle: C 68,37; H 4,30; N 11,96. Havaittu: C 68,26; H 4,35; N 11,90.

3-metyyli-9-(((1-okso-5-indanyyli)amino)metyyli)-bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni valmistettiin samalla tavalla 5-amino-1-indanonista (J. Org. Chem., 1962, 27, 70). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,37 - 2,48 (m, 2H, CH_2); 2,43 (s, 3H, CH_3); 2,82 - 2,92 (m, 2H, CH_2); 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H, Ar CH_2N); 6,60 (s, 1H, Ar); 6,69 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 7,51 (t, J = 6 Hz, 1H, Ar NH); 7,60 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,62 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H, Ar); 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,86 (s, 1H, Ar); 12,54 (s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4): 370 (M + 1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{23}H_{19}N_3O_2 \cdot 3/10\ H_2O$:lle: C 73,70; H 5,27; N 11,21. Havaittu: C 73,78; H 5,28; N 11,21.

Etyyli-4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]-kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoaatti)valmistettiin samalla tavalla etyyli-4-aminobentsoaatista.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 4,19 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,58 (br d, J = 6 Hz, 2H, C^9-CH_2); 6,66 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,28 (br t, J = 6 H, 1H, Ar NH); 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 7,61 (dd, J = 8, 1,5 Hz, 1H, Ar); 7,66 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,84 (s, 1H, Ar); 12,53 (s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4): 388 (M + 1, 44,2 %); 387 (M, 24,2 %); 342 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot 1/5$ H_2O:lle: C 70,65; H 5,52; N 10,75. Havaittu: C 70,65; H 5,49; N 10,77.

4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoehappo valmistettiin hydrolysoimalla edeltävä esteri olosuhteissa, jotka olivat pääosin samanlaiset kuin edellä kuvatuille p-aminobentsoyyliglutamaattiestereille.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6/D_2O, 300 MHz) δ: 2,43 (s, 3H, C^3-CH_3); 4,56 (s, 2H, C^9-CH_2); 6,64 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,55 - 7,67 (m, 4H, Ar); 8,00 (d, J = Hz, 1H, Ar); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,83 (s, 1H, Ar). Massaspektri (CI-CH_4): 359 (M, 25,9 %). Analyysi, laskettu $C_{21}H_{17}N_3O_3 \cdot 7/6$ H_2O:lle: C 66,31; H 5,12; N 11,05. Havaittu: C 66,24; H 5,13; N 11,06.

4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)oksi)bentsonitriili

A. Etyyli-3-(4-syaanifenyylioksi)fenyyliasetaatti

Liuosta, jossa oli etyyli-3-hydroksifenyyliasetaattia (28 g, 0,15 moolia) ja 4-fluoribentsonitriiliä (25 g, 0,21 moolia) dimetyylisulfoksidissa (150 ml), sekoitettiin 87-%:isen kaliumhydroksidin (10 g, 0,15 moolia) kanssa 75 - 80 °C:ssa 80 minuuttia typen paineessa. Saadun seoksen annettiin jäähtyä, laimennettiin vedellä (1 000

ml) ja uutettiin dietyylieetterillä (2 x 50 ml). Orgaaninen liuos pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin ($MgSO_4$), väkevöitiin tyhjössä ja jäännös eluoitiin silikageelillä (500 g) etyyliasetaatti:heksaanilla (0 - 1:6). Liuos, jossa oli tuotetta dietyylieetterissä (125 ml), pestiin 1 N NaOH:lla (15 ml) jäännösfenolin poistamiseksi, kuivattiin (K_2CO_3 ja $MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä antamaan etyyli-3-(4-syaanifenyylioksi)fenyyliasetaatti (20,8 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,18 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 3,71 (s, 2H, Ar CH_2); 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 7,02 - 7,13 (m, 4H, Ar); 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,42 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,85 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{17}H_{15}NO_3$:lle: C 72,58; H 5,37; N 4,98. Havaittu: C 72,67; H 5,43; N 4,94.

B. 3-(4-syaanifenyylioksi)fenyylietikkahappo

Liuosta, jossa oli 3-(4-syaanifenyylioksi)fenyyliasetaattia (20,8 g, 74 mmoolia) metanoli:1 N natriumhydroksidissa (1:1, 160 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia, 1 N natriumhydroksidia (5 ml) lisättiin ja palautusjäähdyttämistä jatkettiin yksi tunti. Liuos jäähdytettiin ja tehtiin happamaksi 2 N vetykloridihapolla (45 ml), saatu suspensio jäähdytettiin jäähauteessa ja tuote suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 70 °C:ssa tyhjössä antamaan 3-(4-syaanifenyylioksi)fenyylietikkahappo (17,1 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 3,62 (s, 2H, CH_2); 7,00 - 7,14 (m, 4H, Ar); 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,41 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,85 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 12,39 (br s, 1H, CO_2H). Analyysi, laskettu $C_{15}H_{11}NO_3 \cdot 1/25\ H_2O$:lle: C 70,94; H 4,40; N 5,51. Havaittu: C 71,01; H 4,40; N 5,45.

C. 4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)oksi)bentsonitriili valmistettiin 3-(4-syaanifenyylioksi)fenyylietikkahaposta reaktioiden sarjalla, joka pääosin on yhdenmukainen esimerkeissä A, 3 ja 5 kuvattujen kanssa.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,44 (s, 3H, CH_3); 7,21 (AA'BB', 2H, Ar); 7,48 (dd, J = 9,3 Hz, 1H, Ar); 7,63 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,88 (AA'BB', 2H, Ar); 8,17 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,31 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,55 (d, J = 3 Hz, 1H, Ar); 12,58 (br s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{20}H_{13}N_3O_2$:lle: C 73,39; H 4,00; N 12,84. Havaittu: C 73,27; H 4,05; N 12,75.

Esimerkki 36

N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. 3,9-dimetyyli-2-metoksimetyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Suspensioon, jossa oli 3,9-dimetyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onia (1,0 g, 4,5 mmoolia) DMF:ssä (25 ml), lisättiin 80-%:ista NaH (0,15 g, 5,0 mmoolia) (Aldrich) annoksittain ja seosta sekoitettiin 35 minuuttia. Bromimetyylimetyylieetteriä (0,39 ml, 4,8 mmoolia) (Aldrich) lisättiin yhtenä annoksena ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Sitten liuos laimennettiin vedellä (100 ml) ja uutettiin kahdesti metyleenikloridilla (100, 40 ml). Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet pestiin pienellä tilavuudella vettä, kuivattiin (K_2CO_3) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (40 g) eluoiden etyyliasetaatti:metyleenikloridilla (0 - 1:19) antamaan 3,9-dimetyyli-2-metoksimetyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni ja vastaava O-alkyloitu aine 4:1 suhteessa määritettynä NMR:llä (0,79 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) pääisomeerille δ: 2,57 (s, 3H, C^9-CH_3); 2,68 (s, 3H, C^3-CH_3); 3,38 (s, 3H, OCH_3); 5,62 (s, 2H, NCH_2O); 7,51 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,56 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,96 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,24 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,63 (s, 1H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{16}H_{16}N_2O_2$:lle: C 71,62; H 6,01; H 10,44. Havaittu: C 71,55; H 6,03; H 10,43.

B.Etyyli-4-((1,2-dihydro-2-metoksimetyyli-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoaatti

N-bromisukkiini-imidiä (0,50 g, 2,8 mmoolia) (Kodak) lisättiin kuumaan liuokseen, jossa oli suojattua 3,9-dimetyylibentso[f]kinatsoliinia (0,75 g, 2,8 mmoolia) bentseenissä (100 ml) typen paineessa. Liuosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen 45 minuuttia ja väkevöitiin sitten tyhjössä antamaan 9-bromimetyyli-2-metoksimetyyli-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni päätuotteena. NaH (80 %, 0,25 g, 8,3 mmoolia) lisättiin annoksittain liuokseen, jossa oli etyyli-p-hydroksibentsoaattia (1,4 g, 8,4 mmoolia) (Eastman) DMF:ssä (10 ml) ja sekoitettiin 30 minuuttia. Raaka 9-bromimetyyli-2-metoksimetyyli-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni lisättiin yhdessä lisä-DMF:n (10 ml) kanssa ja reaktioseosta sekoitettiin 2,5 tuntia 35 °C:ssa ja kuumennettiin hetki 90 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen liuos laimennettiin vedellä (100 ml) ja uutettiin metyleenikloridi:etyyliasetaatilla (2:1, 2 x 150 ml). Uutteet pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin (K_2CO_3) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (100 g) eluoiden etyyliasetaatti:metyleenikloridilla (0 - 3:17). Kiinteä aine uudelleenkiteytettiin pienestä tilavuudesta etanolia ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan etyyli-4-((1,2-dihydro-2-metoksimetyyli-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoaatti (0,235 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 2,70 (s, 3H, C^3-CH_3); 3,39 (s, 3H, OCH_3); 4,28 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 5,45 (s, 2H, C^9-CH_2O); 5,63 (s, 2H, NCH_2O); 7,20 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,66 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,76 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,94 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,11 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,32 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,92 (s, 1H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{25}H_{24}N_2O_5$:lle: C 69,43; H 5,59; N 6,48. Havaittu: C 69,32; H 5,61; N 6,41.

C. 4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoehappo

Liuosta, jossa oli etyyli-4-((1,2-dihydro-2-metoksimetyyli-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoaattia THF:1 N HCl:väkevässä HCl:ssä (15:10:1, 26 ml), sekoitettiin 60 °C:ssa yön yli. Saatu suspensio laimennettiin vedellä, väkevöitiin tyhjössä THF:n poistamiseksi ja jäähdytettiin jäähauteessa. Kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä 100 °C:ssa. Saatu esteri liuotettiin 1 N NaOH:hon (10 ml) ja etanoliin (n. 3 ml) ja sekoitettiin 60 °C:ssa neljä tuntia. Liuos tehtiin happamaksi väkevällä HCl:llä pH-arvoon 1,5 ja saatu sakka suodatettiin ja kuivattiin tyhjössä 110 °C:ssa antamaan 4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoehappo (0,195 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,59 (s, 3H, CH_3); 5,46 (s, 2H, CH_2O); 7,17 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,80 (peittävä d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,16 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 9,85 (s, 1H, Ar).

D. Dietyyli-N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoyyli)-L-glutamaatti

Sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli 4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoehappoa (0,19 g, 0,53 mmoolia) ja L-glutamiinihappodietyyliesterihydrokloridia (0,14 g, 0,58 mmoolia) (Aldrich) DMF:ssä (3 ml), lisättiin dietyylisyaanifosfonaattia (0,09 ml, 0,6 mmoolia) (Aldrich) ja trietyyliamiinia (0,15 ml, 1,1 mmoolia). Lisää DMF (7 ml) lisättiin, mutta ei saatu homogeenista liuosta. Reaktioseosta sekoitettiin 45 minuuttia huoneenlämpötilassa ja ohutkerroskromatografia-analyysi osoitti jäljellejääneen bentsoehappomäärän. Dietyylisyaanifosfonaattia (kaksi tippaa) lisättiin, seosta sekoitettiin 45 minuuttia ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti si-

likageelillä (50 g) eluoiden etanoli:metyleenikloridilla (1:9). Kiinteä aine suodatettiin pienestä tilavuudesta etanolia ja kuivattiin alennetussa paineessa antamaan dietyyli-N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoyyli)-L-glutamaatti (0,187 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,18 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,90 - 2,18 (m, 2H, glu CH_2); 2,43 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,44 (s, 3H, C^3-CH_3); 4,05 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,10 (q, J = 6 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,36 - 4,46 (m, 1H, glu CH); 5,43 (s, 2H, CH_2O); 7,17 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,65 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,74 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,88 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,26 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,58 (d, J = 7 Hz, 1H, glu NH); 9,94 (s, 1H, Ar); 12,59 (s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{30}H_{31}N_3O_7 \cdot 1/4H_2O$:lle: C 65,50; H 5,77; N 7,64. Havaittu: C 65,54; H 5,77; N 7,61.

E. N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

Dietyyli-N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoyyli)-L-glutamaatti (0,18 g, 0,33 mmoolia) suspendoitiin etanoliin (2 ml) ja 0,25 N NaOH:hon (8 ml) ja sekoitettiin 1,5 tuntia huoneenlämpötilassa jaksoittaisesti sonikoiden. Lisää etanolia (4 ml) ja lämmittämistä tarvittiin homogeenisen liuoksen aikaansaamiseksi. Liuosta sekoitettiin kolme tuntia huoneenlämpötilassa ja sitten pH säädettiin arvoon 3 1 N HCl:llä. Saatu suspensio suodatettiin ja valkoinen kiinteä aine pestiin vedellä ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo (0,158 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,87 - 2,16 (m, 2H, glu CH_2); 2,35 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,44 (s, 3H, CH_3); 4,33 - 4,43 (m, 1H, glu CH); 5,43 (s, 2H, CH_2O); 7,16 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,64 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,74 (dd, J =

8,2 Hz, 1H, Ar); 7,88 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,26 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,47 (d, J = 8 Hz, 1H, glu NH); 9,94 (s, 1H, Ar); 12,36 (br s, 2H, CO_2H:t); 12,59 (s, 1H, N^2H). Analyysi, laskettu $C_{26}H_{23}N_3O_7 \cdot 1/4$ H_2O:lle: C 63,22; H 4,79; N 8,51. Havaittu: C 63,23; H 4,80; N 8,48.

Esimerkki 37

N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. Dietyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-1-okso-3-pivalamidobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaatti

Kuumaan liuokseen, jossa oli N-(1,2-dihydro-9-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidiä (0,94 g, 3,0 mmoolia) bentseenissä (250 ml) typen paineessa, lisättiin N-bromisukkiini-imidiä (0,57 g, 3,2 mmoolia) (Kodak) ja 2,2'-atsobisisobutyronitriiliä (AIBN) (35 mg, 0,21 mmoolia) (Kodak). Liuosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia ja väkevöitiin sitten tyhjössä antamaan raaka N-(9-bromimetyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi. Pivalamidia ja N-(4-aminobentsoyyli)-L-glutamiinihappodietyyliesteriä (2,5 g, 7,8 mmoolia) (Aldrich) DMF:ssä (10 ml), sekoitettiin typen paineessa 105 - 110 °C:ssa viisi minuuttia ja annettiin sitten jäähtyä. Trietyyliamiinia (0,5 ml, 3,6 mmoolia) lisättiin ja liuos väkevöitiin suurtyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (130 g) eluoiden etyyliasetaatti:metyleenikloridilla (1:19 → 2:3), mitä seurasi kiinteän aineen uudelleenkiteyttäminen etanoli/dietyylieetteristä. Tämä suodatettiin ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan dietyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-1-okso-3-pivalamido-bentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaatti (0,32 g) valkoisena kiinteänä aineena. Suodos väkevöitiin ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti ja uudelleenkiteytettiin antamaan 0,243 g lisää

yhdistettä. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz δ: 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H, esteri CH_3); 1,28 (s, 9H, t-butyyli); 1,87 - 2,13 (m, 2H, glu CH_2); 2,39 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 4,03 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,07 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,30 - 4,40 (m, 1H, glu CH); 4,57 (d, J = 6 Hz, 2H, C^9-CH_2); 6,63 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,04 (t, J = 6 Hz, 1H, ArNH); 7,53 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,61 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,62 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,99 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,21 (d, J = 8 Hz, 1H, glu NH); 8,22 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,75 (s, 1H, Ar); 11,25 (s, 1H, N^2H); 12,30 (br s, 1H, NH). Massaspektri: (CI-CH_4) 630 (M+1, 6,5 %), 243 (100 %). Analyysi, laskettu $C_{34}H_{39}N_5O_7$:lle: C 64,85; H 6,24; N 11,12. Havaittu: C 64,74; H 6,25; N 11,10.

B. N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

Liuosta, jossa oli dietyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-1-okso-3-pivalamidobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaattia (0,31 g, 0,49 mmoolia) metanolissa (15 ml) ja 1 N NaOH (5 ml), sekoitettiin typen paineessa palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä. Liuoksen pH säädettiin arvoon 3 1 N HCl:llä typen paineessa ja saatu sakka suodatettiin typen paineessa, pestiin vedellä ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo (0,22 g) valkoisena kiinteänä aineena. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,82 - 2,12 (m, 2H, glu CH_2); 2,31 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 4,27 - 4,38 (m, 1H, glu CH); 4,50 (d, J = 6 Hz, 2H, C^9-CH_2); 6,55 (br s, 2H, NH_2); 6,62 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 6,96 (t, J = 6 Hz, 1H, ArNH); 7,26 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,44 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); 7,63 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,84 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,99 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,09 (d, J = 8 Hz, 1H, glu NH); 9,67 (s, 1H, Ar); 11,14

(br s, 1H, N^2H); 12,32 (br s, 2H, CO_2H:t). Analyysi, laskettu $C_{25}H_{23}N_5O_6 \cdot H_2O$:lle: C 59,17; H 4,97; N 13,80. Havaittu: C 59,31; H 4,90; N 13,72.

Esimerkki 38

3-amino-9-((4-fluorianilino)metyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

A.N-(9-bromimetyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

N-(9-metyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi (6,58 g, 0,02 moolia) liuotettiin palautusjäähdyttäen bentseeniin (1650 ml). Reaktioseos otettiin pois lämmityksestä ja N-bromisukkiini-imidiä (4,54 g, 0,026 moolia, Kodak) lisättiin. Liuosta kuumennettiin palautusjähdyttäen 1,5 tuntia. Bentseeni poistettiin tyhjössä ja jäännös kuivattiin suurtyhjössä antamaan bromimetyylijohdannainen. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,29 (s, 9H, t-butyyli); 4,94 (s, 2H, CH_2Br); 7,58 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,67 (dd, J = 8, 2 Hz, Ar); 8,03 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,24 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,80 (s, 1H, Ar).

B. N-(9-((4-fluorianilino)metyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

N-(9-bromimetyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi (0,97 g, 2,5 mmoolia) ja 4-fluorianiliini (0,56 g, 5 mmoolia) (Aldrich) liuotettiin dimetyyliformamidiin (15 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia 100 °C:ssa, natriumbikarbonaattia (0,42 g, 5 mmoolia) lisättiin ja suspensiota sekoitettiin 30 lisäminuuttia. Dimetyyliformamidi poistettiin tyhjössä, jäännös pestiin metyleenikloridilla ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin Waters Prep 500 laitteistolla (silikageelipakkaus, eluointi etyyliasetaatti/metyleenikloridilla (1:19)). Jakeet, jotka sisälsivät tuotetta, väkevöitiin tyhjössä, jäännös liuotettiin minimimäärään etyyliasetaattia ja liuosta laimennettiin heksaanilla kunnes muodostui sakka. Kiinteä aine kerät-

tiin suodattamalla ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan otsikkoyhdiste beesinvärisenä kiinteänä aineena (0,305 g, 29 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,25 (s, 9H, t-butyyli); 4,42 (d, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 6,33 (t, J = 6 Hz, 1H, NH); 6,53 - 6,60 (m, 2H, Ar); 6,85 (t, J = 8 Hz, 2H, Ar); 7,50 (d, J = 10 Hz, 1H, Ar); 7,60 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,96 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,19 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 9,72 (s, 1H, Ar); 11,23 (s, 1H, NH); 12,28 (s, 1H, NH).

C.3-amino-9-((4-fluorianilino)metyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

Seosta, jossa oli metanolia (8,75 ml) ja 0,5 N natriumhydroksidia (5,8 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen typen paineessa 15 minuuttia. N-(9-((4-fluorianilino)metyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)-pivalamidia (0,305 g, 0,73 moolia) lisättiin ja liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen kaksi tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja pH säädettiin arvoon 7 N-vetykloridihapolla. Valkoinen kiinteä aine kerättiin ja pestiin vedellä, suspendoitiin sitten 100 ml:aan kiehuvaa etanolia. Jäähdytetty liuos suodatettiin ja kerätty kiinteä aine kuivattiin suurtyhjössä antamaan 3-amino-9-((4-fluorianilino)metyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni. (0,161 g, 66 %). Sp. > 230 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz); δ: 4,38 (s, 2H, CH_2); 6,25 (br s, 1H, NH); 6,52 - 6,59 (m, 2H, Ar); 6,68 (br s, 2H, NH_2); 6,85 (t, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,25 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,45 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,83 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,00 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,62 (s, 1H, Ar); 11,35 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{19}H_{15}FN_4O.17/50\ H_2O$:lle: C 67,03; H 4,64; N 16,46. Havaittu: C 66,94; H 4,51; N 16,44.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat yhdisteet saattamalla tarkoituksenmukainen aromaattinen amiini reagoimaan edeltävän (bentsokinatsoliini-3-yyli)pivalamidin kanssa.

3-amino-9-((4-nitroanilino)metyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

(0,095 g, 95 %). Sp > 230 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 4,58 d, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 6,54 (s, 2H, NH_2); 6,69 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,26 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,84 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,94 - 8,01 (m, 4H, Ar & NH); 9,63 (s, 1H, Ar); 11,12 (s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{19}H_{15}N_5O_3 \cdot 1/4\ H_2O$:lle: C 62,38; H 4,27; N 19,14. Havaittu: C 62,44; H 4,28; N 19,06.

3-amino-9-((4-asetyylianilino)metyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

(0,245 g, 98 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,37 (s, 3H, CH_3); 4,53 (d, J = 6 Hz, CH_2); 6,56 (br s, 2H, NH_2); 6,64 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,27 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,34 (t, J = 6 Hz, 1H, NH); 7,43 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 7,68 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,84 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,00 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,66 (s, 1H, Ar); 11,14 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{21}H_{17}N_4O_2.H_2O$:lle: C 67,19; H 5,10; N 14,92. Havaittu: C 67,16; H 5,18; N 14,90.

3-amino-9-((3-fluorianilino)metyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni

(0,19 g, 95 %). Sp > 235 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 4,41 (d, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 6,24 - 6,44 (m, 3H, Ar); 6,55 (s, 2H, NH_2); 6,68 (t, J = 5 Hz, 1H, NH); 7,01 (q, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,25 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,98 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,64 (s, 1H, Ar); 11,15 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{19}H_{15}FN_4O.3/4\ H_2O$:lle: C 65,60; H 4,78; N 16,11. Havaittu: C 65,52; H 4,76; N 16,08.

Esimerkki 39

N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]-kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo ja N-(4-((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

A. N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli)asetamidi

Etikkahappoanhydridiä (100 ml, 1,06 moolia) lisättiin nopeasti puhtaaseen 1-amino-5,6,7,8-tetrahydronaftaleeniin (25 g, 0,17 moolia) (Aldrich) sekoittaen. Seos jähmettyi nopeasti ja sen annettiin seistä yön yli. Murskattu massa suspendoitiin heksaaniin (200 ml), suodatettiin, suspendoitiin uudestaan metyleenikloridiin (150 ml). 10 minuutin sekoittamisen jälkeen suspensio laimennettiin samalla tilavuudella heksaania, suodatettiin ja kiinteä aine kuivattiin 95 °C:ssa alennetussa paineessa antamaan N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli)asetamidi (23 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ: 1,68 - 1,90 (m, 4H, CH_2:t); 2,20 (s, 3H, CH_3); 2,52 - 2,68 (m, 2H, $ArCH_2$); 2,70 - 2,84 (m, 2H, $ArCH_2$); 3,94 (br s, 1H, NH); 6,92 (d, J = 8 HZ, 1H, Ar); 7,10 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{12}H_{15}NO$:lle: C 76,16; H 7,99; N 7,40. Havaittu: C 76,13; H 8,04; N 7,40.

B.N-(4-syaanifenyyli)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli)asetamidi

Liuokseen, jossa oli N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli)asetamidia (23 g, 0,12 moolia) DMF:ssä (120 ml), lisättiin 80-%:ista NaH (3,9 g, 0,13 moolia) annoksittain 45 minuutin aikana ja seosta sekoitettiin kunnes vedyn kehittyminen oli päättynyt. 4-fluoribentsonitriiliä (18 g, 0,15 moolia) (Aldrich) lisättiin ja liuosta sekoitettiin 90 °C:ssa typen paineessa kolme tuntia. Reaktioseos tehtiin happamaksi etikkahapolla, laimennettiin vedellä (500 ml) ja uutettiin metyleenikloridilla (2 x 500 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös pienessä tilavuudessa

metyleenikloridia pantiin silikageelipylvääseen ja eluoitiin etyyliasetaatti:heksaanilla (1:3) antamaan N-(4-syaanifenyyli)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli)asetamidi (13,4 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ: 1,55 - 1,85 (m, 4H, CH_2:t); 1,96 (s, 3H, CH_3); 2,10 - 2,32 (m, 1H, $ArCH_2$); 2,47 - 2,66 (m, 1H, $ArCH_2$); 2,76 - 2,88 (m, 2H, $ArCH_2$); 7,06 (dd, J = 7,2 Hz, 1H, Ar); 7,13 - 7,29 (m, 2H, Ar); 7,40 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,55 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{19}H_{18}N_2O$:lle: C 77,16; H 6,34; N 9,47. Havaittu: C 77,08; H 6,12; N 9,51.

C.N-(4-syaanifenyyli)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli)-2,2,2-trifluoriasetamidi

Liuosta, jossa oli N-(4-syaanifenyyli)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli)asetamidia (13,4 g, 45,3 mmoolia) etanolissa (100 ml) ja 5 N NaOH:ssa (11 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen 25 minuuttia, tehtiin sitten happamaksi etikkahapolla ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös otettiin talteen dietyylieetteriin (200 ml), pestiin vedellä (30 ml) ja kuivattiin (K_2CO_3). Trifluorietikkahappoanhydridiä (25 ml, 0,18 moolia) (Aldrich) lisättiin varovasti ja liuosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä n. 100 ml:n tilavuuteen, lisää trifluorietikkahappoanhydridiä (20 ml, 0,14 moolia) lisättiin, sekoitettiin kaksi tuntia ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä, eluoiden dietyylieetteri:heksaanilla (1:2); tuote kiteytyi väkevöitäessä liuos. Kiinteä aine suodatettiin, pestiin heksaanilla ja kuivattiin 95 °C:ssa alennetussa paineessa antamaan N-(4-syaanifenyyli)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli)-2,2,2-trifluoriasetamidi (10,7 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ: 1,60 - 1,85 (m, 4H, CH_2:t); 2,01 - 2,21 (m, 1H, $ArCH_2$); 2,55 - 2,73 (m, 1H, ArC H_2); 2,73 - 2,86 (m, 2H, $ArCH_2$); 7,10 - 7,29 (m, 3H, Ar); 7,39 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,64 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar). Analyy-

si, laskettu $C_{19}H_{15}F_3N_2O$:lle: C 66,27; H 4,39; N 8,14. Havaittu: C 66,35; H 4,40; N 8,07.

D. N-(4-syaanifenyyli)-N-(7,8-dihydro-1-naftyyli)-2,2,2-trifluoriasetamidi

Liuosta, jossa oli N-(4-syaanifenyyli)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli)-2,2,2-trifluoriasetamidia (10,7 g, 31,1 mmoolia), N-bromisukkiini-imidiä (6,6 g, 37 mmoolia) ja AIBN (200 mg, 1,2 mmoolia) CCl_4:ssä (300 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen typen paineessa yksi tunti. Jäähdyttämisen jälkeen liuos suodatettiin, väkevöitiin tyhjössä n. 25 ml:n tilavuuteen ja pantiin silikageelipylvääseen. Eluointi etyyliasetaatti:heksaanilla (1:10) antoi bentsyylibromidien seoksen (10,7 g). Liuosta, jossa oli bromideja ja Li_2CO_3 (5,0 g, 68 mmoolia) DMF:ssä (50 ml), sekoitettiin 110 - 120 °C:ssa typen paineessa kolme tuntia ja sitten yön yli huoneenlämpötilassa. Liuos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös otettiin talteen metyleenikloridiin (150 ml) ja pestiin vedellä (50 ml). Vesipitoinen faasi erotettiin, uutettiin lisämäärällä metyleenikloridia (100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin sitten pienellä tilavuudella vettä, kuivattiin (K_2CO_3) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden etyyliasetaatti:heksaanilla (1:13) antamaan N-(4-syaanifenyyli)-N-(7,8-dihydro-1-naftyyli)-2,2,2-trifluoriasetamidi ja vastaava 5,6-dihydroisomeeri 3:1 suhteessa, kuten oli määritetty NMR:llä (4,3 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 2,10 - 2,46 (m, 3H, CH_2); 2,63 - 2,89 (m, 1H, CH_2); 6,03 - 6,22 (m, 1H, CH); 6,41 (dt, J = 10,2 Hz, 0,25 H, CH); 6,48 (dt, J = 10,2 Hz, 0,75 H, CH); 7,08 - 7,33 (m, 3H, Ar); 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,64 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{19}H_{13}F_3N_2O$:lle: C 66,67; H 3,83; N 8,18. Havaittu: C 66,55; H 3,86; N 8,10.

E. N-(4-syaanifenyyli)-2,2,2-trifluori-N-(1b,2,3,-7a-tetrahydronaft[1,2-b]oksiren-4-yyli)asetamidi

Liuosta, jossa oli N-(4-syaanifenyyli)-N-(7,8-dihydro-1-naftyyli)-2,2,2-trifluoriasetamidin ja vastaavan 5,6-dihydroisomeerin (4,3 g, 13 mmoolia) 3:1 seosta ja m-klooriperoksibentsoehappoa (80 - 85 %, 4,0 g, 19 mmoolia) (Aldrich) metyleenikloridissa (60 ml), sekoitettiin 50 minuuttia huoneenlämpötilassa. Liuos laimennettiin metyleenikloridilla (100 ml), pestiin kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (2 x 30 ml), kuivattiin (K_2CO_3) ja väkevöitiin tyhjössä. Epoksidi-isomeerit erotettiin kromatografisesti silikageelillä, eluoiden dietyylieetteri:heksaanilla (7:13 - 9:11) ja rikastettu isomeeri uudelleenkiteytettiin dietyylieetteri:heksaanista. Emäliuos yhdistettiin joidenkin sekajakeiden kanssa kromatografiasta ja puhdistettiin toistamalla menetelmä. Yhdistetty kiinteä aine kuivattiin suurtyhjössä antamaan N-(4-syaanifenyyli)-2,2,2-trifluoriN-(1a,2,3,7b-tetrahydronaft[1,2-b]oksiren-4-yyli)asetamidi (2,8 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ: 1,69 (dt, J = 14,5 Hz, 1H, CH_2); 2,03 - 2,25 (m, 1H, CH_2); 2,31 - 2,69 (m, 2H, CH_2); 3,70 - 3,78 (m, 1H, OCH); 3,90 (d, J = 4 Hz, 1H, OCH); 7,29 - 7,42 (m, 4H, Ar); 7,50 - 7,60 (m, 1H, Ar); 7,63 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{19}H_{13}F_3N_2O_2$:lle: C 63,69; H 3,66; N 7,82. Havaittu: C 63,70; H 3,66; N 7,76.

F. N-(4-syaanifenyyli)-2,2,2-trifluori-N-(5,6,7,8-tetra)hydro-6-okso-1-naftyyli)asetamidi

Liuosta, jossa oli N-(4-syaanifenyyli)-2,2,2-trifluori-N-(1a,2,3,7b-tetrahydronaft[1,2-b]oksiren-4-yyli)-asetamidia (2,8 g, 7,8 mmoolia) dietyylieetterissä (80 ml), käsiteltiin $BF_3.Et_2O$:lla (2,0 ml, 16 mmoolia) ja saatua suspensiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa. Suspensio laimennettiin metyleenikloridilla yhden ja kolmen tunnin jälkeen (80 ja 40 ml) ja lisää $BF_3.Et_2O$ (2 x 1,0 ml, 16 mmoolia) lisättiin kahden ja neljän tunnin välein.

Reaktioseosta sekoitettiin yön yli, sitten lisättiin hitaasti $NaHCO_3$-liuosta (70 ml). Vesipitoinen faasi erotettiin ja uutettiin metyleenikloridilla (40 ml). Orgaaniset liuokset kuivattiin (K_2CO_3), väkevöitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä dietyylieetteri:heksaanilla (2:3 - 1:1) antamaan N-(4-syaanifenyyli)-2,2,2-trifluori-N-(5,6,7,8-tetrahydro-6-okso-1-naftyyli)asetamidi (1,17 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ: 2,44 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2); 2,69 (dt, J = 16,7 Hz, 1H, CH_2); 3,03 (dt, J = 16,6 Hz, 1H, CH_2); 3,63 (voimakkaasti kytkeytynyt AB-pari, 2H, C^5H_2); 7,25 - 7,45 (m, 5H, Ar); 7,67 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{19}H_{13}F_3N_2O_2$:lle: C 63,69; H 3,66; N 7,82. Havaittu: C 63,75; H 3,72; H 7,74.

G. Metyyli-5-(N-(4-syaanifenyyli)-2,2,2-trifluoriasetamido)-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftaleenikarboksylaatti

Liuos, jossa oli N-(4-syaanifenyyli)-2,2,2-trifluori-N-(5,6,7,8-tetrahydro-6-okso-1-naftyyli)asetamidia (1,17 g, 3,27 mmoolia) THF:ssä (15 ml), lisättiin tipoittain 15 minuutin aikana sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli 80-%:ista NaH (0,30 g, 10 mmoolia) (Aldrich) metyylisyaaniformiaatissa (1,5 ml, 19 mmoolia) (Aldrich) ja THF:ssä (15 ml), typen paineessa. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, tukahdutettiin sitten etikkahapolla (0,7 ml, 12 mmoolia). Liuos väkevöitiin tyhjössä silikageelillä (3 g) ja absorboitunut aine puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (30 g) eluoiden eetteri:heksaanilla (1:4 - 1:3) antamaan metyyli5-(N-(4-syaanifenyyli)-2,2,2-trifluoriasetamido)-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftaleenikarboksylaatti (0,64 g). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ: 2,5 - 2,9 (m, 4H, CH_2CH_2); 3,93 (s, 3H, CH_3); 7,10 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,32 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,39 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,64 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 13,35 (s, 1H,

OH). Analyysi, laskettu $C_{21}H_{15}F_3N_2O_4$:lle: C 60,58; H 3,63; N 6,73. Havaittu: C 60,66; H 3,66; N 6,68.

H.N-(7-(4-syaanianilino)-1,2-dihydro-1-oksobentso-[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi

Liuokseen, jossa oli natriumetoksidia, joka oli valmistettu saattamalla natrium (0,28 g, 12 mmoolia) reagoimaan etanolin (6 ml) kanssa, lisättiin guanidiinihydrokloridia (1,2 g, 12 mmoolia) ja seoksen annettiin sekoittua hetki palautusjäähdyttäen. Liuos, jossa oli metyyli-5-(N-(4-syaanifenyyli)-2,2,2-trifluoriasetamido)-3,4-dihydro-2-hydroksi-1-naftaleenikarboksylaattia (0,63 g, 1,5 mmoolia) etanolissa (6 ml), lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen typen paineessa 18 tuntia. Liuos laimennettiin vedellä (50 ml), neutraloitiin etikkahapolla ja saatu sakka suodatettiin ja kuivattiin 110 °C:ssa alennetussa paineessa. Liuosta, jossa oli kiinteää ainetta trimetyylietikkahappoanhydridissä (10 ml), palautusjäähdytettiin n. viisi minuuttia ja väkevöitiin sitten suurtyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä (30 g) ja eluoitiin etyyliasetaatti:metyleenikloridilla (1:9) ja saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin dietyylieetteristä, liete laimennettiin heksaanilla, suodatettiin ja kiinteä aine kuivattiin 100 °C:ssa alennetussa paineessa antamaan N-(7-(4-syaanianilino)-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi (0,48 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,23 (s, 9H, t-butyyli), 2,67 (s, 4H, $ArCH_2$'t), 6,68 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar), 7,10 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,26 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,50 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar), 8,38 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,53 (s, 1H, C^7-NH), 11,28 (br s, 1H, N^2H), 12,16 (br s, 1H, C^3-NH). Liuosta, jossa oli pivalamidia (0,15 g) ja 10-%:ista palladium/hiiltä (70 mg) diglyymissä (5 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen typen paineessa 10 tuntia. Trimetyylietikkahappoanhydridiä (2 x 0,5 ml, 4,9 mmoolia) lisättiin 5 ja 9 tunnin kohdalla. Liuos laimen-

nettiin diglyymillä (15 ml), suodatettiin kuumana piimaan läpi ja väkevöitiin suurtyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (15 g) eluoiden etyyliasetaatti:metyleenikloridilla (1:9) ja uudelleenkiteytettiin sitten metanolista. Kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin 90 °C:ssa alennetussa paineessa antamaan N-(7-(4-syaanianilino)-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidi (86 mg). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,26 (s, 9H, t-butyyli); 6,85 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,49 - 7,60 (m, 4H, Ar); 7,72 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,29 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 9,07 (s, 1H, C^7-NH); 9,61 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 11,25 (br s, 1H, N^2H); 12,32 (br s, 1H, C^3-NH). Massaspektri (CI-CH_4) 412 (M+1, 100 %). Analyysi, laskutettu $C_{24}H_{21}N_5O_2 \cdot 17/100H_2O$:lle: C 69,54; H 5,19; N 16,89. Havaittu: C 69,56; H 5,23; N 16,88.

I. Dietyyli-N-(4-((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaatti

Suspensiota, jossa oli N-(7-(4-syaanianilino)-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidiä (82 mg, 0,20 mmoolia) etanolissa (1 ml) ja 1 N NaOH:ssa (4 ml), sekoitettiin typen painessa palautusjäähdyttäen yön yli. Liuoksen annettiin jäähtyä, tehtiin happamaksi pH-arvoon 3 väkevällä HCl:llä, saatua suspensiota sekoitettiin 30 minuuttia ja suodatettiin sitten. Kiinteä aine pestiin vedellä ja kuivattiin 120 °C:ssa alennetussa paineessa antamaan 4-((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]-kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoehappo. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 6,85 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,30 (br s, 2H, NH_2); 7,39 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,64 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,28 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,85 (s, 1H, C^7-NH); 9,44 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 11,5 - 12,9 (2H, CO_2H ja N^2H). Liuosta, jossa oli edeltävää bentsoehappo, L-glutamiinihappodietyyliesterihydrokloridia (80 mg, 0,33 mmoolia) (Aldrich), bentsotriatsol-1-yylioksitris(dimetyyliamino)-fosfonium-

heksafluorifosfaattia (90 mg, 0,20 mmoolia) (Richelieu Biotechnologies) ja trietyyliamiinia (90 l, 0,64 mmoolia) DMF:ssä (6 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa yksi tunti ja sitten väkevöitiin suurtyhjössä. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (10 - 15 g) kolme kertaa eluoiden metanoli/metyleenikloridilla. Vettä (n. 5 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli kiinteää ainetta etanolissa, etanoli poistettiin tyhjössä ja kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan dietyyli-N-(4-((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaatti (35 mg). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,14 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 1,85 - 2,15 (m, 2H, glu CH_2); 2,40 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 4,03 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,30 - 4,45 (m, 1H, glu CH); 6,63 (br s, 2H, NH_2); 6,85 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,29 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,71 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,18 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,36 (d, J = 7 Hz, 1H, glu NH); 8,64 (s, 1H, C^7-NH); 9,45 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 11,22 (br s, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4): 532 (M+1, 62,5 %). Analyysi, laskettu $C_{28}H_{29}N_5O_6 \cdot H_2O$:lle: C 61,19; H 5,69; N 12,74. Havaittu: C 61,20; H 5,44; N 12,68.

J. **Dietyyli-N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaatti**

(0,061 g, 46 %) valmistettiin samalla tavalla N-(7-(4-syaanianilino)-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-3-yyli)pivalamidista (0,10 g, 0,24 mmoolia). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3); 1,90 - 2,16 (m, 2H, glu CH_2); 2,42 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,45 - 2,55 (m, 2H, $ArCH_2$); 2,58 - 2,67 (m, 2H, $ArCH_2$); 4,05 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,09 (q, J = 7 Hz, 2H, esteri CH_2); 4,34 - 4,44 (m, 1H, glu

CH); 6,67 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 6,7 ((br s, 2H, NH_2); 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,16 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,70 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,10 (S, 1H, ArNH); 8,30 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,33 (d, J = 8 Hz, 1H, glu NH); 10,92 (S, 1H, N^2H). Massaspektri (CI-CH_4): 534 (M+1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{28}H_{31}N_5O_6 \cdot 17/20H_2O$:lle: C 61,27; H 6,00; N 12,76. Havaittu: C 61,21; H 5,94; N 12,70.

K.N-(4-((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

Liuosta, jossa oli dietyyli-N-(4-((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaattia (31 mg, 0,056 mmoolia) etanolissa (1 ml) ja 0,25 N NaOH:ssa (4 ml), sekoitettiin typen paineessa huoneenlämpötilassa kolme tuntia. Sitten liuos tehtiin happamaksi pH-arvoon 3 1 N vetykloridihapolla ja saadun suspension annettiin sekoittua 15 minuuttia. Kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin suurtyhjössä antamaan N-(4-((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo (27 mg). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,79 - 2,16 (m, 2H, glu CH_2); 2,32 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 4,27 - 4,41 (m, 1H, glu CH); 6,55 (br s, 2H, NH_2); 6,85 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 7,27 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 7,34 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar); 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,72 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,16 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 8,24 (d, J = 8 Hz, 1H, glu NH); 8,62 (s, 1H, C^7-NH); 9,45 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar); 11,13 (br s, 1H, N^2H); 12,31 (br s, 2H, CO_2H:t). Analyysi, laskettu $C_{24}H_{21}N_5O_6 \cdot 5/4H_2O$:lle: C 57,89; H 4,76; N 14,06. Havaittu: C 57,93; H 4,73; N 13,99.

L. N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso-[f]kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo

(27 mg, 52 %) valmistettiin samalla tavalla dietyyli-N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamaatista (56 mg, 0,10 mmoolia). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 1,78 - 2,16 (m,

2H, glu CH_2); 2,32 (t, J = 7 Hz, 2H, glu CH_2); 2,40 - 2,54 (m, 2H, $ArCH_2$); 2,54 - 2,67 (m, 2H, $ArCH_2$); 4,27 - 4,43 (m, 1H, glu CH); 6,65 (peittävä br s, 2H, NH_2 ja d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 6,97 (dd, J = 8,1 Hz, 1H, Ar); 7,14 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); 7,68 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar); 8,07 (s, 1H, ArNH); 8,19 (d, J = 8 Hz, 1H, glu NH); 8,27 (dd, J = 8,1 Hz, 1H, Ar); 10,90 (br s, 1H, N^2H); 12,30 (br s, 2H, CO_2H:t). Analyysi, laskettu $C_{24}H_{23}N_5O_6 \cdot 8/5H_2O$:lle: C 56,94; H 5,22; N 13,83. Havaittu: C 56,96; H 5,21; N 13,86.

Esimerkki 40

3-amino-9-kloori-5,6-dihydrobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni hydrokloridi

1,3-diamino-9-kloori-5,6-dihydrokinatsoliinia (4,0 g) (A. Rosowsky et al., J. Heterocyclic Chem., 9, 263, (1972)), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 6 M HCl:ssä (400 ml) 2,5 tuntia. Liuos suodatettiin otsikkoyhdisteen 1-amino-3-okso-isomeerin (0,6 g) poistamiseksi ja suodosta kuumennettiin 1,5 lisätuntia. Tuote kerättiin suodattamalla jäähdytetystä reaktioseoksesta, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä (0,508 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 250 MHz) δ: 2,82 (m, 4H, CH_2); 4,0 (v br s, 1H); 7,26 (m, 2H, Ar); 8,27, br s, 2H, NH_2); 8,38 (s, 1H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{12}H_{10}ClN_3O.HCl$:lle: C 50,72; H 3,90; N 14,59. Havaittu: C 50,56; H 4,04; N 14,51.

Valmistettiin myös vastaavista diamiineista (A. Rosowsky et al., J. Heterocyclic Chem., 9, 263, (1972)) pääosin samanlaisella menetelmällä **3-amino-5,6-dihydro-8-metoksibentso[f]kinatsolin-1(2H)-onihydrokloridi**, (9,5 % diamiinista), ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 250 MHz) δ: 2,77 (m, 4H, CH_2); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 6,81 (m, 1H); 8,27 (m, 2H); 8,10 (br s, 1H). Massaspektri (EI): 243 (M^+), 100 %. Analyysi, laskettu $C_{13}H_{13}N_3O_2.HCl.11/25H_2O$:lle: C 54,27; H 5,21; N 14,61. Havaittu: C 54,55; H 5,53; N 14,46.

3-amino-5,6-dihydro-7-metoksibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni hydrokloridi, (24,7 % diamiinista), ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80 MHz) δ: 2,75 (m, 4H, CH_2); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 7,08 (m, 2H, Ar); 8,00 (m, 1H, Ar); 8,21 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{13}H_{13}N_3O_2$.HCl.4/5H_2O:lle: C 53,08; H 5,35; N 14,29. Havaittu: C 52,99; H 5,36; N 14,32; ja

3-amino-5,6-dihydro-9-metoksibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni hydrokloridi

(15,6 % diamiinista), ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 80 MHz) δ: 2,76 (m, 4H, CH_2); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 6,76 (dd, J = 8, 2,5 Hz, 1H, Ar); 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar); 8,19 (br s, 1H, NH). Analyysi, laskettu $C_{13}H_{13}N_3O_2$.HCl:lle: C 55,82; H 5,04; N 15,02. Havaittu: C 55,67; H 5,09; N 15,03.

Esimerkki 41

2,4-diaminodibentso[f,h]kinatsoliini

Liuoksen, jossa oli 9-aminofenantreenia (1,0 g, 5,2 mmoolia) (Aldrich) ja natriumdisyaaniamidia (0,90 g, 10 mmoolia) kuumassa etikkahapossa (50 ml), annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin yksi tunti. Liuos laimennettiin vedellä (n. 200 ml), pH säädettiin arvoon 6 NH_4OH:lla ja uutettiin metyleenikloridilla (200 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin (K_2CO_3), väkevöitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden etyyliasetaatti:metyleenikloridilla (1:1) antamaan ei-syklisoitu addukti (0,82 g). Liuosta, jossa oli tätä kiinteää ainetta diglyymissä (20 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen typen paineessa yksi tunti ja väkevöitiin sitten tyhjössä. Kiinteä aine suspendoitiin metyleenikloridiin, suodatettiin ja kromatografoitiin sitten silikageelillä (15 g) eluoiden metanoli:metyleenikloridilla (1:9). Kiinteä aine saostui väkevöitäessä eluentti tyhjössä ja suodatettiin ja kuivatiin 85 °C:ssa alennetussa paineessa antamaan 2,4-diaminodibentso[f,h]kinatsoliini (0,26 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 6,24 (brs, 2H, NH_2);

6,92 (brs, 2H, NH_2); 7,42 - 7,80 (m, 4H, Ar); 8,57 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar); 8,67 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar); 8,94 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H, Ar). Analyysi, laskettu $C_{16}H_{12}N_4 \cdot 0,25H_2O$:lle: C 72,57; H 4,76; N 21,16. Havaittu: C 72,63; H 4,69; N 21,14.

2-aminodibentso[f,h]kinatsolin-4(3H)-oni

Suspensiota, jossa oli 2,4-diaminodibentso[f,h]kinatsoliinia (0,20 g, 0,76 mmoolia) 1 N HCl:ssä (150 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen 24 tuntia ja neutraloitiin sitten NH_4OH:lla. Saatu kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja metanolilla, suspendoitiin sitten lämpimään metanoliin (50 ml) 20 minuutin aikana, suodatettiin ja kuivattiin 90 °C:ssa alennetussa paineessa. Kiinteä aine lähes liukeni metanoliin (100 ml) ja 1 N NaOH:hon (n. 1,5 ml), suodatettiin ja suodos neutraloitiin etikkahapolla antamaan sakka, joka suodatettiin, pestiin etanolilla ja kuivattiin 90 °C:ssa alennetussa paineessa. Kiinteää ainetta kuumennettiin hetki palautusjäähdyttäen trimetyylietikkahappoanhydridissä (4 ml), liuos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös altistettiin silikageelikromatografialle eluoiden metyleenikloridilla, jossa oli pieni osuus etyyliasetaattia. Pivalamidia (ei kuvattu) hydrolysoitiin liuoksessa, jossa oli metanolia (9 ml) ja 1 N NaOH (1 ml) palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia. Liuos neutraloitiin etikkahapolla ja sakka suodatettiin, pestiin metanolilla ja kuivattiin 90 °C:ssa alennetussa paineessa antamaan 2-aminodibentso[f,h]kinatsolin-4-(3H)-oni beesinvärisenä kiinteänä aineena (0,10 g). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 200 MHz) δ: 6,69 (br s, 2H, NH_2); 7,47 - 7,84 (m, 4H, Ar); 8,66 - 8,80 (m, 2H, Ar); 8,96 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H, Ar); 9,75 - 9,83 (m, 1H, Ar); 11,26 (br s, 1H, NH). Massaspektri (CI-CH_4) 262 (M+1, 100 %). Analyysi, laskettu $C_{16}H_{11}N_3O$:lle: C 73,55; H 4,24; N 16,08. Havaittu: C 73,52; H 4,27; N 16,03.

Biologiset koetulokset

Käytetyt menetelmät tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden arvioimiseksi kasvaimia vastustavina aineina, on esitetty seuraavassa.

Timidylaattisyntaasi-inhibitio

Ihmisen tymidylaattisyntaasi(TS) SV40-transformoidusta ihmisen sidekudossolusta kloonattiin Escherichia colissa (I. Dev ja W. Dallas, henkilökohtainen julkaisu) ja proteiini puhdistettiin homogeeniseksi affiniteettikromatografisesti (Rode, W., Scanlon, K. J., Hynes, J. B., Bertino, J. R., J. Biol. Chem., 254, 1979, 11538).

Entsyymit analysoitiin ja entsyymin inhibition laajuus erilaisille yhdisteille määritettiin Robertsin (Biochemistry, 5, 1966, 3546) tritiumin vapautuskokeella, modifioituna Dev et al.:in menetelmällä (J. Biol. Chem., 264, 1989, 19132).

Kasvainsolujen kasvun inhibitio määritettiin kuten on äskettäin kuvattu (Patil, S. D., Jones, C., Nair, M. G., Galivan, J., Maley, F., Kisliuk, R. L., Gaumont, Y., Duch, D. ja Ferone, R., julkaisussa J. Med. Chem., 32, 1989, 1284) ja modifioitu kuten edellä on esitetty.

Solut ja elatusneste

SW480 jaWiDr paksusuolen rauhaskudossyöpää, MCF-7 rintarauhaskudossyöpää, A427 keuhkosyöpää ja MOLT-4 T-soluleukemiaa käytettiin yhdisteiden primaarisessa pikakokeessa. WiDr ja MOLT-4 soluja kasvatettiin RPMI 1640 elatusnesteessä, johon oli lisätty 10 nM kalsiumleukovoriinia foolihapon asemesta folaattilähteeksi, 10-%:ista dialysoitua naudan sikiöseerumia, penisilliiniä ja streptomysiiniä. MCF-7, A427 ja SW480 kasvatettiin edeltävässä elatusnesteessä, johon lisäksi oli lisätty natriumpyruvaattia (110 g/ml).

Solumyrkkykoe

Solut pipetoitiin 96-kuoppalevyille käyttäen Perkin-Elmer pipetointilaitteistoa (Pro/pette). SW480 ja A427

pipetoitiin määrinä 8000 solua/kuoppa, MCF-7 10 000, WiDr 7500 ja MOLT-4 12 500 solua/kuoppa, kaikki 150 µl:ssa elatusnestettä. Ennen lääkkeiden lisäämistä viljelmiä inkuboitiin 24 tuntia 37 °C:ssa. Yhdisteet lisättiin 2 x pitoisuuksina 150 µl:ssa elatusnestettä ja kukin pitoisuus analysoitiin triplikaattina. Mikäli DMSO:ta tai etanolia käytettiin yhdisteiden liuottamiseksi, tarkoituksenmukaiset kontrollit ajettiin, mikäli pitoisuus ylitti 0,01 %. Viljelmiä inkuboitiin 72 tuntia (96 tuntia SW480:lle ja MCF-7:lle) 37 °C:n kostutetussa lämpökaapissa 5-%:isessa CO_2:ssa. Solujen kasvun inhibitio määritettiin käyttäen MTT värinvähentymiskoetta.

MTT-värinvähentymiskoe

Solulaimennukset standardikäyrälle valmistettiin 72 tunnin log-vaiheen viljelmästä. Sarjalaimennukset pipetoitiin triplikaatteina 96-kuoppalevyille ja inkuboitiin 37 °C:ssa yksi tunti. MTT (3-(4,5-dimetyylitiatsol-2-yyli)-2,5-difenyylitetratsoliumbromidi) liuotettiin PBS:ään 5 mg/ml ja sonikoitiin 30 sekuntia. Käyttäen Perkin Elmer pipetointilaitteistoa Pro/pette, 200 µl elatusnestettä poistettiin ja 100 µl MTT lisättiin standardikäyrän ja koelevyjen kuoppiin. Suspensioviljelmiä sentrifugoitiin viisi minuuttia 1 000 rpm:llä ennen elatusnesteen poistamista kuopista. Levyjä inkuboitiin yksi tunti 37 °C:ssa tasosekoittimella. Tämän inkuboinnin jälkeen 100 µl elatusnestettä poistettiin kuopista ja 100 µl DMSO lisättiin jokaiseen kuoppaan. Levyjä sonikoitiin n. 10 sekuntia saostuneen formatsaaniväriaineen liuottamiseksi. Jokaisen kuopan absorbanssi määritettiin käyttäen Titertek Multiscan MC mikrotiitterilevyä lukemalla 570 nm referenssiaallonpituudella 750 nm. Tulokset kerättiin käyttäen Mariachi Seed-2 ja tallennettiin ja analysoitiin käyttäen IBM-AT:tä ja Lotus 1-2-3 tietokoneohjelmaa.

Taulukko A

Tämän keksinnön yhdisteiden nisäkkään tymidylaattisyntaasientsyymin inhibitiotulokset.

Seuraavilla yhdisteillä oli I_{50} 1 - 300 µM suhteessa nisäkkään entsyymeihin.

3-amino-9-kloori-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3,9-diamino-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni

3-amino-9-etoksi-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-N,N-dietyyli-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-sulfoniamidi*

3-amino-7-fluori-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-5,6-dihydro-7-jodibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3,8-diamino-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni

3-amino-8-kloori-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso(f)kinatsolin-8-sulfoniamidi

3-amino-5,6-dihydro-6,6-dimetyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-8-kloori-5,6-dihydro-6-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-9-bromi-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni

3-amino-5,6-dihydro-9-hydroksibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-5,6-dihydro-9-(metyylitio)bentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-5,6-dihydro-7-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni

3-amino-5,6-dihydro-8-nitro(f)kinatsolin-1(2H)-oni

3-amino-8-bromi-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni

3-amino-8,9-dikloori-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni

3-amino-9-bromi-5,6-dihydro-8-nitrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-9-fluori-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-9-etynyyli-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-9-(etyylitio)-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-5,6-dihydro-6-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-7-bromi-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-8-fluori-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-5,6-dihydro-7,9-dimetyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3,8-diamino-9-bromi-5,6-dihydrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-8-bromi-N,N-dietyyli-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso(f)kinatsoliini-9-sulfoniamidi*
3-amino-6-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-7-bromibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-9-metoksibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3,8-diaminobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3,10-diaminobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-7,9-dimetyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-8-bromi-9-nitrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-8-fluori-10-nitrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-8-bromi-7-nitrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3,10-diamino-8-fluoribentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-9-bromi-8-nitrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3,7-diaminobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-8-fluoribentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-7-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-7-jodibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-6-(metoksimetyyli)bentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3,7-diamino-8-bromibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-8-fluori-7-nitrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-8-kloori-6-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3,8,10-triaminobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-8-bromi-N,N-dietyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso(f)-kinatsoliini-9-sulfoniamidi
3-amino- -(hydroksimetyyli)bentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-7-fluoribentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-8-klooribentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-9-etoksibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-10-nitrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
2-aminodibentso(f,h)kinatsolin-4(3H)-oni*
3-amino-8,10-dinitrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3,8-diamino-7,9-dibromibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-7-klooribentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-9-(etyylitio)bentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-N,N-dimetyyli-1,2-dihydro-1-oksobentso(f)kinatsoliini-9-sulfoniamidi
9-kloori-5,6-dihydro-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsoliini-9-sulfonyylikloridi*
1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsoliini-9-sulfoniamidi*
9-bromi-5,6-dihydro-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
N,N-dietyyli-1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)-kinatsoliini-9-sulfoniamidi*
5,6-dihydro-7-jodi-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
9-fluori-5,6-dihydro-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
5,6-dihydro-9-jodi-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
1,2,5,6-tetrahydro-N,N-3-trimetyylibentso(f)kinatsoliini-9-sulfoniamidi*
7-kloori-5,6-dihydro-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
7-kloori-3-metyyibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
9-fluori-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
7-jodi-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
N-(4-(metyyli((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso-(f)kinatsolin-9-yyli)sulfonyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro(f)kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

N-(4-(((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso(f)kinatsolin-8-yyli)sulfonyyli)(2-propynyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

N-(4-((3-amino-9-bromi-1,2-dihydro-1-oksobentso(f)kinatsolin-8-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsolin-7-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

3-metyyli-9-((4-nitroanilino)metyyli)bentso)(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsonitriili*

9-((2-fluorianilino)metyyli)-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

9-((3,4-difluorianilino)metyyli)-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)oksi)bentsonitriili*

N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)karbonyyli)amino)bentsoyyli)-1-glutamiinihappo*

N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-8-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

Seuraavien yhdisteiden I_{50}-arvot olivat pienempiä kuin 1 µM.

3-amino-5,6-dihydro-9-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-9-fluori-5,6-dihydro-6-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-5,6-dihydro-9-jodibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-9-klooribentso(f)kinatsolin-1(2)-oni*

3-amino-9-etyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3,10-diamino-9-bromibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

3-amino-9-hydroksibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni

3-amino-9-((4-asetyylianilino)metyyli)bentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-9-bromibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-9-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3,8-diamino-9-bromibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-9-(metyylitio)bentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3,9-diaminobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni
3-amino-9-fluoribentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-9-jodibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-9-etynyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-9-kloori-6-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-8,9-diklooribentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
3-amino-9-bromi-10-nitrobentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoehappo*
4'-fluori-1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsoliini-9-sulfonianilidi*
1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-4'-nitro-1-oksobentso(f)kinatsoliini-9-sulfonianilidi*
4-((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsamidi*
4'-asetyyli-1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)-kinatsoliini-9-sulfonianilidi*
9-kloori-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
9-bromi-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
9-jodi-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*
N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*
N-(4-(((3-amino-8-bromi-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)sulfonyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*
N-(4-(((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso(f)kinatsolin-8-yyli)sulfonyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*
N-(4-((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

(S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaarihappo*

N-(4-((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso(f)kinatsolin-7-yyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)metyyli)metyyliamino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)metoksi)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)amino)sulfonyyli)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso(f)kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

3-metyyli-9-(((1-okso-5-indanyyli)amino)metyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni*

4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoehappo*

3-metyyli-9-(anilinometyyli)bentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

9-((3-kloorianilino)metyyli)-3-metyylibentso(f)kinatsolin-1(2H)-oni*

(S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)metyyliamino)-1-okso-2-isoindolinyyli)-glutaarihappo*

(RS)-2-(2-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-2-oksoetyyli)glutaarihappo*

(E)-N-(4-(2-(1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)vinyyli)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

N-(4-(2-(1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)etyyli)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo*

4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-4-oksovoihappo*

dodekyyli-4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-4-oksobutyraatti*

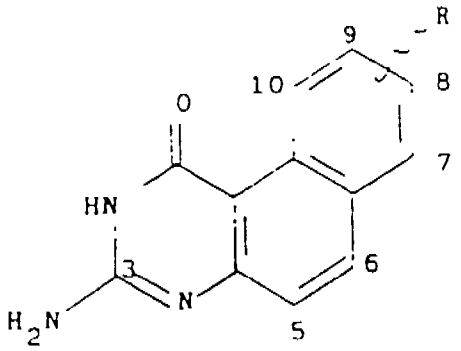
N-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-N-(2-hydroksietyyli)bentsamidi*

[a] Analysoitu vapauttamalla ^3H_2O 5-^{3}H-dUMP:stä. Reaktioseos 20 µM dUMP:ssä (K_m n. 10 µM) ja 40 µM 5,10-metyleenitetrahydrofolaatissa (K_m n. 20 - 40 µM).

[b] Nisäkäsarvot määritettiin ihmisen (*) tai vasikan kateenkorvaentsyymistä.

Taulukko B.

Kasvainsoluviljelmän solumyrkkytulokset täysin aromaattisille bentsokinatsoliineille (3-aminojohdannaiset)



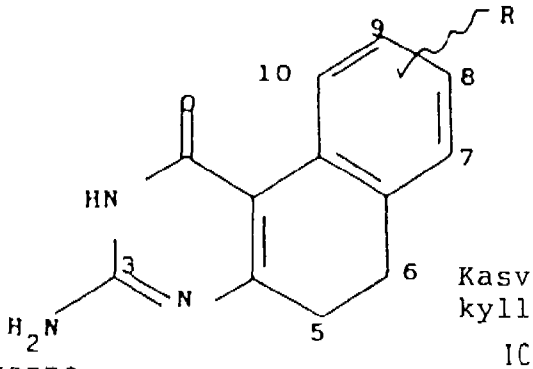
Rakenne	Kasvainsoluviljelmän solumyrkyllisyys $IC_{50}(\mu M)$	
R	SW480[a]	muut[b]
8-fluori	50	100 (D98)
7-fluori	30	
7-metyyli	35	53 (D98); 32 (L)
7-bromi	10	56 (D98); 28 (L)
7-iodi	10	
9-fluori	10	10 (MCF-7); 7 (A-427)
9-kloori	3	
9-bromi	10	30 (D98); 2.5 (L)
9-iodi	5	
9-metoksi	20	
9-metyyli	30	8 (L)
9-etoksi	20	
9-etyyli	20	
9-etenyyli	6	
9-etynyyli	20	60 (D98); 18 (L)
8-amino	100	53 (D98); 40 (L)
6-metoksimetyyli	60	74 (D98); 56 (L)
7-NH_2-8-Br	20	

7-NH_2-8-F	30	
7-NO_2-8-F	30	20 (D98); 14 (L)
5,6-bentso	4	
8-F-10-NO_2	50	
6-metyyli-9-kloori	2	
7-NO_2-8-Br	25	
8,9-dikloori	20	50 (D98); 45 (L)
8-F-10-NH_2	70	
8-NH_2-9-Br	15	
8-NO_2-9-Br	2,5	
8-Br-9-SO_2NEt_2	2,5	
9-Br-10-NO_2	20	
9-Br-10-NH_2	30	
7-kloori	25	60 (D98); 46 (L)
9-OH	40	
9-NH_2	80	
9-SO_2NEt_2	15	
9-CH_2NH-4'-$C_6H_4COCH_3$	0,045	0,03 (MCF-7)

[a]SW480 on ihmisen paksusuolen rauhaskudossyöpä; MCF-7 on ihmisen rintarauhaskudossyöpä; A-427 on keuhkosyöpä; D98 on ihmisen luuydinsolulinja; L on hiiren sidekudosta muodostava solulinja

Taulukko C.

Kasvainsoluviljelmän solumyrkkytulokset 5,6-dihydrobentsokinatsoliineille (3-aminojohdannaiset)



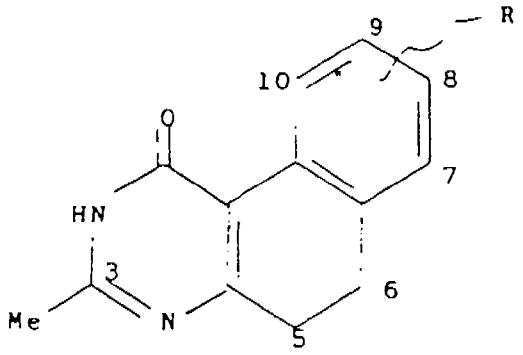
Rakenne R	Kasvainsoluviljelmän solumyrkyllisyys $IC_{50}(\mu M)$ SW480[a]	muut[b]
9-fluori	80	90 (D98); 30 (L)
9-kloori	25	25 (L)
9-bromi	25	12,5 (L)
9-iodi	15	20 (MCF-7); 10 (A-427);
9-etynyyli	35	
9-metoksi	25	70 (D98); 3,3 (L)
9-etoksi	70	58 (D98); 40 (L)
9-metyylitio	60	46 (L)
9-etyylitio	40	54 (D98); 33 (L)
9-SO_2NEt_2	30	
8-SO_2N-(propargyyli)$_2$	60	
8-fluori	80	
8,9-dikloori	24	10(MCF-7);43(D98);19(L)
7,8-bentso	30	50 (D98); 14 (L)
8-NO_2-9-Br	12	
8-NH_2-9-Br	15	
8-bromi-9-N,N-dietyylisulfonamido	7,5	

[a]SW480 on ihmisen paksusuolen rauhaskudossyöpä

[b]MCF-7 on ihmisen rintarauhaskudossyöpä; D98 on ihmisen luuydinsolulinja; L on hiiren sidekudosta muodostava solulinja; A-427 on keuhkosyöpä.

Taulukko D.

Kasvainsoluviljelmän solumyrkkytulokset 5,6-dihydrobentsokinatsoliineille (3-metyylijohdannaiset)



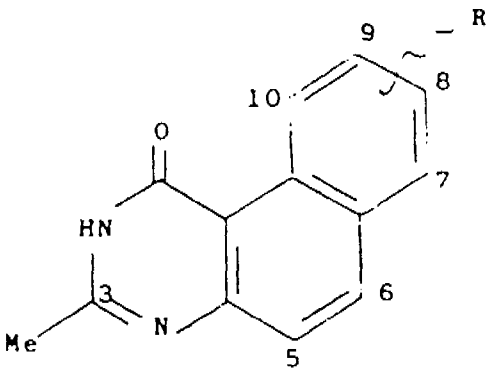
Rakenne	Kasvainsoluviljelmän solumyrkyllisyys $IC_{50}(\mu M)$	
R	SW480[a]	muut[b]
9-Br	65	
9-I	25	70 (D98); 80 (L)
9-SO_2NH-4'-$C_6H_4NO_2$	30	
9-SO_2NH-4'-$C_6H_4COCH_3$	8	
9-SO_2NH-4'-C_6H_4F	25	
9-SO_2NH-4'-$C_6H_4CONH_2$	80	
7-Br	50	
7-I	80	45 (D98); 50 (L)
8-NO_2	100	52 (D98); 52 (L)
8-Br	65	

[a] SW480 on ihmisen paksusuolen rauhaskudossyöpä

[b] D98 on ihmisen luuydinsolulinja; L on hiiren sidekudosta muodostava solulinja

Taulukko E.

Kasvainsoluviljelmän solumyrkkytulokset täysin aromaattisille bentsokinatsoliineille (3-metyylijohdannaiset)



Rakenne	Kasvainsoluviljelmän solumyrkyllisyys $IC_{50}(\mu M)$	
R	SW480[a]	muut[b]
9-F	100	72 (D98); 50 (L)
9-Cl	10	82 (D98); 80 (L)
9-Br	6	68 (L)
7-Cl	50	50 (D98); 84 (L)
7-Br	50	
7-I	50	
8-F	15	68 (D98)
8-Br	30	
9-CH_2NH-4'-$C_6H_4NO_2$	0,4	
9-CH_2NH-4'-C_6H_4CN	0,03	
9-CH_2NH-C_6H_5	7,0	
9-CH_2NH-4'-C_6H_4OMe	n.a.	
9-CH_2NH-3'-C_6H_4Cl	n.a.	
9-CH_2NH-2'C_6H_4F	n.a.	

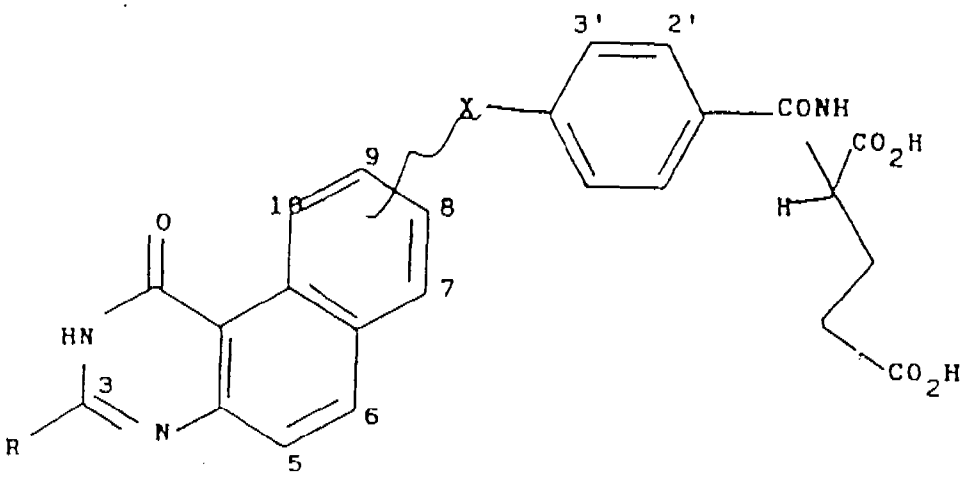
9-CH_2NH-3',4'-$C_6H_3F_2$	n.a.	
9-CH_2NH-5-(1-oksoinda-nyyli	0,015	0,25 (D98); 0,058 (L)
9-CH_2NH-4'-$C_6H_4CO_2H$	2,2	
9-O-4'-C_6H_4CN	>10	
9-CH_2NH-4'-C_6H_4CO-$(CH_2)_2CO_2H$	0,7	13,5 (D98); 8,8 (L)
9-CH_2NH-4'-C_6H_4CO-$CH_2CH(CO_2H)(CH_2)_2CO_2H$	0,03	
9-CH_2NH-4'-$C_6H_4CO_2$-n-$C_{12}H_{25}$	0,4	
9-CH_2NH-4'-C_6H_4CO-$NH(CH_2)_2OH$	n.a.	
9-CH_2NH-2',5'-tienyyli-CO-$NHCH(CO_2H)(CH_2)_2CO_2H$	0,1	

[a]SW480 on ihmisen paksusuolen rauhaskudossyöpä

[b]MCF-7 on ihmisen rintarauhaskudossyöpä; D98 on ihmisen luuydinsolulinja; L on hiiren sidekudosta muodostava solulinja

Taulukko F.

Soluviljelmän solumyrkky (CCCT) tulokset täysin aromaattisille bentsokinatsoliini p-aminobentsoyyliglutamaateille



R	X	muut	CCCT(μM) SW-480	MCF-7
NH_2	O-CH_2NH		0,60	0,025
NH_2	7-pABAglu[a]		n.a.[b]	8
NH_2	9-$NHSO_2$		>100	n.a.
NH_2	8-SO_2NH	9-Br	>50	>50
CH_3	7-SO_2NH		,100	50
CH_3	9-SO_2NH		2,4	0,07
CH_3	9-CH_2NH		0,35	0,0075
CH_3	9-CH_2NMe		1,5	0,018
CH_3	9-CH_2NH	2'-F	0,02	0,0007
CH_3	9-CH_2NH	2'-CH_2Nglu[c]	0,0008	0,0002
CH_3	9-CH_2NH	2'-SNglu[d]	2,0	n.a.
CH_3	9-CH_2O		70	7
CH_3	9-CH_2NMe	2'-CH_2Nglu[c]	0,5	n.a.
CH_3	8-CH_2NH		>100	
CH_3	9-CH=CH		>100	
CH_3	9-CH_2CH_2		9.0	
CH_3	9-CONH		n.a.	

[a] pABAglu = p-aminobentsoyyliglutamaattijäännös liittyneenä esitettyyn asemaan.

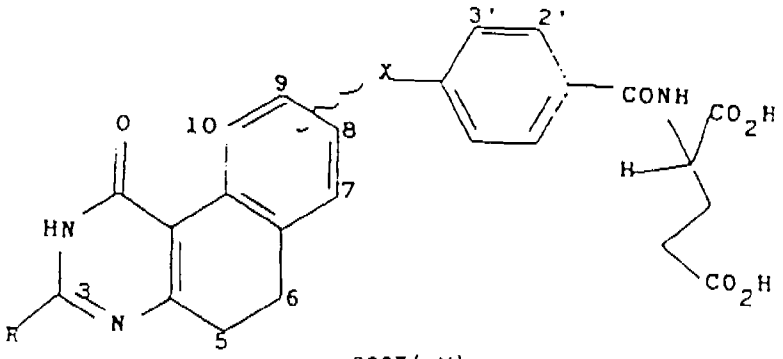
[b] ei analysoitu.

[c] metyleenisilta aromaattirenkaan 2'-aseman ja aminohappotypen välillä.

[d] sulfidisilta aromaattisen renkaan 2'-aseman ja aminohapon typen välillä.

Taulukko G.

Soluviljelmä solumyrkky (CCCT) tulokset dihydrobentsokinatsoliini p-aminobentsoyyliglutamaateille.

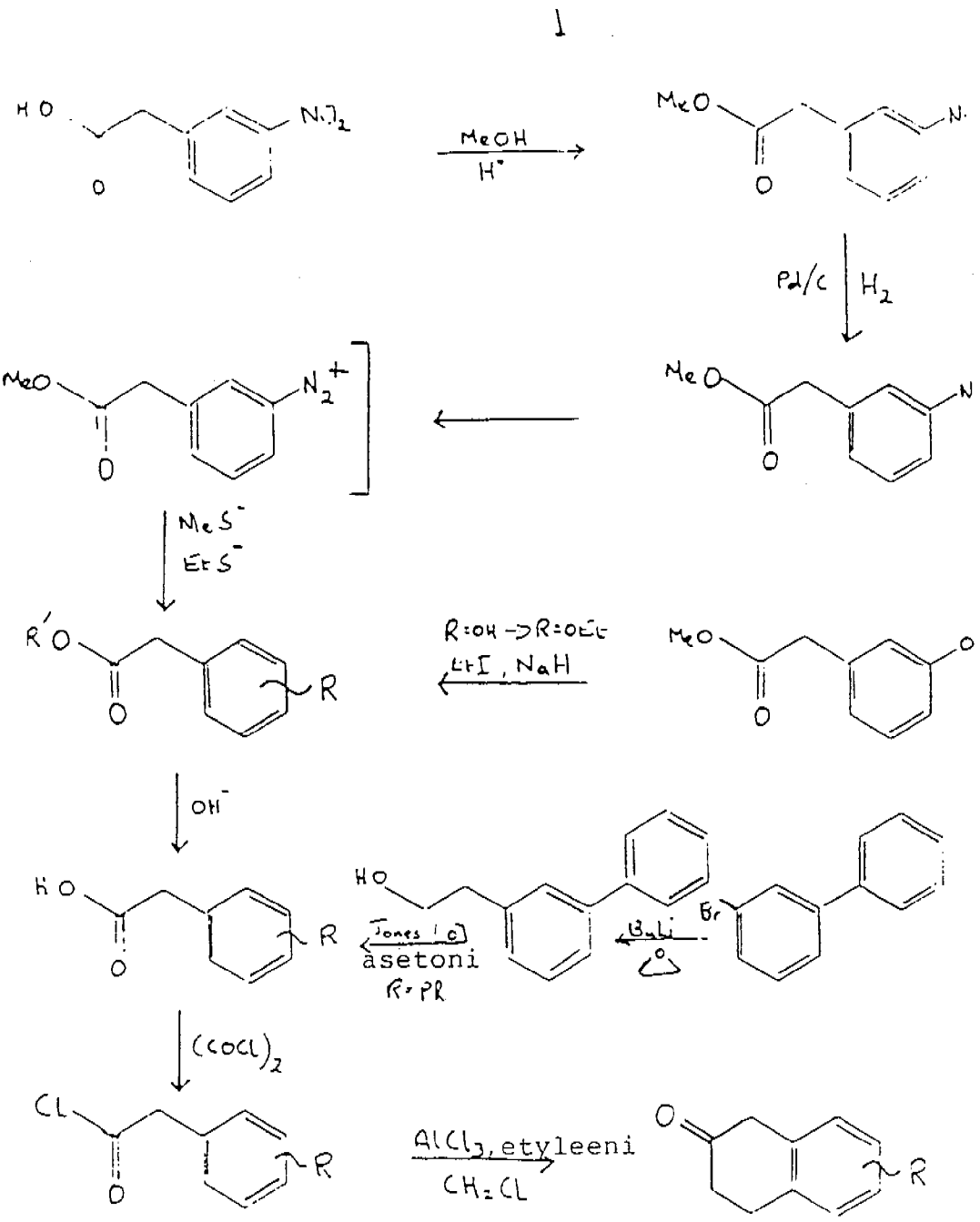


R	X	muut	CCCT(μM) SW-480	MCF-7
NH_2	9-SO_2NH		7,9	0,650
NH_2	8-SO_2NH		25	n.a.[a]
NH_2	8-SO_2N-propargyyli		>50	n.a.
NH_2	9-SO_2NH	8-Br	>50	n.a.
NH_2	7-pABAglu[b]		>50	n.a.
CH_3	9-SO_2NH		4,0	0,650
CH_3	9-SO_2NMe		>50	n.a.

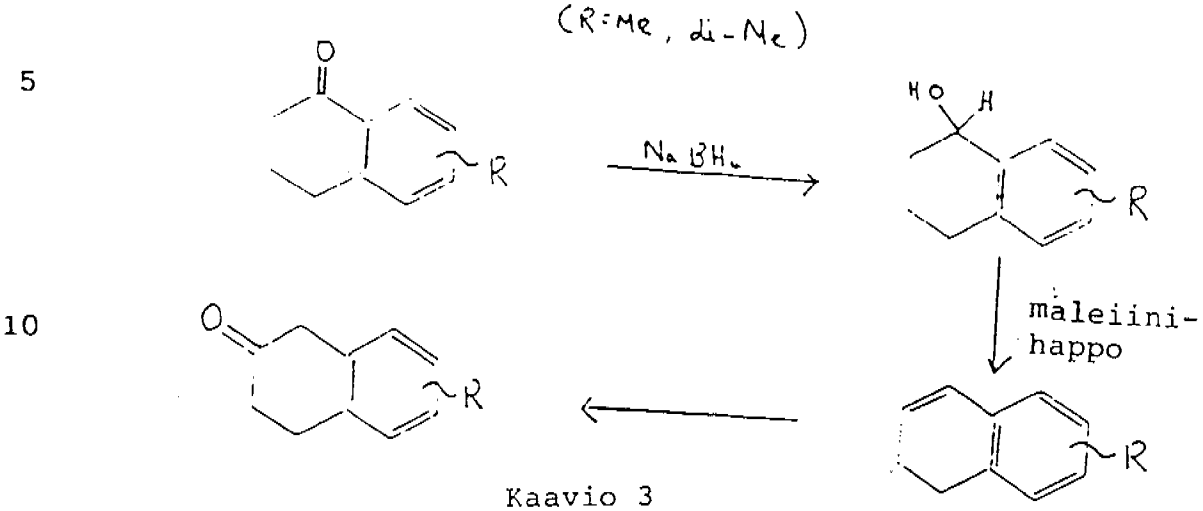
[a] ei analysoitu.

[b] pABAglu = p-aminobentsoyyliglutamaattijäännös liittyneenä suoraan esitettyyn asemaan.

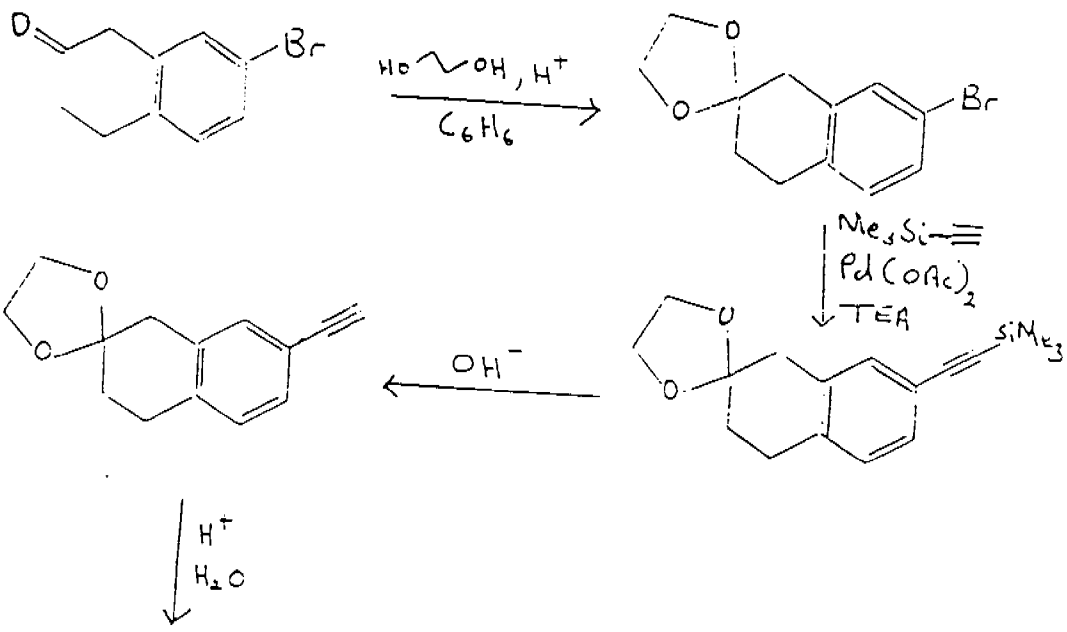
Kaavio 1


1
MeOH
H⁺
Pd/C
H₂
MeS⁻
EtS⁻
R=OH → R=OEt
EtI, NaH
OH⁻
Jones (o)
asetoni
R=Ph
BuLi
(COCl)₂
AlCl₃, etyleeni
CH₂Cl

Kaavio 2



Kaavio 3



Seuraavat esimerkit kuvaavat tämän keksinnön mukaisia valmistusmuotoja:

Injektoitava liuos

Liuos lihaksensisäistä injektiota varten voidaan valmistaa sekoittamalla:

kaavan (I) yhdiste	9,5	paino-osaa
dimetyylisulfoksidi	19,0	paino-osaa
sorbitaanimono-oleaatti	4,5	paino-osaa
maissiöljy	67,0	paino-osaa
	100,0	

Injektoitava liuos

kaavan (I) yhdiste	5	paino-osaa
N-metyyli-pyrrolidoni	48,3	paino-osaa
Tween 80	2	paino-osaa
Span 80	4,7	paino-osaa
Miglyol 812	40	paino-osaa
	100,0	

Tabletti

kaavan (I) yhdiste	25,0	mg
laktoosi BP	48,5	mg
hienokiteinen selluloosa BP ("Avicel pH 101")	10,0	mg
alhaisesti substituoitu hydroksipropyyli; selluloosa BP ("LHPC LH-11")	10,0	mg
natriumtärkkelysglykolaatti BP ("Explotab")	3,0	mg
povidoni BP ("K30")	3,0	mg
magnesiumstearaatti BP	0,5	mg
	100,0	mg

Oraalinen suspensio

kaavan (I) yhdiste	50	mg
Avicel RC 591	75	mg
sakkaroosisiirappi	3,5	ml
metyylihydroksibentsoaatti	5	mg

väriaine	0,01 % paino/tilav.
kirsikkamakuaine	0,1 % tilav./tilav.
Tween 80	0,2 % tilav./tilav.
vesi	5 ml:ksi

Injektoitava suspensio

kaavan (I) yhdiste	100 mg
polyvinyylipyrrolidoni (PVP)	170 mg
Tween 80	0,2 % tilav./tilav.
metyylihydroksibentsoaatti	0,1 % paino/tilav.
vettä injektiota varten	3 ml:ksi

Kapseli

kaavan (I) yhdiste	100 mg
tärkkelys 1500	150 mg
magnesiumstearaatti	2,5 mg

täytettynä kovaan gelatiinikapseliin.

Suspensio nenäsumutteeksi

kaavan (I) yhdiste, steriili	1,0 mg
vettä injektiota varten	10,0 ml:ksi

Kaavan (I) yhdiste dispergoidaan veteen injektiota varten, joka on vasta steriloitu steriilissä säiliössä. Täytetään steriileihin lasiampulleihin, 10 ml/ampulli aseptisissa olosuhteissa ja jokainen ampulli suljetaan sulattamalla lasi.

Aerosoli-valmistemuoto

kaavan (I) yhdiste, mikronoitu	1,0 mg
aerosoliponnekaasu	5,0 ml:ksi

Mikronoitu kaavan (I) yhdiste suspendoidaan aerosoliponnekaasuun. Tämä suspensio täytetään muotoonpuristettuihin aerosolisäiliöihin, 5 ml/säiliö paineenalaisena venttiilisuuttimen kautta.

Jauheinhalaatio

kaavan (I) yhdiste, mikronoitu	1,0 mg
laktoosi	29,0 mg

Mikronoitu kaavan (I) yhdiste trituroidaan ja sekoitetaan laktoosin kanssa. Saatu jauheseos täytetään koviin gelatiinikapselikuoriin 30 mg/kapseli.

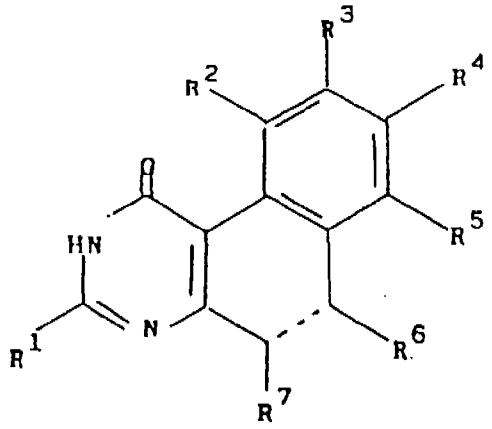
Nenätipat

kaavan (I) yhdiste	100,0 mg
metyylihydroksibentsoaatti	10,0 mg
vettä injektiota varten	10,0 ml:ksi

Kaavan (I) yhdiste ja metyylihydroksibentsoaatti dispergoidaan veteen injektiota varten. Tämä suspensio täytetään sopiviin tippapulloihin, 10 ml/pullo ja suljetaan varmistamalla tiputussuukappale ja pullon korkki.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten bentsokinatsoliiniyhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava



(I)

jossa

katkoviiva kuvaa yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta,

R^1 on C_{1-4}-alkyyli tai amino, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4}-alkyyli-, C_{1-5}-alkanoyyli- tai bentsyyliryhmällä;

R^2, R^3, R^4 ja R^5 ovat samoja tai erilaisia ja kukin valitaan ryhmästä vety, fenyyli, halogeeni, nitro tai

ryhmä $S(O)_nR^8$, jossa n on kokonaisluku 0, 1 tai 2 ja R^8 on halogeeni, C_{1-4}-alkyyli tai ryhmä NR^9R^{10}, jossa R^9 ja R^{10} ovat molemmat vetyjä, tai

ryhmä $NR^{11}R^{12}$, jossa R^{11} ja R^{12} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai C_{1-4}-alkyyli, tai

ryhmä OR^{13}, jossa R^{13} on vety tai C_{1-4}-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla; tai

C_{1-4}-alifaattinen ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu ryhmällä OR^{14} tai $NR^{14}R^{15}$, jossa R^{14} ja R^{15} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai C_{1-4}-alkyyli; tai

mitkä tahansa R^2 - R^5 ovat sitoutuneet toisiinsa muodostaen bentsoryhmän, tai

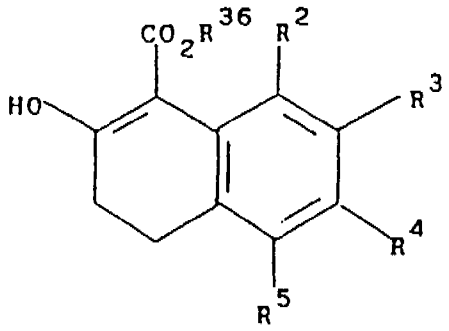
yksi ryhmistä R^2 - R^5 on ryhmä -X-Y-R^{16}, jossa X on CH_2, NR^{17}, CO tai $S(O)_m$ ja m on 0, 1 tai 2 ja R^{17} on vety tai C_{1-4}-alifaattinen ryhmä ja Y on CH_2, $NR^{17'}$, O tai $S(O)_{m'}$, jossa m' on 0, 1 tai 2 ja $R^{17'}$ on vety tai C_{1-4}-alifaattinen ryhmä, edellyttäen että X ja Y ovat samoja ainoastaan, kun kumpikin on CH_2, tai -X-Y- on ryhmä -O-, -NR^{17}-, -CH=CH- tai -N=N-, jossa R^{17} on edellä määritelty, ja R^{16} on C_{1-4}-alifaattinen ryhmä tai 5- tai 6-jäseninen aromaattinen rengas, joka on mahdollisesti substituoitu ryhmällä R^{18} asemassa, josta vähintään yksi hiiliatomi on poistettu Y:n sidoksesta, jolloin 5- tai 6-jäseninen rengas on mahdollisesti lisäksi substituoitu halogeeniatomilla; ja R^{18} on halogeeni, C_{1-4}-alkoksi, nitro, nitriili, C_{1-4}-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, tai ryhmä COR^{19}, jossa R^{19} on hydroksi, C_{1-4}-alkoksi tai C_{1-6}-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella karboksyyliryhmällä tai niiden C_{1-12}-estereillä, tai R^{19} on ryhmä $NR^{20}R^{21}$, jossa R^{20} ja R^{21} ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai C_{1-4}-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla, tai R^{19} on aminohapporyhmä tai sen esteri, joissa aminohapporyhmän ensimmäinen typpiatomi voi olla sitoutunut 5- tai 6-jäseniseen aromaattiseen renkaaseen muodostaen vielä 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan, tai R^{19} on C_{2-3}-alkyleeniryhmä sitoutuneena 5- tai 6-jäseniseen aromaattiseen renkaaseen muodostaen vielä 5- tai 6-jäsenisen renkaan;

R^6 ja R^7 ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety, C_{1-4}-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla tai C_{1-4}-alkoksilla, tai metyyli, joka on substituoitu bromilla, tai ne muodostavat yhdessä bentsoryhmän;

edellyttäen, että vähintäin yksi ryhmistä R^2 - R^7 on muu kuin vety ja että R^4 ei ole metoksi, kun R^1 on metyyli,

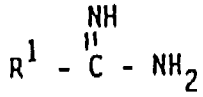
t u n n e t t u siitä, että:

(i) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa katkoviiva merkitsee yksinkertaista sidosta, yhdiste, jolla on kaava



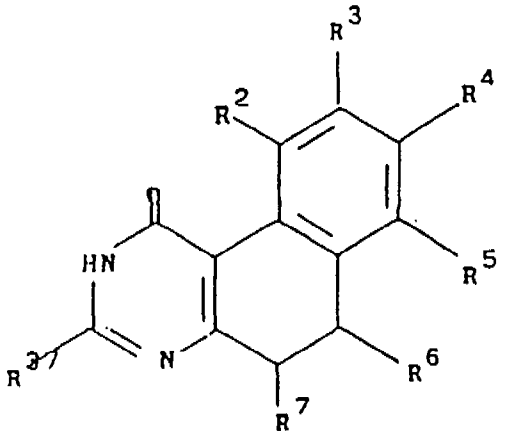
(V)

jossa R^2 - R^5 ovat edellä määriteltyjä ja R^{36} on C_{1-4}-alkyyliryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa R^1 on edellä määritelty;

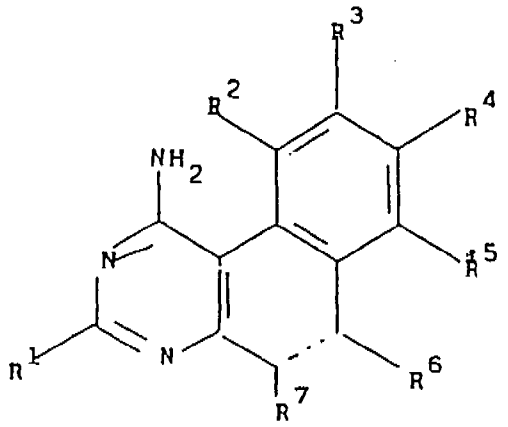
(ii) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa katkoviiva merkitsee kaksoissidosta, yhdiste, jolla on kaava



(VII)

jossa R^2 - R^7 ovat edellä määriteltyjä ja R^{37} on C_{1-4}-alkyyli tai R^1:n määritelmään kuuluva primaarinen, sekundaarinen tai tertiaarinen aminoryhmä piirissä, tai mikäli halutaan valmistaa kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on primaarinen amino, R^{37} on suojattu aminoryhmä, dehydrataan ja tämän jälkeen tarvittaessa poistetaan suojaryhmä;

(iii) yhdiste, jolla on kaava



(VI)

jossa R^1 - R^7 ovat edellä määriteltyjä, hydrolysoidaan, minkä jälkeen mahdollisesti muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi yhdellä tai useammalla seuraavista menetelmistä:

(a) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa jokin ryhmistä R^2 - R^5 on muu kuin vety, aromaattiseen rengasjärjestelmään lisätään suoraan haluttu substituentti R^2, R^3, R^4 tai R^5,

(b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa jokin ryhmistä R^2 - R^5 on ryhmä $S(O)_mYR^{16}$, jossa Y ja R^{16} ovat edellä määriteltyjä, vastaava kaavan I mukainen yhdiste, joka on substituoitu ryhmällä SO_2hal, jossa hal on halogeeni, saatetaan reagoimaan yhdisteen HYR^{16} kanssa, jossa R^{16} on edellä on määritelty;

(c) kaava I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa jokin ryhmistä R^2 - R^5 on $R^{16}S(O)_2NH$, jossa R^{16} on $HO_2CC_6H_5$, ja muut ryhmistä R^2 - R^5 ovat vetyjä, vastaava kaavan I mukainen yhdiste, joka on substituoitu aminoryhmällä, saatetaan reagoimaan kaavan $ClS(O)_2R^{16}$ mukaisen yhdisteen kanssa,

(d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka on substituoitu aminoryhmällä, vastaava yhdiste, joka on substituoitu nitroryhmällä, pelkistetään;

(e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka on substituoitu hydroksiryhmällä, alkyyliryhmä poistetaan vastaavasta alkoksiyhdisteestä;

(f) kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa on useampia kuin yksi substituentti R^2 - R^5, poistetaan yksi substituenteista,

(g) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa jokin ryhmistä R^2 - R^5 on halogenoitu C_{1-4}-alkyyliryhmä, halogenoidaan vastaava alkyyliryhmä,

(h) korvataan poistuva ryhmä substituenteista R^2 - R^5 toisella ryhmällä,

(j) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa esiintyy alkynyyliryhmä, korvataan vastaava bromiryhmä alkynyyliryhmällä,

(k) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa esiintyy alkenyyli- tai alkyyliryhmä, hydrataan katalyyttisesti vastaava alkynyyliryhmä;

(l) esteröidään tai transesteröidään kaavan I mukainen yhdiste, jossa jokin ryhmistä R^2 - R^5 sisältää karboksyyliryhmän, ja

(m) muutetaan kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino-1-okso-2-isoindolinyyli)glutaarihappo.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I yhdiste, joka on

3-amino-9-bromibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni,

3-amino-9-etynyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni,

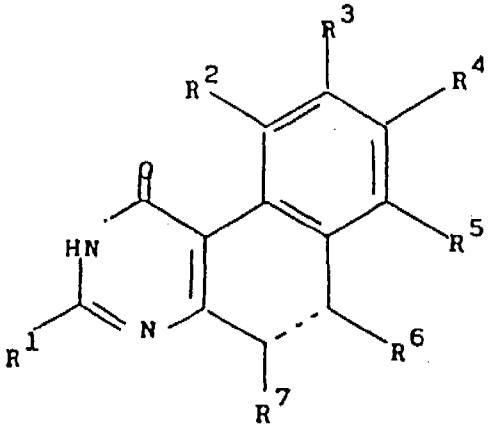
N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo,

N-(4-((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo,

N-(4-((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)sulfoniamido)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo,
N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)-L-glutamiinihappo,
N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo,
9-((4-asetyylianilino)metyyli)-3-metyylibentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni,
3-metyyli-9-((4-nitroanilino)metyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni,
N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)bentsoyyli)-L-glutamiinihappo,
3-amino-9-((4-nitroanilino)metyyli)bentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni,
9-((4-asetyylianilino)metyyli)-3-aminobentso[f]kinatsolin-1(2H)-oni,
(RS)-2-(2-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-2-oksoetyyli)glutaarihappo,
etyyli-4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-4-oksobutyraatti,
4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)fenyyli)-4-oksovoihappo,
N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)glysiini tai
etyyli-N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyyli-1-oksobentso[f]kinatsolin-9-yyli)metyyli)amino)-2-fluoribentsoyyli)glysinaatti.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av föreningar med formeln (I) eller deras salter



(I)

vari den streckade linjen är en enkel eller dubbelbindning;

R^1 är C_{1-4}-alkyl eller amino, valfritt substituerad med en C_{1-4}-alkyl-, C_{1-5}-alkanoyl- eller bensylgrupp;

R^2, R^3, R^4 och R^5 är identiska eller olika och har valts bland väte, fenyl, halogen, nitro,

en grupp $S(O)_nR^8$, vari n är ett heltal 0, 1 eller 2 och R^8 är halogen eller C_{1-4}-alkyl eller en grupp NR^9R^{10}, vari R^9 och R^{10} vardera är väte,

en grupp $NR^{11}R^{12}$, vari R^{11} och R^{12} är identiska eller olika och vardera är väte eller C_{1-4}-alkyl,

en grupp OR^{13}, vari R^{13} är väte eller C_{1-4}-alkyl, valfritt substituerad med halogen;

en C_{1-4}-alifatisk grupp, valfritt substituerad med en grupp OR^{14} eller $NR^{14}R^{15}$, vari R^{14} och R^{15} är identiska eller olika och vardera är väte eller C_{1-4}-alkyl;

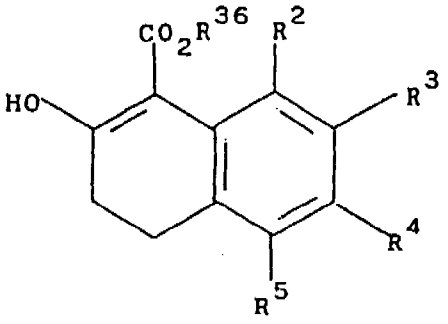
eller någon av två närliggande R^2 - R^5 är bundna tillsammans för bildande av en bensogrupp, eller en av R^2 - R^5 är en grupp $-X-Y-R^{16}$, vari X är CH_2, NR^{17}, CO eller $S(O)_m$ och m är 0, 1 eller 2 och R^{17} är väte, eller en C_{1-4}-alifatisk grupp och Y är CH_2, $NR^{17'}$, O eller $S(O)_{m'}$, vari m' är 0, 1 eller 2 och $R^{17'}$, är väte eller en C_{1-4}-alifatisk grupp under

förutsättning, att X och Y endast är identiska, när vardera är CH_2, eller -X-Y- är en grupp -O-, $-NR^{17}-$, -CH=CH- eller -N=N-, vari R^{17} är såsom tidigare definierats, R^{16} är en C_{1-4}-alifatisk grupp eller en 5- eller 6-komponentig aromatisk ring, valfritt substituerad med en grupp R^{18} i en position, varur åtminstone en kolatom avlägsnats från Y-bindningen, den 5- eller 6-komponentiga ringen är valfritt ytterligare substituerad med en halogenatom; och R^{18} är halogen, C_{1-4}-alkoxi, nitro, nitril, C_{1-4}-alkyl, valfritt substituerad med halogen, halogen eller gruppen COR^{19}, vari R^{19} är hydroxi, C_{1-4}-alkoxi eller C_{1-6}-alkyl, valfritt substituerad med en eller två karboxylgrupper, eller deras C_{1-12}-estrar eller R^{19} är en grupp $NR^{20}R^{21}$, vari R^{20} och R^{21} är identiska eller olika och vardera är väte eller C_{1-4}-alkyl, valfritt substituerad med hydroxi, eller R^{19} är en aminosyragrupp eller dess ester, vari den första kväveatomen i aminosyragruppen kan vara bunden vid den 5- eller 6-komponentiga aromatiska ringen för bildande av en ytterligare 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring eller R^{19} är en C_{2-3}-alkylengrupp, bunden vid den 5- eller 6-komponentiga aromatiska ringen för bildande av en ytterligare 5- eller 6-komponentig ring;

R^6 och R^7 är identiska eller olika och vardera är väte, C_{1-4}-alkyl, valfritt substituerad med hydroxi eller C_{1-4}-alkoxi eller de bildar tillsammans en bensogrupp;

under förutsättning, att åtminstone en av R^2 - R^7 är annat än väte och att R^4 icke är metoxi när R^1 är metyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att man:

(i) när man önskar framställa en förening med formeln (I), vari den streckade linjen är en enkel bindning, omsätter en förening med formeln (V)



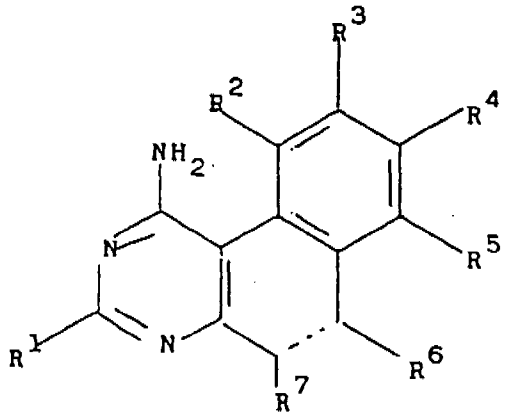
(V)

vari R^2 - R^5 är såsom ovan definierats och R^{36} är en C_{1-4}-alkylgrupp, med en förening

vari R^1 är såsom ovan definierats,

(ii) direkt inför en substituent R^2, R^3, R^4 eller R^5 i det aromatiska ringsystemet,

(iii) hydrolyserar en förening med formeln (VI)

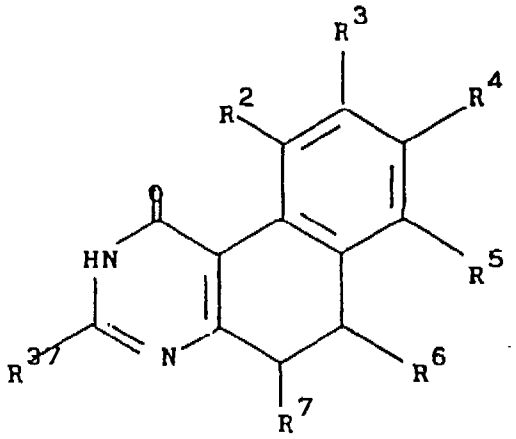


(VI)

vari R^1 - R^7 är såsom ovan definierats
och därefter valfritt

(iv) omvandlar en förening med formeln (I) till en ytterligare förening med formeln (I) sålunda, att man

(a) dehydrerar en förening med formeln (VII):



(VII)

vari R^1 - R^7 är såsom ovan definierats och R^{37} är C_{1-4}-alkyl eller en primär, sekundär eller tertiär aminogrupp inom definitionen för R^1 eller när man önskar framställa en förening med formeln (I), vari R^1 är en primär amino- eller hydroxigrupp, är R^{37} en skyddad amino- eller hydroxigrupp; varefter man avlägsnar skyddsgruppen, ifall ändamålsenligt;

(b) när man önskar framställa en förening med formeln (I), vari en av R^2 - R^5 är en grupp $S(O)_mYR^{16}$, vari Y och R^{16} är såsom ovan definierats, omsätter den analoga föregångaren, substituerad med gruppen SO_2hal med en förening HYR^{16}, vari hal är halogen och R^{16} är såsom ovan definierats,

(c) när man önskar framställa en förening med formeln (I), substituerad med en aminogrupp, reducerar motsvarande förening, substituerad med en nitrogrupp,

(d) när man önskar framställa en förening med formeln (I), substituerad med en hydroxigrupp, avlägsnar en alkylgrupp från motsvarande alkoxiförening,

(e) när flera än en R^2 - R^5-substituent föreligger, avlägsnar en av substituenterna,

(f) när en av R^2 - R^5 är en alkylgrupp, halogenerar denna alkylgrupp,

(g) ersätter en avgående grupp från en R^2 - R^5-substituent med en annan grupp,

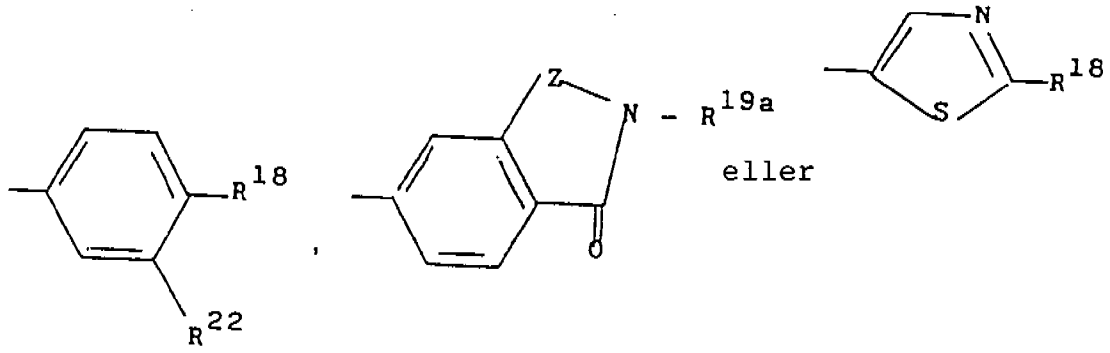
(h) ersätter en bromgrupp med en alkynyldel,

(i) hydrerar katalytiskt en alkynylgrupp till en alkenyl- eller alkylgrupp.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), vari den streckade linjen är en dubbelbindning.

3. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), vari R^1 är en aminogrupp, valfritt substituerad med en eller två metyl- eller etylgrupper eller R^1 är en metyl- eller etylgrupp.

4. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), vari högst endast två av R^2 - R^5 är annat än väte och envar har självständigt valts bland väte, halogen, hydroxi, nitro, C_{1-3}-alkyl, valfritt substituerad med hydroxi eller C_{1-2}-alkoxi, C_{1-3}-alkoxi, amino, valfritt substituerad med en eller två metyl- eller etylgrupper, eller en grupp $S(O)_nR^{23}$, vari n är 0, 1 eller 2 och R^{23} är en C_{1-4}-alkylgrupp eller en aminogrupp, valfritt substituerad med en eller två metyl- eller etylgrupper, eller en av R^2 - R^5 är en grupp -X-Y-R^{24}, vari R^{24} är en grupp

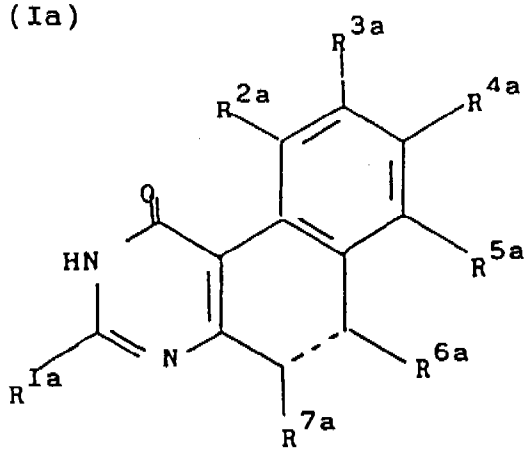


eller

vari R^{18}, R^{22} och Z är såsom definierats i patentkravet 1 och H_2NR^{19a} är en glutam- eller polyglutamsyragrupp.

5. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), vari R^6 och R^7 är identiska eller olika och vardera är väte, metyl, etyl eller metyl, substituerad med brom, hydroxi eller metoxi.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (Ia)



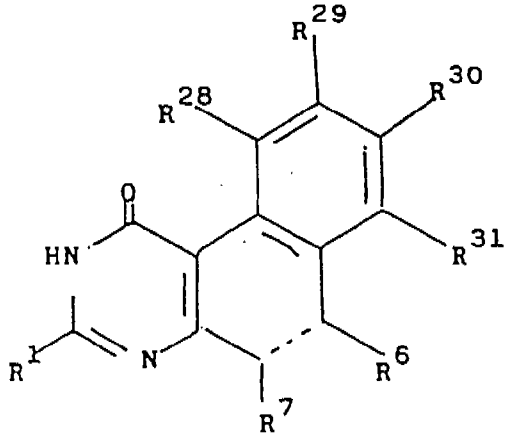
(Ia)

eller ett salt därav, vari den streckade linjen är en enkel eller dubbelbindning, R^{1a} är C_{1-4}-alkyl eller amino valfritt substituerad med en C_{1-4}-alkyl-, C_{1-5}-alkanoyl- eller bensyl grupp; R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} och R^{5a} är identiska eller olika och har valts bland väte, halogen, nitro, en grupp $S(O)_nR^{8a}$ vari n är ett heltal 0, 1 eller 2 och R^{8a} är halogen eller en C_{1-4}-alkyl eller aminogrupp; en grupp $NR^{11a}R^{12}a$ vari R^{11a} och R^{12a} är identiska eller olika och vardera är väte eller C_{1-4}-alkyl, en grupp OR^{13a} vari R^{13a} är väte eller C_{1-4}-alkyl valfritt substituerad med halogen, en C_{1-4}-alifatisk grupp valfritt substituerad med en grupp OR^{14a} eller $NR^{14a}R^{15a}$ vari R^{14a} och R^{15a} är identiska eller olika och vardera är väte eller C_{1-4}-alkyl, eller en av R^{2a} - R^{5a} är en grupp -X-Y-R^{16a} vari X är CH_2, NR^{17a}, CO eller $S(O)_m$ och m är 0, 1 eller 2 och R^{17a} är väte eller en C_{1-4}-alifatisk grupp och Y är CH_2, $NR^{17'a}$, O eller $S(O)_{m'}$ vari m' är 0, 1 eller 2

och $R^{17'a}$ är väte eller en C_{1-4}-alifatisk grupp under förutsättning, att X och Y endast är identiska, när vardera är CH_2, eller -X-Y- är en grupp $-NR^{17a}$, -CH=CH- eller -N=N- vari R^{17a} är väte eller en C_{1-4}-alifatisk grupp, R^{16a} är en C_{1-4}-alifatisk grupp eller en valfritt substituerad 5- eller 6-komponentig aromatisk ring, substituerad med en grupp R^{18a} i en position, varur åtminstone en kolatom avlägsnats från Y-bindningen och R^{18a} är nitro, nitril, C_{1-4}-alkyl, valfritt substituerad med halogen, halogen eller en grupp COR^{19a}, vari R^{19a} är C_{1-6}-alkyl, valfritt substituerad med en eller två karboxylgrupper eller C_{1-4}-alkoxi, en grupp $CONR^{20a}R^{21a}$, vari R^{20a} och R^{21a} är identiska eller olika och vardera är väte eller C_{1-4}-alkyl eller R^{19a} är en glutam- eller polyglutamsyragrupp eller en ester därav, vari den första kväveatomen i glutam- eller polyglutamsyragruppen kan vara bunden vid den 5- eller 6-komponentiga aromatiska ringen för bildande av en ytterligare 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring;

R^{6a} och R^{7a} är identiska eller olika och vardera är väte, C_{1-4}-alkyl, valfritt substituerad med hydroxi eller C_{1-4}-alkoxi eller bildar tillsammans en bensogrupp, under förutsättning att åtminstone en av R^{2a} - R^{7a} är annat än väte och att R^{4a} icke är metoxi när R^{1a} är metyl.

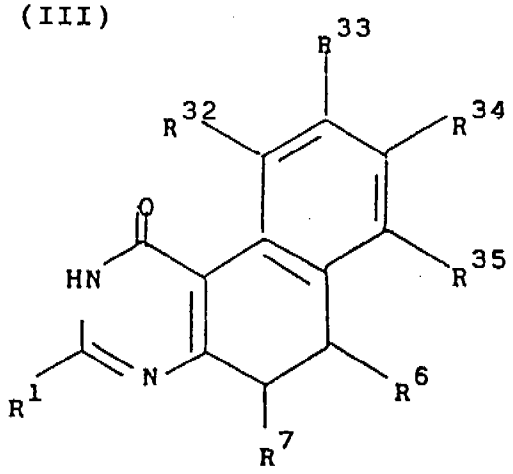
7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (II)



(II)

eller ett salt därav, vari R^1, R^6, R^7 och den streckade linjen är såsom definierats i patentkravet 1 och R^{28} - R^{31} är identiska eller olika och vardera har valts bland väte, halogen, nitro, en grupp $S(O)_nR^8$, $NR^{11}R^{12}$, OR^{13} eller en C_{1-4}-alifatisk grupp, valfritt substituerad med en grupp OR^{14} eller $NR^{14}R^{15}$, vari R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} och R^{15} är såsom ovan definierats, under förutsättning, att R^{28} - R^{31} icke samtliga är väte och att R^{30} icke är metoxi när R^1 är hydroxi eller metyl.

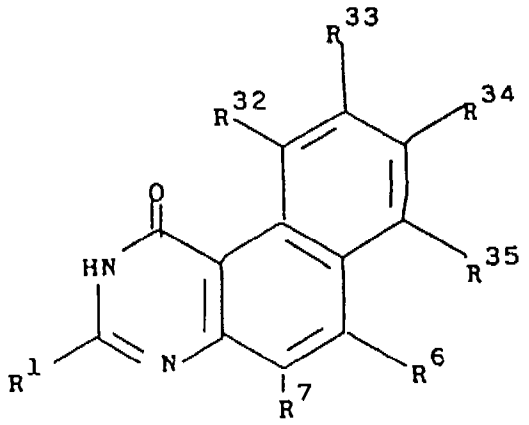
8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (III)



(III)

eller ett salt därav, vari R^1, R^6 och R^7 är såsom definierats i patentkravet 1 och R^{32} - R^{35} är identiska eller olika och en är en grupp X-Y-R^{16} och de övriga är identiska eller olika och envar har valts bland väte, halogen, nitro, en grupp $S(O)_nR^8$, $NR^{11}R^{12}$, OR^{13} eller en C_{1-4}-alifatisk grupp, valfritt substituerad med en grupp OR^{14} eller $NR^{14}R^{15}$, vari X, Y, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} och R^{16} är såsom ovan definierats.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (IV)



(IV)

vari R^1, R^6, R^7 och R^{32} - R^{35} är såsom definierats i patentkravet 8.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), vald bland

3-amino-9-brombenso[f]kinazolin-1(2H)-on

3-amino-9-etynylbenso[f]kinazolin-1(2H)-on

N-(4-((3-amino-1,2,5,6-tetrahydro-1-oxobenso[f]kinazolin-9-yl)sulfonamid)bensoyl)-L-glutamsyra

N-(4-((1,2,5,6-tetrahydro-3-metyl-1-oxobenso[f]kinazolin-9-yl)sulfonamid)bensoyl-L-glutamsyra

N-(4-((1,2-dihydro-3-metyl-1-oxobenso[f]kinazolin-9-yl)-sulfonamid)bensoyl)-L-glutamsyra

N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyl-1-oxobenso[f]kinazolin-9-yl)-metyl)amino)-2-fluorbensoyl)-L-glutamsyra

N-(4(((1,2-dihydro-3-metyl-1-oxobenso[f]kinazolin-9-yl)metyl)amino)bensoyl)-L-glutamsyra

(S)-2-(5-(((1,2-dihydro-3-metyl-1-oxobenso[f]kinazolin-9-yl)metyl)amino-1-oxo-2-isoindolinyl)glutarsyra

9-((4-acetylanilino)metyl)-3-metylbenso[f]kinazolin-1(2H)-on

3-metyl-9-((4-nitroanilino)metyl)benso[f]kinazolin-1(2H)-on

N-(4-(((3-amino-1,2-dihydro-1-oxobenso[f]kinazolin-9-yl)-metyl)amino)bensoyl)-L-glutamsyra

3-amino-9-((4-nitroanilino)metyl)benso[f]kinazolin-1(2H)-on

9-((4-acetylanilino)metyl)-3-aminobenso[f]kinazolin-1(2H)-on

(RS)-2-(2-(4-(((1,2-dihydro-3-metyl-1-oxobenso[f]kinazolin-9-yl)metyl)amino)fenyl)-2-oxoetyl)glutarsyra

etyl-4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyl-1-oxobenso[f]kinazolin-9-yl)metyl)amino)fenyl)-4-oxobytyrat

4-(4-(((1,2-dihydro-3-metyl-1-oxobenso[f]kinazolin-9-yl)-metyl)amino)fenyl)-4-oxosmörsyra

N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyl-1-oxobenso[f]kinazolin-9-yl)-metyl)amino)2-fluorbensoyl)glycin

etyl-N-(4-(((1,2-dihydro-3-metyl-1-oxobenso[f]kinazolin-9-yl)metyl)amino)-2-fluorbensoyl)glycinat.