(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 803214 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 803214

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.10.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.10.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.04.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

12.10.1979 US 84_471

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F Hoffmann-La Roche & Co, Basel Switzerland, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • LeMahieu, Ronald Andrew, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

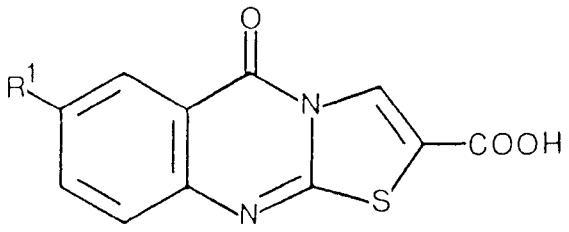
Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Kinatsoliini-johdannaiset.
Kinazolinderivat.

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi.

Kinatsoliini-johdannaiset - Kinazolinderivat

Esillä oleva keksintö koskee kinatsoliini-johdannaisia, joilla on yleinen kaava,



I

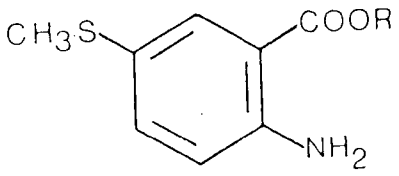
jossa R^1 on metyylitio tai metyylisulfinyyli, sekä niiden farmaseuttisesti käytettäviä suoloja.

Tässä kuvauksessa käytetty ilmaisu "alempi alkyyli" tarkoittaa alkyyliryhmiä, joissa on 1-7, edullisesti 1-4 hiiliatomia, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, butyyliä ja vastaavia. Ilmaisu "halogeeni", kuten seuraavassa käytetään,

käsittää neljä muotoa fluorin, kloorin, bromin ja jodin.

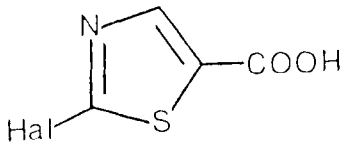
7-metyylitio tai metyylisulfinyyli-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappoa ja sen farmaseuttisesti käytettäviä suoloja voidaan valmistaa keksinnön mukaisesti siten, että

a) antraniilihappo-johdannainen, jolla on yleinen kaava,



II

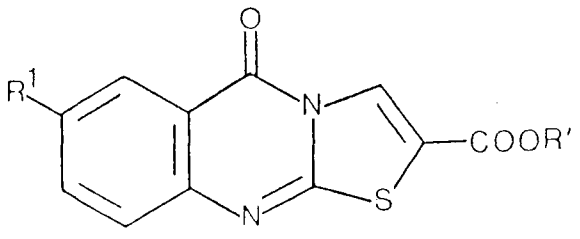
jossa R on vety tai alempi alkyyli,
kondensoidaan 2-halotiatsolilla, jolla on yleinen kaava,



III

tai

b) hydrolysoidaan yhdiste, jolla on yleinen kaava,



IV

jossa R' on alempi alkyyli ja R^1 merkitsee samaa kuin edellä, tai

c) hapetetaan 7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/-

kinatsoliini-2-karbonihappo, ja

d) mahdollisesti muutetaan saatu yhdiste farmaseuttisesti käytettäväksi suolaksi.

Edelläolevan kaavan II mukaisen antraniilihappo-johdannaisen kondensaatio edelläolevan kaavan III mukaisella 2-halotiatsolilla suoritetaan lämpötila-alueella, joka on noin 100 - noin 180°C. Kondensaatio voidaan suorittaa sopivan liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä, tavallisesti ilman liuottimen lisäystä. Tarkoituksenmukaisesti voidaan myös käyttää korkealla kiehuvaa, poolista liuotinta, kuten 2-metoksietanolia, triglyymiä, dimetyyliformamidia ja vastaavia. Edelleen voidaan kondensaatio suorittaa myös katalysaattorin läsnäollessa tai poissaollessa. Esimerkkejä tällaisista katalysaattoreista ovat alkalimetallijodidit, kuten natriumjodidi, litiumjodidi ja kaliumjodidi, jolloin kaliumjodidia pidetään edullisena, tai sopiva happo, kuten muurahaishappo ja vastaavat.

Edelläolevan kaavan IV mukaisen yhdisteen hydrolysoiminen halutuksi, kaavan I mukaiseksi hapoksi voi tapahtua ylimäärässä alkalimetallihydroksidia, esim. natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia ja vastaavia, lämpötila-alueella, joka on noin 0 - noin 30°C. Erityisen edullisesti suoritetaan reaktio noin 25°C:ssa. Varsinaista hydrolyysiä seuraa paluujäähdyttäen tapahtuva kuumennus orgaanisessa karbonihapossa, kuten etikkahapossa, propionihapossa ja vastaavissa. Haluttu 7-metyylitio tai metyylisulfinyyli-5-okso-5H-tiatso/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappo voidaan erottaa tavanomaisia menetelmätapoja käyttäen, esim. kiteyttämällä ja vastaavasti.

7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappo voidaan hapettaa 7-metyylisulfinyyli-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihapoksi. Tämä hapetus suoritetaan käyttäen hapetusainetta, esim. natriumperjodaattia ja vastaavia. Tässä hapetuksessa käytettävä lämpötila ei ole kriittinen, ja normaalisti työskennellään huoneenlämpötilassa.

7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappo voidaan hapettaa 7-metyylisulfinyyli-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihapoksi. Tämä hapetus suoritetaan käyttäen hapetusainetta, esim. natriumperjodaattia ja vastaavia. Tässä hapetuksessa käytettävä lämpötila ei ole kriittinen, ja normaalisti työskennellään huoneenlämpötilassa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet muodostavat emästen kanssa farmaseuttisesti käytettäviä suoloja. Esimerkkejä emäksistä ovat alkalimetallihydroksidit, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi ja vastaavat, maa-alkalimetallihydroksidit, kuten kalsiumhydroksidi, bariumhydroksidi ja vastaava, alkalimetallialkoholaatit, kuten natriumetanolaatti, kaliumetanolaatti ja vastaavat, orgaaniset emäkset, kuten piperidiini, dietyyliamiini, N-metyyliglukamiini ja vastaavat.

Lähtöaineina käytetyt, kaavojen II ja III mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. vastaavalla tavalla kuin valmistettaessa tunnettuja yhdisteitä. Lähtöaineina käytetyt, kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat uusia ja samoin esilläolevan keksinnön kohteena. Niitä voidaan valmistaa edellä menetelmävaihtoehdossa a) ja c) kuvattujen menetelmien mukaisesti, nimittäin niitä yhdisteitä, joissa R^1 on metyylitio kondensoimalla kaavan II mukainen antraniilihappo-johdannainen kaavan III mukaisen 2-halotiatsolin alemmalla alkyylieste-rillä, ja niitä yhdisteitä, joissa R^1 on metyylisulfinyyli hapettamalla näin saatu vastaava metyylitiojohdannainen. Kaavan III mukaisten 2-halotiatsolien alemmat alkyylieste-rit ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, s.o. vastaavalla tavalla, jollaista on käytetty tunnettujen yhdisteiden valmistuksessa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, so. 7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappo ja 7-metyylisulfinyyli-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karboni-

happo ja niiden farmaseuttisesti käytettävät suolat estävät ihon herkistymisen rotilla ja tämän vuoksi niitä voidaan käyttää ehkäisemään allergisia reaktioita, esim. keuhkoastman ennaltaehkäisevään hoitoon.

Herkistymisen vastavaikutus voidaan osoittaa passiivisella ihon herkistys-testillä (PCA-testi), joka suoritetaan rotilla. Tässä testissä herkistetään rotat passiivisesti ruiskuttamalla ihoon vastaseerumia paikallisesti. 24 tuntia kestäneen latenssiajan jälkeen annetaan intraperitoneaalisesti testiyhdistettä, so. esilläolevassa tapauksessa 7-metyylitio tai metyylisulfinyyli-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/-kinatsoliini-2-karbonihappoa. 5 minuutin kuluttua annetaan laskimoruiskeena vasta-ainetta sekä Evans'in sinistä. Tapaukset, joihin liittyy antigeeni-vasta-aine-reaktio, johtavat iho-turvotusten muodostumiseen, ja niiden suuruus mitataan. Testiyhdisteiden kykyä vähentää iho-turvotuksia käsitellyillä eläimillä verrattuna käsittelemättömien eläinten iho-turvotuksiin, pidetään testiyhdisteiden aktiviteetin mittana.

Jos 7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappoa, jonka DL_{50}-arvo on 450 mg/kg intraperitoneaalisesti annettuna, annetaan intraperitoneaalisesti annostuksen ollessa 16 mg/kg, vähenevät iho- turvotukset 80 %:lla.

Jos 7-metyylisulfinyyli-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/-kinatsoliini-2-karbonihappoa annetaan intraperitoneaalisesti, annostuksen ollessa 16 mg/kg, niin vähenevät iho-turvotukset 50 %:lla.

Jos 7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappoa, jonka DL_{50}-arvo on >1000 mg/kg oraalisesti annettuna, annetaan edelläolevassa testissä oraalisena annostuksena: 32 mg/kg, niin vähenevät iho-turvotukset 87 %:lla. Yhdisteen ID_{50}-arvo on oraalisen annon jälkeen 0,12 mg/kg.

Jos 7-metyylisulfinyyli-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/-kinatsoliini-2-karbonihappoa annetaan edellä olevassa tes-

tissä suun kautta annettavan annoksen ollessa 32 mg/kg, vähenevät ihon turvotukset 67 %:lla. Yhdisteen ID_{50}-arvo on oraalisen annon jälkeen 1,82 mg/kg.

7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappoa, 7-metyylisulfinyyli-5-okso-5H-tiatsolo-/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappoa tai niiden farmaseuttisesti käytettäviä suoloja voidaan antaa oraalisesti tai parenteraalisesti antiallergisina aineina, esimerkiksi keuhkoastman ennaltäehkäisevässä hoidossa, yksilöllisten vaatimuksien mukaan sovitettuina annoksina. Terapeuttisiin tarkoituksiin voidaan niitä käyttää oraalisesti tai parenteraalisesti antamalla terapeuttisia määriä tavanomaisessa antomuodossa, kuten tableteissa, kapseleissa, eliksiireissä, suspensioissa, liuoksissa, aerosoleissa ja vastaavissa. Niitä voidaan antaa seoksena tavanomaisten farmaseuttisten kantaja-aineiden tai täyteaineiden kanssa, kuten esim. maissitärkkelyksen, kalsiumstearaatin, magnesiumkarbonaatin, kalsiumsilikaatin, dikalsiumfosfaatin, talkin, laktoosin ja vastaavien kanssa. Edelleen niitä voidaan antaa puskuriaineiden läsnäollessa tai käyttämällä lisänä aineita, joilla säädetään isotonisuutta. Farmaseuttisille annostusmuodoille voidaan mahdollisesti suorittaa tavanomaisia käsittelyvaiheita, ne voidaan esimerkiksi steriloida. Kuten jo edellä mainittiin, voidaan annostukset sovittaa yksilöllisiä tarpeita vastaavaksi. Tämän lisäksi voivat antomuodot sisältää muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Yksittäisten, edellä kuvattujen antomuotojen vaikutusainemäärä vaihtelee. Kuitenkin annetaan edullisesti kapseleita tai tabletteja, jotka sisältävät suunnilleen 10 mg - noin 20 mg 7-metyylitio tai metyylisulfinyyli-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappoa tai ekvivalenttisen määrän niiden farmaseuttisesti käytettävää suolaa.

Se kuinka usein antomuotoa annetaan potilaalle, riippuu antomuodon sisältämästä vaikutusainemäärästä sekä potilaan tarpeista ja muista vallitsevista tilanteista. Tavalli-

sesti voidaan niitä kuitenkin antaa päivittäin aina 20 mg:aan/kg vaikutusainetta saakka useampina annoksina. On huomioitava se, että edelläilmoitetut annostukset ovat ainoastaan esimerkkejä, eivätkä täten rajoita esilläolevan keksinnön laajuutta eivätkä käytännössä tapahtuvaa käyttöä.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä. Kaikki lämpötila-arvot on ilmoitettu Celsiusasteina.

Esimerkki 1

Seosta, jossa on 4,45 g metyyli-5-metyylitioantranilaattia, 4,0 g metyyli-2-klooritiatsoli-5-karboksilaattia ja 0,23 g kaliumjodidia sekoitetaan hyvin ja kuumennetaan öljyhauteessa 160°:ssa 40 min. ajan. Saatua kiinteätä ainetta käsitellään 50 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaatti-liuosta ja uutetaan kloroformilla. Magnesiumsulfaatilla kuivattu uute tiivistetään alennetussa paineessa kiinteäksi aineeksi, jota käsitellään 100 ml:lla eetteriä ja suodatetaan, jolloin saadaan 5,1 g metyyli 7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karboksilaattia, sp. 195-197°.

Esimerkki 2

5,1 g metyyli-7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/-kinatsoliini-2-karboksilaattia hydrolysoidaan sekoittamalla 16 tunnin ajan huoneenlämpötilassa 160 ml:ssa 1N natriumhydroksidi-liuosta ja 200 ml:ssa metanolia. Sen jälkeen kun on saatettu happameksi etikkahapolla haihdutetaan suurin osa liuotinta alennetussa paineessa. Sitten lisätään vettä, suodatetaan kiinteä aine, jota kuumennetaan tämän jälkeen etikkahapossa 1 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Tämän jälkeen liuoksen annetaan jäähtyä ja kiteinen kiinteä aine suodatetaan, jolloin saadaan 3,57 g puhdasta 7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappoa, sp. 253-255°.

Esimerkki 3

Jäähauteella jäähdytettyyn suspensioon, jossa on 1,022 g 7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappoa 25 ml:ssa vettä, lisätään 3,5 ml 1,0N

natriumhydroksidiliuosta. Muutamien minuuttien kuluttua lisätään 0,824 g natriumperiodaattia. Saatua liuosta sekoitetaan 2 tunnin ajan jäähauteella ja sen jälkeen 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen kun on lisätty 3,8 ml 1N suolahappoa suodatetaan saatu kiinteä aine ja kiteytetään uudelleen etikkahaposta, jolloin saadaan 0,829 g puhdasta 7-metyylisulfinyyli-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappoa, sp. 243-244°.

Esimerkki A

Valmistetaan seuraavan koostumuksen omaavia kapseleita:

	mg/kapselia kohden	
	10 mg	20 mg
7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo-/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappoa	10 mg	20 mg
laktoosia	215 mg	205 mg
maissitärkkelystä	60 mg	60 mg
magnesiumstearaattia	3 mg	3 mg
talkkia	12 mg	12 mg
yhteensä	300 mg	300 mg

Menetelmä:

7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappo, laktoosia ja maissitärkkelys sekoitetaan sopivassa sekoittimessa, ja tämän jälkeen koko seos jauhetaan sopivassa myllyssä. Seokseen lisätään magnesiumstearaatti ja talkki ja täytetään sopivassa kapselien täyttölaitteessa.

Esimerkki B

Valmistetaan tabletteja, joilla on seuraavanlainen koostumus:

	mg/tablettia kohden	
	10 mg	20 mg
7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappoa	10 mg	20 mg
laktoosia	182 mg	172 mg
mikrokiteistä selluuloosa	60 mg	60 mg
modifioitua tärkkelystä	15 mg	15 mg
maissitärkkelystä	30 mg	30 mg
magnesiumstearaattia	3 mg	3 mg
yhteensä	300 mg	300 mg

Menetelmä:

Ensimmäiset viisi aineosaa sekoitetaan sopivassa sekoittimessa. Sen jälkeen lisätään magnesiumstearaatti, sekoitetaan 5 min. ajan ja puristetaan sopivassa tablettipuristimessa.

Esimerkki C

Valmistetaan tabletteja, joilla on seuraavanlainen koostumus:

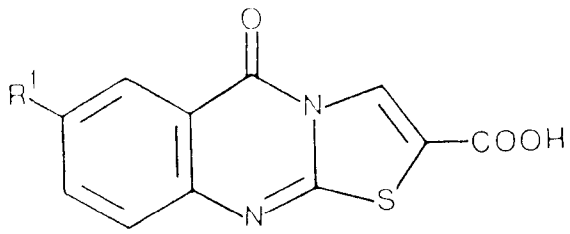
	mg/tablettia kohden	
	10 mg	20 mg
7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo-/2,3-b/kinatsoliini-2-karbonihappoa	10,0 mg	20,0 mg
laktoosia	264,0 mg	254,0 mg
esigelatinoitua tärkkelystä	17,5 mg	17,5 mg
maissitärkkelystä	35,0 mg	35,0 mg
modifioitua tärkkelystä	17,5 mg	17,5 mg
magnesiumstearaattia	6,0 mg	6,0 mg
yhteensä	350,0 mg	350,0 mg

Menetelmä:

Ensimmäiset neljä aineosaa sekoitetaan sopivassa sekoittimessa ja granuloidaan vedellä. Koko seos jauhetaan sen jälkeen sopivassa myllyssä. Sitten sekoitetaan modifioitu tärkkelys ja magnesiumstearaatti ja puristetaan tableteiksi sopivassa puristimessa.

Patenttivaatimukset.

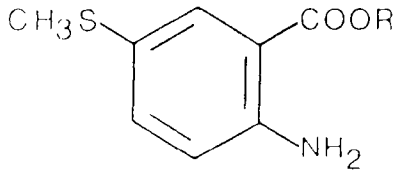
1. Tapa valmistaa kinatsoliini-johdannaisia, joilla on yleinen kaava,



I

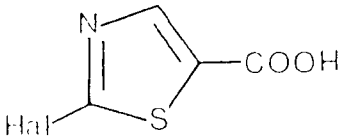
jossa R^1 on metyylitio tai metyylisulfinyyli,
ja niiden farmaseuttisesti käytettäviä suoloja,
t u n n e t t u siitä, että

a) antraniilihappo-johdannainen, jolla on yleinen kaava,



II

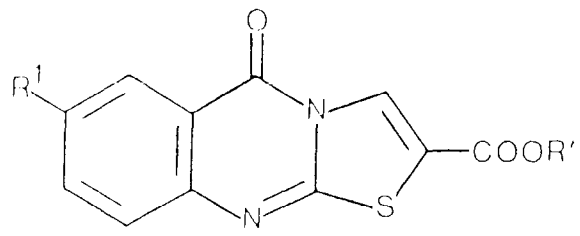
jossa R on vety tai alempi alkyyli,
kondensoidaan 2-halotiatsolilla, jolla on yleinen kaava,



III

tai

b) hydrolysoidaan yhdiste, jolla on yleinen kaava,



IV

jossa R' on alempi alkyyli ja R^1 merkitsee samaa kuin edellä, tai

c) hapetetaan 7-metyylitio-5-okso-5H-tiatsolo/2,3-b/-kinatsoliini-2-karbonihappo, ja

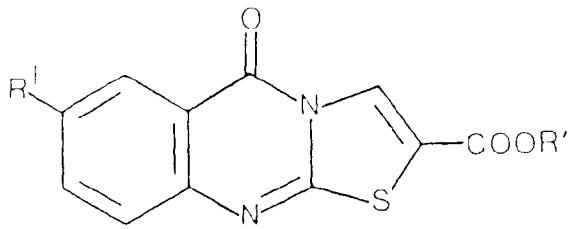
d) mahdollisesti muutetaan saatu yhdiste farmaseuttisesti käytettäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1. mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmävaihtoehdossa a) käytetään lähtöaineena kaavan II mukaista yhdistettä, jossa R on vety tai metyyli, ja menetelmävaihtoehdossa b) käytetään lähtöaineena kaavan IV mukaista yhdistettä, jossa R^1 on metyylitio.

3. Patenttivaatimuksen 1. tai 2. mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että työskennellään menetelmävaihtoehdon a) tai b) mukaisesti ja siitä, että menetelmävaihtoehdossa b) käytetään lähtöaineena kaavan IV mukaista yhdistettä, jossa R^1 on metyylitio.

4. Tapa valmistaa lääkeaineita, erityisesti käytettäväksi allergian vastalääkkeinä, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksessa 1. ilmoitetun yleisen kaavan I mukainen kinatsoliini-johdannainen tai sen farmaseutttisesti käytettävä suola saatetaan galeeniseen antomuotoon.

5. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava,

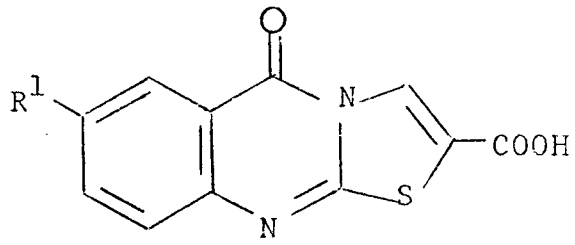


IV

jossa R' on alempi alkyyli ja R^1 on metyylitio tai metyylisulfinyyli.

Patentkrav:

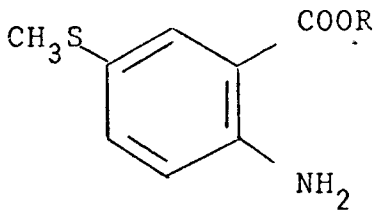
1. Förfarande för framställning av kinazolinderivat med den allmänna formeln



I

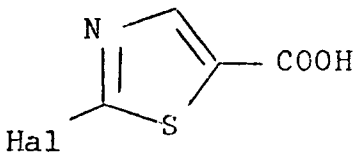
vari R^1 betyder metyltio eller metylsulfinyl, och farmaceutiskt användbara salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) kondenserar ett antranilsyraderivat med allmänna formeln



II

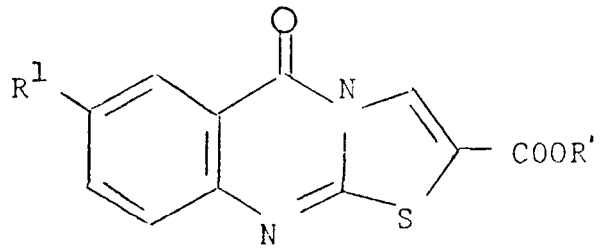
vari R betyder väte eller lägre alkyl, med en 2-halotiazol med allmänna formeln



III

tai

b) hydrolyserar en förening med allmänna formeln



IV

vari R' betyder lägre alkyl och R^1 har ovan angivna betydelse, eller

c) oxiderar 7-metyltio-5-oxo-5H-tiazolo/2,3/kinazolin-2-karbonsyra, och

d) ifall önskvärt, överför en erhållen förening i ett farmaceutiskt användbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som utgångsmaterial i steg

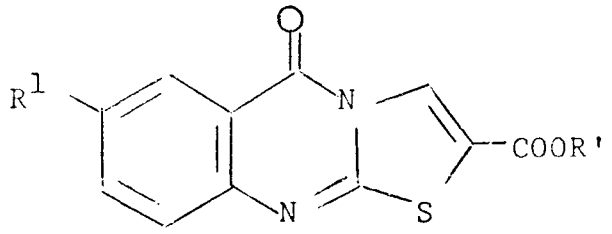
a) använder en förening med formeln II, vari R betyder väte eller metyl, och i steg

b) en förening med formeln IV, vari R^1 betyder metyltio.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man arbetar enligt steg a) eller b) och att man i steg b) använder en förening med formeln IV som utgångsmaterial, vari R^1 betyder metyltio.

4. Förfarande för framställning av läkemedel, isynnerhet att användas som antiallergika, k ä n n e t e c k n a t därav, att man bringar ett kinazolinderivat med den i patentkravet 1 angivna allmänna formeln I, eller ett farmaceutiskt användbart salt därav, i en galenisk administrationsform.

5. Förening med allmänna formeln



IV

vari R' betyder lägre alkyl och R^1 metyltio eller metylsulfinyl.

K.15

Hak. n:o 803214

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland -

Iso-Britannia - Storbritannien

Norja - Norge

Ranska - Frankrike

Ruotsi - Sverige

Saksa - BRD - Tyskland 2557425 C07D 471/04

Sveitsi - Schweiz

Tanska - Danmark

USA 4168380 C07D 513/04

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Olli Markkainen

Allekirjoitus