



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2239257 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 239/96 (2006.01)

Patentstyret

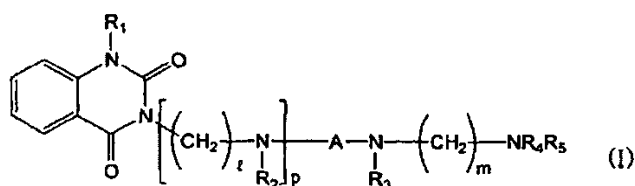
(21)	Oversettelse publisert	2012.09.03
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.06.06
(86)	Europeisk søknadsnr	09705187.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.01.08
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.10.13
(30)	Prioritet	2008.01.30, KR 20080009390
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Shin Poong Pharmaceutical Co. Ltd., 434-4 Moknae-dong, Ansan-shi Gyeonggi-do 425-100, Sør-Korea
(72)	Oppfinner	CHO, Il Hwan, 5-1101 Seonkyeong Apt. Seongpo-dong Sangrok-gu, Ansan-city Gyeonggi-do 426-767, Sør-Korea LEE, Eun Bang, B-1007 Samik Apt.51 Youido-dong Youngdeungpo-gu, Seoul 150-894, Sør-Korea KANG, Sin Cheol, 205 Geonyang Apt. 1st Daeyami-dong, Gunpo-city Gyeonggi-do 435-060, Sør-Korea KIM, Won Seok, 1215-401, Ecometro Apt., Nonhyeon-dong, Namdong-gulncheon 405-794, Sør-Korea LEE, Chul Kyu, 206-505 Taeyoung Apt. Bonoh 3-dongSangrok-gu, Ansan-city Gyeonggi-do 426-735, Sør-Korea
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Hittil ukjent kinazolin-2,4-dion-derivat og medisinske sammensetninger for profylakse og behandling av kranieell nervesykdom inneholdende det samme
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-01/32214 B1 WO-A1-01/53273 B1 WO-A1-03/059892 B1 WO-A1-2006/121095 B1 WO-A1-95/19346 B1 WO-A2-02/083651 B1 WO-A2-2006/010591 B1

HITTEL UKJENT KINAZOLIN-2,4-DION-DERIVAT OG MEDISINSKE SAMMENSETNINGER FOR PROFYLAKSE OG BEHANDLING AV KRANIELL NERVESYKDOM INNEHOLDENDE DET SAMME

[TEKNISK OMRÅDE]

- 5 Den foreliggende oppfinnelse angår et hittil ukjent kinazolin-2,4-dionderivat med formel (I)



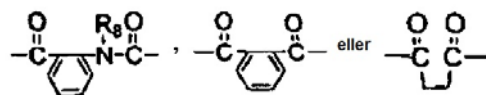
hvor

R_1 er hydrogen eller alkyl,

- 10 hver av R_2 og R_3 er uavhengig valgt fra hydrogen, alkyl, $-\text{COR}_6$, $-\text{SO}_2\text{R}_7$, eller substituert eller usubstituert fenyl eller benzyl, hvor R_6 er alkyl, alkoksy, fenyl, fenyloksy eller benzyloksy, som hver er usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy, metoksy, etoksy eller nitro, og R_7 er usubstituert eller substituert lavere alkyl eller aryl,

- 15 A er $-(\text{CH}_2)_n-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, hvor n er et heltall valgt fra 2 til 4,

R_4 er hydrogen og R_5 er hydrogen eller benzoyl usubstituert eller substituert med en eller flere av halogen, hydroksy, alkoksy eller nitro i benzenring, eller når R_4 og R_5 sammen med N danner en ring, danner R_4 og R_5 en divalent enhet av



20

hvor R_8 er hydrogen eller alkyl,

hver av l og m er uavhengig et heltall valgt fra 2 til 4, og p er et heltall på 0 eller 1,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge formel (I) som en aktiv ingrediens for å forebygge eller behandle nevrologiske hjernesykdommer.

5 [BAKGRUNNSTEKNIKK]

10 Nevrologiske hjernesykdommer utvikles ved død av nerveceller over kort eller lang tid og resulterer i fatale tap av hjernefunksjon. Hjerneslag er en av de cerebrovaskulære sykdommer som oftest genereres. Fordi hjernenervelidelser hos pasienter i den livssterke aldersgruppen fra førtiårene til femtiårene har økt bemerkelsesverdig, trekkes det frem, ikke bare som et individuelt problem, men også som et nasjonalt problem.

15 Det er i hovedsak to typer slag: hjerneinfarkt og hjerneblødning. Hjerneinfarkt er et resultat av nekrose av hjernevev forårsaket av en blokkering av blodtilførselen til hjernevevet, forårsaket av trombe m.m. Hjerneblødning, derimot, er et resultat av blodtap på grunn av ødelagte blodkar i hjernen. Selv om hjerneinfarkt og hjerneblødning har forskjellige patogener, er symptomene ofte like.

20 Standardfremgangsmåten for behandling av akutt infarkt er for tiden trombolyse. Tidsperioden før behandlingen starter og etter utbruddet av hjerneinfarkt er svært viktig, og det er kjent at pasientens funksjonelle status kan forbedres når et trombolytisk middel administreres innen 3 timer etter utbruddet av hjerneinfarkt.

25 Årsaken til hjernecellenekrose på grunn av iskemi er klarlagt av mange forskere, og hovedforløpet er foreslått som eksitabel toksisitet ved overdreven nevrotransmitter, oksidativ toksisitet ved stress, sinktoksisitet, apoptose og så videre.

30 Glutamat, som er et av de eksitable toksiske stoffene, er en eksitabel nevrotransmitter i sentralnervesystemet og reagerer med NMDA(N-metyl-D-aspartat)-reseptoren. Nervecelledød induseres når glutamat blir overprodusert ved iskemi. Det er nylig rapportert at disse eksitable toksisitetene kan være den

viktigste mekanismen for nervecelledød ved iskemisk infarkt samt epilepsi. Dersom tilførselen av oksygen-glukose til nervevev etter iskemi reduseres, akkumuleres glutamat, en eksitabel nevrotransmitter, i forbindelsen mellom nerveceller. Og da forekommer hovedsakelig nervecelledød ved overdreven NMDA-glutamatreseptoraktivitet. Derfor kan nervecelledød ved iskemisk infarkt bli undertrykket ved hjelp av en NMDA-glutamatreseptorantagonist.

Frie radikaler er også en av hovedmekanismene til nervecelledød. En økning av frie radikaler ved iskemi og annet i nerveceller induserer ødeleggelse av membranlipid ved lipidperoksidasjon, skade på nukleinsyre av oksygenradikaler, denaturering av protein og lignende. Dette resulterer i fatale skader på viktige faktorer for celleoverlevelse. Mange forskere har rapportert at iskemi fører til økning av aktivt oksygen i hjernen, reaktive oksygenforbindelser i Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom og Alzheimers sykdom, katalase (et radikal-rensende enzym), Cu-/Zn-superoksiddismutase-aktivitet (SOD) og Fe^{2+} .

Selv om mange mekanismer for å behandle hjernenervelidelser er avdekket, er utviklingen av nye legemidler som nevnt ovenfor forsinket på grunn av problemer vedrørende effekt og toksisitet.

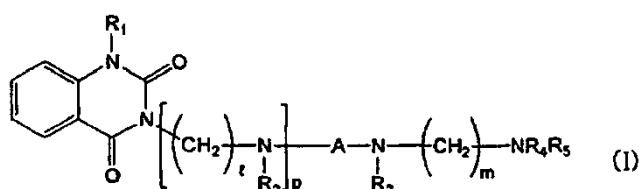
De foreliggende oppfinnere fant ut at naturlige stoffer frigjøres fra levende *Eisenia Andrei* og *Eisenia fetida* gitt elektrostimulering mens vi studerte dem i folkemedisin lenge brukt i Orienten. Og vi oppdaget at spesifikke forbindelser med disse stoffene viser tilfredsstillende beskyttelse av kraniale nerver. Mange avledede forbindelser, inkludert nye forbindelser isolert fra naturlige produkter, ble syntetisert basert på dette funnet. Det ble funnet at kinazolin-2,4-dionderivatforbindelse ifølge formel (I) og et salt derav har en overlegen beskyttende effekt på nervecellers aktivitet, og den foreliggende oppfinnelse er blitt forbedret.

[DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN]**[OPPFINNELSENS FORMÅL]**

Formålet med den foreliggende oppfinnelse er å bringe til veie en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk sammensetning omfattende nevnte forbindelse som en aktiv ingrediens for å forebygge eller behandle nevrologiske hjernesykdommer.

[TEKNISKE MIDLER]

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer et hittil ukjent kinazolin-2,4-dionderivat med formel (I)



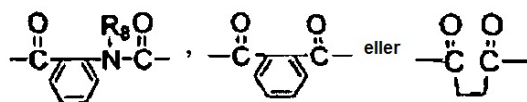
hvor

R₁ er hydrogen eller alkyl,

hver av R₂ og R₃ er uavhengig valgt fra hydrogen, alkyl, -COR₆, -SO₂R₇, eller substituert eller usubstituert fenyl eller benzyl, hvor R₆ er alkyl, alkoksy, fenyl, fenyloksy eller benzyloksy, som hver er usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy, metoksy, etoksy eller nitro, og R₇ er usubstituert eller substituert lavere alkyl eller aryl,

A er -(CH₂)_n- eller -CH₂CH=CHCH₂-, hvor n er et heltall valgt fra 2 til 4,

R₄ er hydrogen og R₅ er hydrogen eller benzoyl usubstituert eller substituert med en eller flere av halogen, hydroksy, alkoksy eller nitro i benzenring, eller når R₄ og R₅ sammen med N danner en ring, danner R₄ og R₅ en divalent enhet av



hvor R_8 er hydrogen eller alkyl,

hver av l og m er selvstendig et heltall valgt fra 2 til 4, og

p er et heltall på 0 eller 1,

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Som anvendt heri viser benevnelsen "alkyl" til alkyl som har fra 1 til 6 karbonatomer, for eksempel en alifatisk hydrokarbonkjede inklusiv rettkjedet, forgrenet eller syklisk form slik som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, 2-metylpentyl, heksyl og sykloheksyl.

Benevnelsen "lavere alkyl" viser til en rett eller forgrenet hydrokarbonkjede som har fra 1 til 4 karbonatomer.

15

Benevnelsen "alkoksy" viser til -O-alkyl, hvori "alkyl" viser til en rett eller forgrenet hydrokarbonkjede som har fra 1 til 4 karbonatomer.

Forbindelsene med formel (I) kan anvendes i former av farmasøytisk akseptable salter derav og de farmasøytisk akseptable saltene inkluderer allment kjente syreaddisjonssalter eller alkalimetallsalter i teknikken.

20

Typiske eksempler på formel (I) ifølge den foreliggende oppfinnelse er som følger:

25

3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;

N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamid;

5 N-(4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]acetamid;

[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}karbamidsyreetyler;

N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]metylamino}butyl)acetamid;

10 3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-1H-kinazolin-2,4-dion;

N-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-4-hydroksybenzamid;

15 3-{3-[4-({N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-benzyl}amino)butylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion;

N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}benzamid;

20 [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}karbamidsyretert-butylester;

N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}metansulfonamid;

25 N-(4-{benzyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]acetamid;

- (4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyreetyler;
- 5 3-{[3-(4-{N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-benzylamino} butyl)-N-benzylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion;
- [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]etoksykarbonylamino}butyl)karbamidsyreetyler;
- 10 (4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester;
- N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]metansulfonylamino}butyl)metansulfonamid;
- 15 N-[3-(acetyl-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}amino)propyl]-4-hidroksybenzamid;
- N-[3-(4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butylamino)propyl]-4-hidroksybenzamid;
- 20 N-{3-[acetyl-(4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)amino]propyl}-4-hidroksybenzamid;
- N-[4-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)butyl]-N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]acetamid;
- 3-(2-{3-[2-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)etylamin]propylamino}etyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 25 3-(3-{3-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]propylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]-2-butenylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;

- (4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(1-metyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-metyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester;
- 5 1-metyl-3-(3-{4-[3-(1-metyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-(3-{4-[3-(1,3-diokso-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-(3-{2-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]etylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 10 [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]heksylamino}butyl)karbamidsyretert-butylester;
- 3-[3-(4-{N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-heksylamino}butylamino)propyl]-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 15 (4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(1-heksyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-heksyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester;
- 1-heksyl-3-(3-{4-[3-(1-heksyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 20 [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]heptanoylamino}butyl)karbamidsyretert-butylester;
- [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}heptansyreamid;
- 25 N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-2,2,2-trifluoracetamid;

N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(2,2,2-trifluoracetyl)amino}butyl}-2,2,2-trifluoracetamid;

5 N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-2-metoksyacetamid;

[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}karbamidsyrebenzylester;

10 N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-4-metylbenzensulfonamid;

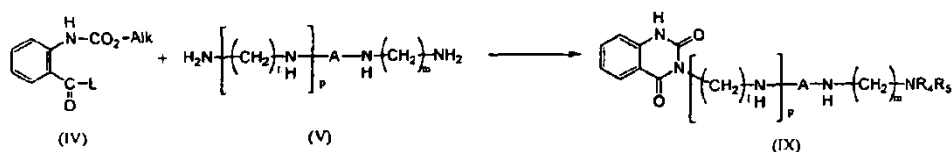
15 N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-4-metylbenzensulfonfylamino}butyl)-4-metylbenzensulfonamid; eller

3-(3-{4-[3-(2,5-diokso-pyrrolidin-1-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion.

20 Forbindelsen ifølge formel (1) kan fremstilles ved reaksjonene beskrevet i de følgende reaksjonsskjemaene I til III. Det er derfor et annet formål ved den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe slike fremgangsmåter for fremstilling.

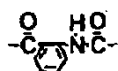
25 De følgende reaksjonsskjemaene illustrerer imidlertid de mest generelle fremgangsmåtene for fremstilling ifølge den foreliggende oppfinnelse. Fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelsen ifølge formel (1) i henhold til den foreliggende oppfinnelse er ikke begrenset til de følgende illustrerte reaksjonsskjemaer. Forbindelsen ifølge formel (1) kan fremstilles ved ulike fremgangsmåter kjent i teknikken.

30 *Reaksjonsskjema I*



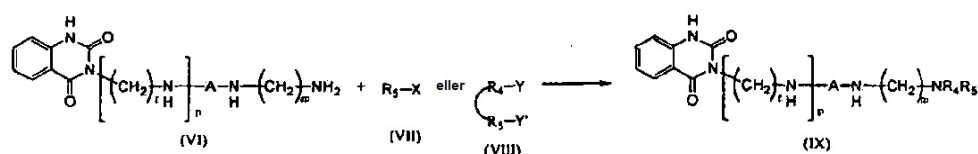
Ved å omsette den benzosyre-deriverte forbindelsen (IV) som har en
 alkoksykarbonylamino substituent i posisjon 2 med amin-forbindelsen (V) hvor A
 er hensiktsmessig valgt for å danne en ring ved tilstedeværelse eller fravær av
 løsemiddel, kan et kinazolin 2,4-dion-derivat av primær amin-forbindelse (IX)
 som har en kinazolin 2,4-dion-skjelettstruktur oppnås, hvor R₄ og R₅ er
 hydrogen. Eventuelt, ved å øke støkiometriske mengder av forbindelsen (IV),
 kan et kinazolin 2,4-dion-derivat av forbindelsene (IX) hvor R₄ og R₅ danner
 sykklisk kinazolin-2,4-dion med N-atom, oppnås. Ringfusjonsreaksjon i fravær av
 løsemidler bør gjennomføres ved en temperatur tilstrekkelig til å smelte to
 reaktanter.

I reaksjonsskjemaet ovenfor er A, l, m og p de samme som definert ovenfor, R₄
 og R₅ representerer hydrogen, eller når R₄ og R₅ sammen med N danner en
 ring, danner R₄ og R₅ en divalent enhet av



og Alk representerer alkyl. L representerer en forlatende gruppe som er
 fortrinnsvis hydrokso, alkokso eller halogen.

Reaksjonsskjema II



Ved omsetting av forbindelsen (VI) med forbindelsen (VII) eller (VIII) med R₄-
 og R₅-substituent kan et kinazolin-2,4-dion-derivat av forbindelsen (IX) hvor

R_4 og R_5 er hensiktsmessig introdusert i terminalt primært amin oppnås, hvor reaksjonen kan utføres ved tilstedeværelse av løsemidler, fusjonsreaksjon kan utføres i fravær av løsemidler eller kondenseringsreaksjon kan utføres, hvis X er hydroksy.

5

Kondenseringsreaksjonen kan utføres ved hjelp av DCC

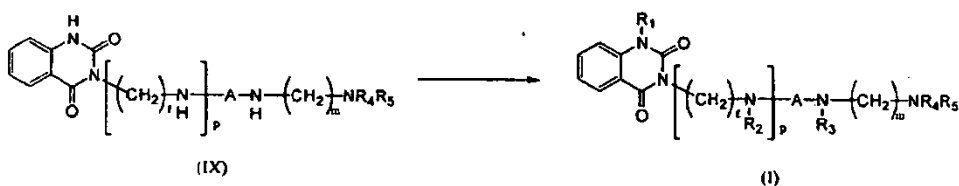
(disykloheksylkarbodiimid) eller EDC (1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid). Alternativt kan forbindelsen (IX) oppnås ved å konvertere karboksylgruppen til en mer reaktiv gruppe som syreanhydrid eller syreklorid og deretter omsette den med forbindelsen (VI).

10

I reaksjonsskjemaet ovenfor er A, R_4 , R_5 , l , m og p det samme som definert ovenfor, R_5 er ikke H, X representerer hydroksy, halogen, alkoksy eller $-OR_5$, hver av Y og Y' er hydroksy, halogen, alkoksy, eller når Y og Y' danner en ring, danner Y og Y' -O-.

15

Reaksjonsskjema III



Ved å erstatte minst én hydrogen i forbindelsen ifølge formel (IX) med R_2 og/eller R_3 kan et kinazolin-2,4-dion-derivat ifølge forbindelsen (I) oppnås, hvor R_2 og R_3 hensiktsmessig introduseres i amin-posisjon, R_1 er hydrogen og minst én av R_2 og R_3 er ikke hydrogen. I tilfeller hvor forbindelsen skal oppnås hvor R_2 og R_3 er de samme substituenten, kan R_2 - og R_3 -substituenten introduseres samtidig.

25

I tilfeller hvor forbindelsen skal oppnås hvor R_2 og R_3 er forskjellige substituenten, kan R_2 -substituenten først introduseres i forbindelsen (IX) for å oppnå kinazolin-2,4-dion-derivatet av forbindelsen (I) hvor R_1 og R_3 er hydrogen, og deretter kan R_3 -substituent introduseres i nærvær av organisk løsemiddel og base. På den annen side kan R_3 -substituent først introduseres i forbindelser (IX), og deretter kan R_2 -substituent introduseres i den R_3 -

30

substituerte forbindelsen for å oppnå kinazolin-2,4-dion-derivatet ifølge forbindelsen (I) hvor R_2 og R_3 er hensiktsmessig substituert og R_1 er hydrogen.

5 Etter at de ønskede substituenten er introdusert i forbindelsens (IX) sekundære amin-posisjon, kan dessuten kinazolin-2,4-dion-derivatet ifølge forbindelse (I), hvor R_1 er alkyl og de ønskede substituenten er introdusert, oppnås ved alkylering av posisjon 1 i kinazolin-ringen med et alkylerende middel ved tilstedeværelse av base eller ytterligere avbeskyttelse i etterkant av alkyleringen. Alkylhalid, dialkylsulfat eller alkylsulfonat kan brukes som det
10 alkylerende midlet nevnt ovenfor.

I ovennevnte reaksjonsskjema er A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , l, m og p det samme som definert ovenfor, og R_5 er ikke H. Mer spesifikke reaksjonsbetingelser er beskrevet i de følgende eksemplene 1 til 42.

15

På den annen side kan forbindelsen ifølge formel (1) ifølge den foreliggende oppfinnelse, som er fremstilt ved de ovennevnte fremgangsmåter, bli utsatt for ytterligere isolering og rensing ved konvensjonelle etterbehandlingsmetoder eller fremstilles som et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt ved konvensjonelle
20 metoder. Saltet, som allment kjent for fagpersoner, bør være farmasøytisk akseptabelt og ikke giftig. Flere salter kan brukes til å produsere forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse og et ikke-giftig, farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

Det farmasøytisk akseptable saltet av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse inkluderer syreaddisjonssalter eller alkaliske metallsalter. Slikt syreaddisjonssalt kan være, men er ikke begrenset til, et salt med saltsyre, hydrobromsyre, hydrogenjodsyre, svovelsyre, eddiksyre, benzensulfonsyre, metansulfonsyre, fosforsyre, salpetersyre, maursyre, propionsyre, ravsyre,
30 glukolsyre, melkesyre, eplesyre, orotsyre, nikotinsyre, adipinsyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, maleinsyre, benzoesyre, salisylsyre, fumarsyre, kamsylsyre eller karboksylsyre, og slikt alkalisk metallsalt kan være, men er ikke begrenset til, et salt av natrium, kalium, litium, magnesium eller kalsium.

35

I tillegg bringer den foreliggende oppfinnelse til veie en farmasøytisk sammensetning som er nyttig for å forebygge eller behandle tidligere nevnte

nevrologiske hjernesykdommer, ved å kombinere kinazolin-2,4-dion-derivat-forbindelsen ifølge formel (I) og det farmasøytisk akseptable saltet derav med en farmasøytisk akseptabel bærer.

- 5 Forbindelsen ifølge formel (I) ifølge den foreliggende oppfinnelse er nyttig for behandling av en sykdom forårsaket av normal eller unormal degenerasjon av det nevrologiske hjernesystemet eller beskyttelse av nervecellene derfra, som påvist av resultatene i de følgende eksempler.
- 10 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som en aktiv ingrediens med en farmasøytisk akseptabel bærer, for å forebygge eller behandle nevrologiske hjernesystemlidelser, degenerative nevrologiske sykdommer i hjernen eller dysfunksjon i nervesystemet. Mer spesifikt er en farmasøytisk sammensetning ifølge den foreliggende oppfinnelse
15 nyttig for å forebygge eller behandle sykdommen som er valgt fra nevrologisk dysfunksjon, sviktende hukommelse, cerebrovaskulær insuffisiens, lokal hjerneskode, fokalt hjernetraume, diffust hjernetraume, ryggmargsskade, cerebral iskemi, hjerneblødning, iskemisk slag, hjerneblødningsslag, demens,
20 hjerneinfarkt, embolisk okklusjon, trombotisk okklusjon, reperfusjon etter akutt iskemi, transitorisk iskemisk anfall, perinatal hypoksisk-iskemisk skade, hjertestans, intrakraniell blødning, hjernehinneblødning, cerebral aneurisme, Willis aneurisme, akutt infantil hemiplegi, whiplash, rystet-spedbarn-syndrom, Alzheimers sykdom, Picks sykdom, diffus Lewy-legeme sykdom, progressiv supranukleær parese (Steel-Richardson syndrom), multi-system-degenerasjon (Shy-Drager syndrom), kroniske epileptiske tilstander forbundet med
25 nevrodegenerasjon, motornevrologiske sykdommer, amyotrofisk lateral sklerose, primær lateral sklerose, degenerative ataksier, kortikal basal degenerasjon, subakutt skleroserende panencefalitt, Huntingtons sykdom, Parkinsons sykdom,
30 synukleinopatier, primær progressiv afasi, spinal muskelatrofi og spinobulbar muskelatrofi (Kennedys sykdom), multippel sklerose, Tay-Sachs sykdom, spastisk paraplegi, prionsykdom, Creutzfeldt-Jakobs sykdom, epilepsi, pleksopati eller nevropati, og for hukommelsesforbedring.
- 35 Den farmasøytiske sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å kombinere en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse

med en farmasøytisk akseptabel inaktiv bærer i form av et fast eller flytende stoff og kan formuleres i en egnet farmasøytisk akseptabel form for administrasjon. Ovennevnte formulering kan fremstilles i form av umiddelbar frigivelse eller forlenget frigivelse, noe som ville være godt kjent for en fagperson. Den farmasøytiske sammensetning kan formuleres i tabletter, piller, granulater, pulver, kapsler, suspensjoner, siruper, eliksirer, løsninger, emulsjoner eller injeksjoner for oral, intravenøs eller parenteral administrasjon. Den farmasøytiske sammensetningen kan formuleres i tabletter, kapsler, pulver, mikrogranulater, steriliserte løsninger eller suspensjoner for rektal administrasjon eller i form av stikkpiller.

Ovennevnte farmasøytisk akseptable bærer kan inkludere laktose, dekstrose, sukrose, sorbitol, mannitol, xylitol, erythritol, malditol, stivelse, akasiegummi, alginat, gelatin, kalsiumfosfat, kalsiumsilikat, cellulose, metylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, polyvinylpyrrolidon, vann, metylhydroksybenzoat, propylhydroksybenzoat, talkum, magnesiumstearat eller mineraloljer. I tillegg kan den farmasøytisk akseptable bæreren ovenfor inkludere fortynningsmidler eller tilsetningsstoffer som fyllstoffer, ekstendere, bindemidler, fuktestoffer, oppløsningsmidler, surfaktanter osv.

Den solide formuleringen for oral administrasjon kan være i form av tabletter, piller, pulver, granulater, kapsler osv. og kan for eksempel inkludere minst ett tilsetningsstoff, slik som stivelse, kalsiumkarbonat, sukrose, laktose og gelatin, eller smøremidler slik som magnesiumstearat, talkum osv. Flytende formulering for oral administrasjon kan være i form av suspensjoner, løsninger, emulsjoner, siruper osv. og kan omfatte fortynningsmidler som vann og flytende parafin, fuktestoffer, søtstoffer, aromater eller konserveringsmidler. Formuleringen for parenteral administrasjon kan være i form av steriliserte løsninger, ikke-vandige løsemidler, suspensjoner, emulsjoner, frysetørking eller stikkpiller. Ikke-vandige løsemidler og suspensjoner omfatter propylenglykol, polyetylglykol, vegetabiliske oljer som olivenolje, injiserbare estere som etyloleat osv. Wittepsol, makrogol, tween 61, kakaoelje, laurynolje, glyserogelatin og lignende kan brukes som bærer for stikkpiller.

Den ønskelige dosen av forbindelsen ifølge formel (I) eller det farmasøytisk akseptable saltet derav som er inkludert i den foreliggende oppfinnelse

5 farmasøytiske sammensetning, varierer avhengig av individets tilstand, vekt, alder og kjønn, sykdommens alvorlighetsgrad, legemidlets form, administrasjonsmåte og -periode og kan velges av fagpersoner. For eksempel er det generelt anbefalt å administrere i en mengde i området fra 0,01 til 500 mg/kg, fortrinnsvis fra 0,1 til 100 mg/kg i vekt/dag av forbindelsen ifølge formel (I) eller det farmasøytisk akseptabelt saltet derav, men er ikke begrenset til dette området. En enkeltdose kan administreres, eller den kan deles inn i flere ganger per dag eller uke.

10 I tillegg kan den farmasøytiske sammensetningen av den foreliggende oppfinnelse inkludere 0,001 til 50 vekt-%, fortrinnsvis 0,1 til 50 vekt-% av forbindelsen ifølge formel (I) eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, på grunnlag av sammensetningens totalvekt, men er ikke begrenset til dette området.

15 **[FORDELAKTIGE EFFEKTER]**

20 Et kinazolin-2,4-dion-derivat, et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en sammensetning omfattende kinazolin-2,4-dion-derivatet og det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge den foreliggende oppfinnelse, har effekter på undertrykkelse av celledød i hjernen, beskyttelse av nerveceller, anti-oksidering, anti-konvulsjon og avslapning i blodkarene og er dermed nyttig for å forebygge eller behandle de tidligere nevnte ulike sykdommene, for eksempel hjerneslag, Alzheimers sykdom og epilepsi, samt for å forbedre hukommelsen.

[KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE]

25 Figur 1 viser anti-slag-effekten av forbindelse 3 i en MCAO-modell (middle cerebral artery occlusion). Den røde fargen (farget) representerer det normale hjerneområdet, og den hvite fargen (ufarget) representerer okklusjonsområdet. 100 mg/kg av forbindelse 3 og 2000 mg/kg av citicolin ble administrert en time før og like før induisert slag (åtte mus ble brukt i hver forsøksgruppe).

30 Figur 2 viser en effekt av forbindelse 3 på undertrykkelse av oksidativt stress forårsaket av NMDA i hjerneceller hos mus. "Normal kontroll" er normale celler uten behandling, og "negativ kontroll" er hjerneceller med behandling av 300 µM NMDA. 125 µg/ml og 250 µg/ml av forbindelse 3 ble administrert (grupper

behandlet med forbindelsene). Markørene #, * og ** er ment å vise den signifikante forskjellen på $P < 0,05$, sammenlignet med hver tilsvarende kontroll, i tilfeller hvor ANOVA- og Student-t-test ble utført (# for å sammenligne normal kontroll med negativ kontroll, og * og ** for å sammenligne grupper behandlet med forbindelsen med negativ kontroll).

[KONKRETE UTFØRELSESFORMER FOR GJENNOMFØRING AV OPPFINNELSEN]

Den foreliggende oppfinnelse forklares mer spesifikt med henvisning til følgende eksempler som er tilveiebrakt i form av illustrasjon, og som ikke er ment som en begrensning.

Eksempel 1

3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 1)

1) Fremstilling av etyl-2-etoksykarbonylaminobenzoat:

Etyl-2-aminobenzoat (20 g, 0,12 mol) ble løst i 140 ml xylen, og etylkloroformat (13,8 ml, 0,15 mol) ble satt dertil. Etter omsetning under reflux i 3 timer ble løsemidlet fjernet ved destillering under redusert trykk. 30 ml petroleumeter ble satt til residuet og avkjølt. Tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (26 g, 90,5 %) ble oppnådd ved å samle inn det dannede faststoffet gjennom filtreringsprosessen og ved konsentrasjon og krystallisering av den filtrerte løsningen.

^1H NMR(CDCl_3): 10,51(s,1H), 8,43(dd,1H), 8,01(dd,1H), 7,51(t,1H), 7,01(t,1H), 4,37(q,2H), 4,22(q,2H), 1,40(t,3H), 1,32(t,3H);

2) Fremstilling av 3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion:

Etyl-2-etoksykarbonylaminobenzoat (8,0 g, 33,7 mmol) og N,N'-bis-(3-aminopropyl)butan-1,4-diamin (8,87 g, 43,8 mmol) ble smeltet ved oppvarming.

Etter omrøring i 4 timer ved 125–135 °C ble isopropylalkohol satt dertil, og konsentrert saltsyre ble satt til for å danne faststoff.

5 Det oppnådde faststoffet ved filtreringsprosessen ble løst i vann og nøytralisert med vandig natriumhydroksidløsning. Etter fjerning av vann ved destillering under redusert trykk ble det utført silikagelkolonnekromatografi av det gjenværende residuet for å gi tittelforbindelsen i oljeform (5,0 g, 43 %).

¹H NMR(D₂O): 7,48(dd,1H), 7,30(t,1H), 6,83(m,2H), 3,73(t,2H), 2,59(t,2H), 2,52(t,2H), 2,46(t,6H), 1,66(m,2H), 1,56(m,2H), 1,37(m,4H);

10 **Eksempel 2**

3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 2)

(Prosess 1)

15 Etyl-2-etoksykarbonylaminobenzoat (4,9 g, 20,6 mmol) og N,N'-bis-(3-aminopropyl)butan-1,4-diamin (2,1 g, 10,3 mmol) ble smeltet ved oppvarming. Etter omrøring i 5 timer ved 125–135 °C ble 25 ml isopropylalkohol satt dertil for å lage et faststoff og tørket under redusert trykk etter filtrering for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (3,3 g, 64 %).

20 ¹H NMR(CDCl₃): 8,05(d,2H), 7,62(t,2H), 7,22(t,2H), 7,15(d,2H), 4,11(t,4H), 2,62(m,8H), 1,94(m,4H), 1,55(s,4H);

(Prosess 2)

25 3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion (2,1 g, 6,0 mmol) og etyl-2-etoksykarbonylaminobenzoat (1,6 g, 6,6 mmol) ble smeltet ved 125–135 °C. Etter 5 timer ble 20 ml isopropylalkohol satt dertil for å lage et faststoff, som ble tørket under redusert trykk etter filtrering for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (2,2 g, 74 %), som er det samme som forbindelsen oppnådd ved prosess 1.

Eksempel 3**Saltsyresalt av N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamid (Forbindelse 3)**

5 Etter at 3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (3 g, 6,1 mmol) ble løst i 60 ml pyridin, ble eddikanhydrid (0,7 ml, 7,3 mmol) satt dertil. Etter 2 timer ble pyridin fjernet ved destillering under redusert trykk. Diklormetan og vann ble tilsatt det gjenværende residuet, og hvert sjikt ble separert i løsningen
 10 etter at det dannede faststoffet var fjernet ved filtreringsprosessen. Konsentrert saltsyre ble satt til det vandige sjiktet, og pH ble justert til 2-3. Etter fjerning av vann ved destillering under redusert trykk ble det utført silikagelkolonnekromatografi av det gjenværende residuet for å gi tittelforbindelsen (1,1 g, 32 %).

15 ¹H NMR(MeOD): 7,97(m,2H), 7,61(m,2H), 7,17(m,4H), 4,14(m,2H), 4,02(m,2H), 3,47(m,4H), 3,07(m,4H), 2,12(m,5H), 1,96(m,2H), 1,73(m,4H);

Ved behandling av forbindelse 1,0 g i det ovennevnte eksempel 3 med ionebytteharpiks ble det oppnådd forbindelse i baseform, N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamid (0,65 g).
 20

¹H NMR(MeOD): 7,89(m,2H), 7,53(m,2H), 7,15-7,01(m,4H), 3,97(m,4H), 3,40(t,2H), 3,32(q,2H), 2,54(m,4H), 2,05(d,3H), 1,94-1,83(m,4H), 1,61-1,44(m,4H);

25 **Eksempel 4****N-(4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]acetamid (Forbindelse 4)**

30 Etter at 3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (2 g, 4,1 mmol) ble løst i 50 ml pyridin, ble eddikanhydrid (1,0 ml, 10,2 mmol) satt til. Etter 2 timer ble pyridin fjernet ved destillering under redusert trykk, og det ble utført

silikagelkolonnekromatografi av det gjenværende residuet for å gi tittelforbindelsen (2,1 g, 90 %).

¹H NMR(DMSO-d₆): 11,40(s,2H), 7,91(m,2H), 7,63(m,2H), 7,17(m,4H), 3,86(m,4H), 3,27(m,8H), 1,95(m,6H), 1,80(m,4H), 1,43(m,4H);

5 **Eksempel 5**

Saltsyresalt av [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}karbamidsyreetyleter (Forbindelse 5)

3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (2 g, 4,1 mmol) ble løst i 20 ml heksametylfosforamid ved oppvarming, avkjølt, og etylkloroformat (0,4 ml, 4,1 mmol) ble satt dertil. Etter 2 timer ble det utført silikagelkolonnekromatografi av reaksjonsblandingen for å gi tittelforbindelsen i form av et gult faststoff (0,48 g, 20 %)

¹H NMR(MeOD): 8,00(t,2H), 7,63(q,2H), 7,21(q,2H), 7,14(m,2H), 4,15(t,2H), 4,09(q,2H), 4,02(t,2H), 3,36(m,4H), 3,05(m,4H), 2,10(m,2H), 1,95(m,2H), 1,71(t,4H), 1,21 (bs,3 H);

Eksempel 6

N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]metylamino}butyl)acetamid (Forbindelse 6)

Saltsyresalt av N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamid (2 g, 3,5 mmol) ble løst i 80 ml diklormetan og 10 ml metanol. Trietylamin (0,45 g, 4,5 mmol) og paraformaldehyd (0,14 g, 4,5 mmol) ble satt dertil og omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Etter konsentrasjon av løsemidlet ble 40 ml metanol og natriumborhydrid (0,76 g, 20,2 mmol) satt dertil og omrørt i 15 timer. Etter fjerning av metanol ved destillering under redusert trykk ble silikagelkolonnekromatografi av det gjenværende residuet utført for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (1,2 g, 62 %).

^1H NMR(MeOD): 7,98(m,2H), 7,60(m,2H), 7,19(m,2H), 7,11(m,2H), 4,02(m,4H), 3,46–3,36(m,4H), 2,69–2,52(m,4H), 2,41, 2,34(s,3H), 2,10(d,3H), 1,98–1,90(m,4H), 1,63–1,51 (m,4H);

Eksempel 7

5 3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 7)

10 Etyl-2-etoksykarbonylaminobenzoat (7 g, 29,5 mmol) og N-(3-aminopropyl)butan-1,4-diamin 2,1 g (14,8 mmol) ble smeltet ved 140 °C. Etter 3 timer ble 50 ml isopropylalkohol satt dertil for å danne et faststoff, som ble filtrert og tørket under redusert trykk. Tittelforbindelsen ble oppnådd i form av et gult faststoff (3,2 g, 50 %).

^1H NMR(DMSO- d_6): 7,91(m,2H), 7,63(m,2H), 7,18(m,4H), 3,90(m,4H), 2,50(m,4H), 1,69(m,2H), 1,58(m,2H), 1,39(m,2H);

Eksempel 8

15 Disaltsyresalt av N-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-4-hydroksybenzamid (Forbindelse 8)

20 4-hydroksybenzosyre(1,13 g, 8,2 mmol), 1-hydroksybenzotriazol(1,27 g, 9,4 mmol), 1,3-disykloheksylkarbodiimid (1,94 g, 9,4 mmol) og N,N'-diisopropyletylamin (1,64 ml, 9,4 mmol) ble tilsatt i 20 ml dimetylsulfoksid og omrørt i 15 minutter. 3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion (2,18 g, 6,3 mmol) løst i dimetylsulfoksid 10 ml ble satt dertil og omrørt ved 50 °C ved oppvarming. Etter 5 timer ble dimetylsulfoksid fjernet, den gjenværende løsningen ble løst i metanol med konsentrert saltsyre. Etter fjerningen av metanol ble det utført silikagelkolonnekromatografi av det gjenværende residuet for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (1,6 g, 47 %).

25 ^1H NMR(D $_2$ O): 7,91 (d,1H), 7,74(t,1H), 7,63(d,2H), 7,33(t,1H), 7,16(d,1H), 6,87(d,2H), 4,07(t,2H), 3,53(t,2H), 3,20(m,8H), 2,11(m,4H), 1,91(s,4H);

Eksempel 9

3-{3-[4-({N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-benzyl}amino)butylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 9)

- 5 3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (2 g, 4,1 mmol) ble løst i 60 ml tetrahydrofuran og natriumhydroksid (0,3 g, 8,1 mol) vandig løsning 60 ml og ble avkjølt. Benzylbromid (0,48 ml, 4,1 mmol) ble satt til dråpevis. Etter 15 timer ble de dannede faststoffene filtrert, og filtratet ble destillert under
- 10 redusert trykk. Silikagelkolonnekromatografi av det gjenværende residuet ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,28 g, 12 %).
- ¹H NMR(CDCl₃): 7,91(dd,2H), 7,48(m,4H), 7,29-7,04(m,7H), 4,13(t,2H), 3,92(t,2H), 3,57(s,2H), 3,13(t,2H), 3,04(t,2H), 2,51(m,4H), 2,30(m,2H), 2,00(m,2H), 1,78(m,2H), 1,63(m,2H);

15 **Eksempel 10**

Saltsyresalt av N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}benzamid (Forbindelse 10)

- I det ovennevnte eksempel 5 ble benzoylklorid (0,69 g, 4,9 mmol) anvendt i stedet for etylkloroformat. Den samme prosedyren beskrevet i det ovennevnte eksempel 5 ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,2 g, 7,8 %).
- 20 ¹H NMR(DMSO-d₆): 7,94-7,84(m,2H), 7,65(m,2H), 7,38(m,2H), 7,22-7,01(m,7H), 3,96-3,72(m,4H), 3,48-3,16(m,4H), 2,89-2,64(m,4H), 1,96-1,82(m,4H), 1,62-1,34(m,4H);
- 25

Eksempel 11

[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}karbamidsyretert-butylester (Forbindelse 11)

3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (2 g, 4,1 mmol) ble
 5 løst i pyridin 20 ml og deretter avkjølt. 0,93 g di-tert-butyl dikarbonat (4,3 mmol) ble satt dertil. Etter 3 timer ble pyridin fjernet under redusert trykk, og silikagelkolonnekromatografi ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et gult faststoff (0,25 g, 10,4 %).

¹H NMR(MeOD): 7,99(m,2H), 7,60(m,2H), 7,22–7,09(m,4H), 4,04(m,4H),
 10 3,25(t,4H), 2,59(m,4H), 1,90(m,4H), 1,60–1,48(m,4H), 1,40(s,9H);

Eksempel 12

Saltsyresalt av N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}metansulfonamid (Forbindelse 12)

3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (2 g, 4,1 mmol) ble
 15 løst i heksametylfosforamid 10 ml ved oppvarming. Diklormetan 30 ml ble satt dertil og avkjølt, og deretter ble metansulfonylklorid (0,5 g, 4,3 mmol) satt dertil. Etter 2 timer ble diklormetan fjernet under redusert trykk, og det ble
 20 utført silikagelkolonnekromatografi av det gjenværende residuet for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,67 g, 27 %).

¹H NMR(DMSO-d₆): 7,93(m,2H), 7,64(m,2H), 7,20(m,4H), 3,97(t,2H),
 3,91(t,2H), 3,17(m,4H), 2,90(s,3H), 2,89(m,4H), 1,97(m,2H), 1,85(m,2H), 1,61(s,4H);

Eksempel 13

N-(4-{benzyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]acetamid (Forbindelse 13)

3-3-[4-(N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-benzyl}amino)butylamino]propyl-1H-kinazolin-2,4-dion (0,28 g, 0,48 mmol) ble
 30 løst i 5 ml diklormetan. Trietylamin (0,13 ml, 0,96 mmol) og eddikanhydrid (0,06 ml, 0,58 mmol) ble satt dertil og omrørt i 1 time. Det organiske sjiktet ble

separert ved å sette til vann og tørket med magnesiumsulfat. Etter filtrering og konsentrasjon ble det utført silikagelkolonnekromatografi av det gjenværende residuet for å gi tittelforbindelsen i oljeform (0,12 g, 40 %).

¹H NMR(MeOD): 7,96(t,2H), 7,58(m,2H), 7,32(d,2H), 7,25–7,06(m,7H), 4,01(m,4H), 3,64, 3,59(s,2H), 3,41(m,2H), 3,29(m,2H), 2,54(m,4H), 2,09, 2,04(s,3H), 1,98–1,85(m,4H), 1,63–1,49(m,4H);

Eksempel 14

(4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyreetyler (Forbindelse 14)

I det ovennevnte eksempel 4 ble saltsyresalt av N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamid 3 g (5,3 mmol) og etylkloroformat 0,6 ml (6,3 mmol) anvendt i stedet for 3-(3,4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylaminopropyl)-1H-kinazolin-2,4-dion og eddikanhydrid. Den samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 4 ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (1,1 g, 34 %) i blandingsløsemidlet av pyridin og diklormetan.

¹H NMR(CDCl₃): 10,40(d,2H), 8,06(m,2H), 7,56(m,2H), 7,17(m,4H), 4,10(m,6H), 3,50–3,30(m,8H), 2,10(s,3H), 1,97(m,4H), 1,55(d,4H), 1,21(m,3H);

Eksempel 15

3-[3-(4-{N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-benzylamino}butyl)-N-benzylamino]propyl-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 15)

I det ovennevnte eksempel 9 ble tittelforbindelsen (0,4 g, 15 %) oppnådd ved filtrering av hvite faststoffer dannet ved reaksjon i 15 timer.

¹H NMR(DMSO-d₆): 7,88(d,2H), 7,61(t,2H), 7,27–7,13(m,14H), 3,88(t,4H), 3,46(s,4H), 2,39(t,4H), 2,29(s,4H), 1,72(m,4H), 1,36(s,4H);

Eksempel 16

[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]etoksykarbonylamino}butyl)karbamidsyreetyler (Forbindelse 16)

3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (2 g, 4,1 mmol) ble løst i 40 ml pyridin, og etylkloroformat (0,46 ml, 4,9 mmol) ble satt dertil. Etter 2 timer ble pyridin fjernet under redusert trykk, og diklormetan og vann ble satt til det gjenværende residuet. Etter at hvert sjikt ble separert, ble diklormetan fjernet, og silikagelkolonnekromatografi av det gjenværende residuet ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et gult faststoff (0,61 g, 24 %).

¹H NMR(CDCl₃): 8,09(d,2H), 7,58(t,2H), 7,20(t,2H), 7,12(d,2H), 4,09(m,8H), 3,35-3,25(m,8H), 1,96(m,4H), 1,52(s,4H), 1,21(t,6H);

Eksempel 17

(4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester (Forbindelse 17)

I det ovennevnte eksempel 11 ble tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,3 g, 11 %) oppnådd ved å ta en annen fraksjon av silikagelkolonnekromatografi.

¹H NMR(CDCl₃): 10,08(bs,2H), 8,09(d,2H), 7,56(t,2H), 7,19(t,2H), 7,12(d,2H), 4,05(m,4H), 3,30-3,20(m,8H), 1,94(t,4H), 1,51(s,4H), 1,42(s,18H);

Eksempel 18

N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]metansulfonylamino}butyl)metansulfonamid (Forbindelse 18)

I det ovennevnte eksempel 12 ble tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,24 g, 9,1 %) oppnådd ved å ta en annen fraksjon av silikagelkolonnekromatografi.

¹H NMR(DMSO-d₆): 11,36(s,2H), 7,90(d,2H), 7,62(t,2H), 7,16(m,4H), 3,90(t,4H), 3,21–3,13(m,8H), 2,88(s,6H), 1,84(m,4H), 1,56(s,4H);

Eksempel 19

N-[3-(acetyl-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}amino)propyl]-4-hydroksybenzamid (Forbindelse 19)

10 N-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-4-hydroksybenzamid(1,27 g, 2,72 mmol) ble løst i 10 ml pyridin, og eddikanhydrid (0,4 ml, 4,07 mmol) ble satt dertil. Etter 2 timer ble pyridin fjernet ved destillering under redusert trykk, og diklormetan og vann ble satt dertil. Det organiske sjiktet ble separert og fjernet. Etter konsentrasjon under redusert trykk ble det gjenværende residuet behandlet med silikagelkolonnekromatografi og ionebytteharpiks for å gi tittelforbindelsen i oljeform (0,06 g, 4,3 %).

15 ¹H NMR(MeOD): 8,00(d,1H), 7,70(d,2H), 7,63(t,1H), 7,21 (t,1H), 7,16(d,1H), 6,80(d,2H), 4,09(t,2H), 3,39(m,6H), 2,77(m,4H), 2,12, 2,09(s,3H), 1,99–1,82(m,4H), 1,59(m,4H);

20

Eksempel 20

N-[3-(4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butylamino)propyl]-4-hydroksybenzamid (Forbindelse 20)

25 I det ovennevnte eksempel 19 ble tittelforbindelsen i oljeform (0,06 g, 4,0 %) oppnådd ved å ta en annen fraksjon av silikagelkolonnekromatografi og behandle fraksjonen med CG-50 ionebytteharpiks.

¹H NMR(MeOD): 7,99(m,1H), 7,70(d,2H), 7,61(m,1H), 7,17(m,2H), 6,80(d,2H), 4,01(m,2H), 3,42(m,6H), 2,87(m,4H), 2,10(s,3H), 1,97–1,90(m,4H), 1,64(m,4H);

30

Eksempel 21**N-{3-[acetyl-(4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)amino]propyl}-4-hydroksybenzamid (Forbindelse 21)**

5 I det ovennevnte eksempel 19 ble tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,53 g, 35,4 %) oppnådd ved å ta en annen fraksjon av silikagelkolonnekromatografi.

¹H NMR(MeOD): 7,98(t,1H), 7,70(dd,2H), 7,60(m,1H), 7,15(m,2H),
 10 6,80(dd,2H), 3,99(m,2H), 3,42–3,30(m,10H), 2,09(t,3H), 2,07(t,3H), 1,92–1,78(m,4H), 1,55(m,4H);

Eksempel 22**N-[4-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)butyl]-N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]acetamid (Forbindelse 22)**

15 I det ovennevnte eksempel 4 ble 3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-1H-kinazolin-2,4-dion (1 g, 2,3 mmol) anvendt i stedet for
 3-(3-4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylaminopropyl)-1H-kinazolin-2,4-dion. Den samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 4 ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,89 g, 81 %) i blandingsløsemidlet av pyridin og
 20 diklormetan.

¹H NMR(MeOD): 7,98(m,2H), 7,60(m,2H), 7,16(m,4H), 4,02(m,4H),
 3,42(m,4H), 2,09(d,3H), 1,95(m,2H), 1,64(m,4H);

Eksempel 23**3-(2-{3-[2-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)etyl]amino]propylamino}etyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 23)**

25 I det ovennevnte eksempel 7 ble N,N'-bis(2-aminoetyl)-1,3-propandiamin 2,4 g (14,8 mmol) anvendt i stedet for N-(3-aminopropyl)butan-1,4-diamin. Den samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 7 ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et gult faststoff (3,7 g, 55 %).

¹H NMR(DMSO-d₆): 7,88(d,2H), 7,59(t,2H), 7,14(m,4H), 3,92(t,4H), 2,65(t,4H), 2,47(m,4H), 1,43(m,2H);

Eksempel 24

5 **3-(3-{3-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]propylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 24)**

I det ovennevnte eksempel 7 ble N,N'-bis(3-aminopropyl)-1,3-propandiamin 2,8 g (14,8 mmol) anvendt i stedet for N-(3-aminopropyl)butan-1,4-diamin. Den samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 7 ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (2,9 g, 41 %).

¹H NMR(DMSO-d₆): 7,91(d,2H), 7,63(t,2H), 7,17(m,4H), 3,92(t,4H), 2,49(t,8H), 1,70(m,4H), 1,49(m,2H);

Eksempel 25

15 **3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]-2-butenylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 25)**

I det ovennevnte eksempel 7 ble N,N'-bis(3-aminopropyl)-2-buten-1,4-diamin 2,96 g (14,8 mmol) anvendt i stedet for N-(3-aminopropyl)butan-1,4-diamin. Den samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 7 ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (4,5 g, 62 %).

20 ¹H NMR(DMSO-d₆): 7,91(d,2H), 7,62(t,2H), 7,17(m,4H), 5,51(s,2H), 3,91(t,4H), 3,06(s,4H), 2,47(m,4H), 1,68(m,4H);

Eksempel 26

25 **(4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(1-metyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-metyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester (Forbindelse 26)**

(4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester (2 g, 2,9 mmol) ble løst i 10 ml tetrahydrofuran og 10 ml diklormetan og avkjølt. Natriumhydrid (0,2 g, 8,3

mmol) og metyljodid (0,6 ml, 9,6 mmol) ble satt dertil og omrørt i 2 timer. Etter at løsemidlet var konsentrert under redusert trykk, ble det utført silikagelkolonnekromatografi av det gjenværende residuet for å gi tittelforbindelsen i oljeform (1,9 g, 91 %).

5 ^1H NMR(CDCl_3): 8,21(d,2H), 7,66(t,2H), 7,24(t,2H), 7,18(d,2H), 4,09(t,4H), 3,59(s,6H), 3,26–3,19(m,8H), 1,91(m,4H), 1,48(s,4H), 1,40(s,18H);

Eksempel 27

Disaltsyresalt av 1-metyl-3-(3-{4-[3-(1-metyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-
dion (Forbindelse 27)

10

(4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(1-metyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-metyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester (1,8 g, 2,5 mmol) ble løst i 20 ml metanol, konsentrert saltsyre ble satt dertil og omrørt. Etter at metanol var konsentrert, ble tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (1,3 g, 88 %) oppnådd ved krystallisering.

15

^1H NMR(D_2O): 7,81(d,2H), 7,71(t,2H), 7,25(t,2H), 7,19(d,2H), 4,04(t,4H), 3,34(s,6H), 3,13(m,8H), 2,10(m,4H), 1,89(s,4H);

Eksempel 28

Disaltsyresalt av 3-(3-{4-[3-(1,3-diokso-1,3-dihydro-isoindole-2-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 28)

20

3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion(1,06 g, 3,1 mmol) og dietylftalat (0,68 g, 3,1 mmol) ble oppvarmet og omrørt ved 125–130 °C. Etter 3 timer ble 25 ml isopropylalkohol og konsentrert saltsyre satt dertil for å danne et faststoff. Silikagelkolonnekromatografi av det oppnådde faststoffet ved filtrering ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,25 g, 15 %).

25

^1H NMR(D_2O): 7,77(d,1H), 7,71 (m,4H), 7,61 (m,1H), 7,19(t,1H), 6,99(d,1H), 3,98(t,2H), 3,71 (t,2H), 3,10(m,8H), 2,06(m,4H), 1,81 (s,4H);

30

Eksempel 29

Disaltsyresalt av 3-(3-{2-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]etylaminopropyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 29)

- 5 I det ovennevnte eksempel 7 ble N,N'-bis(3-aminopropyl)etylendiamin (2,5 g, 14,3 mmol) anvendt i stedet for N-(3-aminopropyl)butan-1,4-diamin. Den samme prosedyren som i ovennevnte eksempel 7 ble utført for å danne et faststoff, og konsentrert saltsyre ble deretter behandlet for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (1,5 g, 9,5 %) i metanol.
- 10 ^1H NMR(D_2O): 7,91(d,2H), 7,64(m,2H), 7,25(m,2H), 7,07(d,2H), 4,07(t,4H), 3,48(s,4H), 3,21 (t,4H), 2,12(m,4H);

Eksempel 30

- [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]heksylamino}butyl)karbamidsyretert-butylester (Forbindelse 30)**
- 15

- [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}karbamidsyretert-butylester (2 g, 3,4 mmol) ble løst i 40 ml tetrahydrofuran. Natriumhydrid (0,16 g, 6,7 mmol) og 1-bromheksan (0,67 g, 4,0 mmol) ble satt dertil og omrørt under reflux. Løsemidlet ble konsentrert under redusert trykk, og silikagelkolonnekromatografi av det gjenværende residuet ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,52 g, 23 %).
- 20 ^1H NMR(MeOD): 7,99(m,2H), 7,61(m,2H), 7,20(m,2H), 7,12(dd,2H), 4,04(m,4H), 3,26(m,4H), 2,74(m,6H), 1,93(m,4H), 1,54(m,6H), 1,40(s,9H), 1,29(s,6H), 0,88(t,3H);
- 25

Eksempel 31

- Disaltsyresalt av 3-[3-(4-{N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-heksylamino}butylamino)propyl]-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 31)**
- 30

[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-[{3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]heksylamino}butyl)karbamidsyretert-butylester 0,4 g (0,6 mmol) ble avbeskyttet ved den samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 27 og separert ved kromatografi for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,1 g, 26 %).

¹H NMR(MeOD): 7,97(m,2H), 7,60(m,2H), 7,20(m,2H), 7,11(t,2H), 4,13(t,2H), 4,04(t,2H), 3,04(m,4H), 2,75(t,2H), 2,67(m,4H), 2,10(m,2H), 1,91 (m,2H), 1,79(m,2H), 1,70(m,2H), 1,55(m,2H), 1,30(m,6H), 0,88(t,3H);

Eksempel 32

(4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(1-heksyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-heksyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester (Forbindelse 32)

(4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester (3 g, 4,3 mmol) ble løst i 120 ml acetonitril. Kaliumkarbonat (3,45 g, 25,0 mmol) og 1-bromheksan (3,5 g, 21,1 mmol) ble satt dertil og omrørt i 3 timer under reflux. Løsemidlet ble konsentrert under redusert trykk og det ble utført silikagelkolonnekromatografi av det gjenværende residuet for å gi tittelforbindelsen i form av en fargeløs olje (3,7 g, 99 %).

¹H NMR(CDCl₃): 8,13(d,2H), 7,57(t,2H), 7,14(t,2H), 7,09(d,2H), 4,01 (m,8H), 3,13(m,8H), 1,84(m,4H), 1,64(m,4H), 1,36(s,18H), 1,41–1,25(m,16H), 0,82(t,6H);

Eksempel 33

Disaltsyresalt av 1-heksyl-3-(3-{4-[3-(1-heksyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 33)

(4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(1-heksyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-heksyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester (2 g, 2,3 mmol) ble avbeskyttet ved den

samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 27 og krystallisert i etanol for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (1,07 g, 63 %).

¹H NMR(MeOD): 8,15(d,2H), 7,78(m,2H), 7,43(d,2H), 7,30(t,2H), 4,17(m,8H), 3,09(t,8H), 2,12(m,4H), 1,84(s,4H), 1,72(m,4H), 1,45–1,35(m,12H), 0,91(t,6H);

Eksempel 34

[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]heptanoylamino}butyl)karbamidsyretert-butylester (Forbindelse 34)

[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}karbamidsyretert-butylester (0,4 g, 0,7 mmol) ble omsatt med heptananhydrid (0,2 g, 0,8 mmol) i stedet for eddikanhydrid i ovennevnte eksempel 4. Tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,37 g, 88 %) ble oppnådd ved den samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 4.

¹H NMR(CDCl₃): 8,10(m,2H), 7,58(m,2H), 7,26–7,10(m,4H), 4,08(m,4H), 3,49–3,23(m,8H), 2,28(t,2H), 1,95(m,4H), 1,66–1,50(m,6H), 1,43(d,9H), 1,27(m,6H), 0,87(m,3H);

Eksempel 35

Saltsyresalt av [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}heptanoic amid (Forbindelse 35)

Ved anvendelse av [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]heptanoylamino}butyl)karbamidsyretert-butylester (0,36 g, 0,5 mmol) ble tittelforbindelsen oppnådd i form av et hvitt faststoff (0,2 g, 61 %) ved den samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 31.

¹H NMR(MeOD): 8,01(m,2H), 7,63(m,2H), 7,23–7,13(m,4H), 4,14(t,2H), 4,05(m,2H), 3,45(m,4H), 3,02(m,4H), 2,35(m,2H), 2,10–1,95(m,4H), 1,76–1,55(m,6H), 1,27(m,6H), 0,87(m,3H);

Eksempel 36

Saltsyresalt av N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-2,2,2-trifluoracetamid (Forbindelse 36)

5 I det ovennevnte eksempel 3 ble trifluoreddikanhydrid 1,5 g (7,3 mmol) anvendt i stedet for eddikanhydrid, og tittelforbindelsen i form av et gult faststoff (0,6 g, 15,8 %) ble oppnådd ved den samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 3.

10 ^1H NMR(MeOD): 8,00(m,2H), 7,63(m,2H), 7,25–7,13(m,4H), 4,14(m,2H), 4,06(m,2H), 3,54(m,4H), 3,01(m,4H), 2,07(m,4H), 1,74(m,4H);

Eksempel 37

N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(2,2,2-trifluoracetyl)amino]butyl}-2,2,2-trifluoracetamid (Forbindelse 37)

15 Tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (1,1 g, 26,4 %) ble oppnådd ved å ta en annen fraksjon av silikagelkolonnekromatografi og faststoff dannet i det ovennevnte eksempel 36.

^1H NMR(MeOD): 8,01(m,2H), 7,62(m,2H), 7,23–7,12(m,4H), 4,03(m,4H), 3,50(m,8H), 2,01 (m,4H), 1,65(m,4H);

Eksempel 38

Saltsyresalt av N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-2-metoksyacetamid (Forbindelse 38)

25 Utgangsmateriale i ovennevnte eksempel 5 0,5 g (1,0 mmol) og metoksyacetylchlorid (0,12 g, 1,1 mmol) ble anvendt i stedet for etylkloroformat. Den samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 5 ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,1 g, 16,4 %).

^1H NMR(MeOD): 8,00(m,2H), 7,63(m,2H), 7,23–7,12(m,4H), 4,14(m,4H), 4,05(m,2H), 3,48–3,32(m,7H), 3,01(m,4H), 2,12–2,01(m,4H), 1,70(m,4H);

Eksempel 39

Saltsyresalt av [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}karbamidsyrebenzylester (Forbindelse 39)

5 Benzykloroformat 1,05 g (6,1 mmol) i stedet for eddikanhydrid i det ovennevnte eksempel 3 ble anvendt, og den samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 3 ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et gult faststoff (0,34 g, 8,4 %).

10 ¹H NMR(MeOD): 8,00(m,2H), 7,63(m,2H), 7,33–7,19(m,7H), 7,13(t,2H), 5,08(s,2H), 4,13(t,2H), 4,00(m,2H), 3,41(m,4H), 3,00–2,92(m,4H), 2,06(m,2H), 1,96(m,2H), 1,69(bs,4H);

Eksempel 40

15 **N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-4-metylbenzensulfonamid (Forbindelse 40)**

20 I stedet for metansulfonylchlorid i det ovennevnte eksempel 12 ble p-toluensulfonylchlorid 1,4 g (7,3 mmol) anvendt. Den samme prosedyren som i ovennevnte eksempel 12 ble utført i metanol, og deretter ble CG-50 ionebytteharpiks behandlet for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (0,3 g, 8 %).

¹H NMR(MeOD): 7,95(d,2H), 7,66(d,2H), 7,58(m,2H), 7,33(d,2H), 7,18–7,08(m,4H), 4,02(m,4H), 3,23(t,2H), 3,15(t,2H), 2,55(q,4H), 2,39(s,3H), 1,89(m,4H), 1,63(m,2H), 1,52(m,2H);

Eksempel 41

25 **N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-4-metylbenzensulfonylamino}butyl)-4-metylbenzensulfonamid (Forbindelse 41)**

I det ovennevnte eksempel 40 ble tittelforbindelsen i form av et hvitt faststoff (1,27 g, 26 %) oppnådd ved å ta en annen fraksjon av silikagelkolonnekromatografi.

¹H NMR(DMSO-d₆): 11,40(s,2H), 7,90(d,2H), 7,62(m,6H), 7,32(d,4H),
5 7,17(m,4H), 3,86(t,4H), 3,08(m,8H), 2,35(s,6H), 1,75(m,4H), 1,42(s,4H);

Eksempel 42

Disaltsyresalt av 3-(3-{4-[3-(2,5-diokso-pyrrolidin-1-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion (Forbindelse 42)

10 Utgangsmateriale 1,5 g (4,3 mmol) i det ovennevnte eksempel 28 ble anvendt, og ravsyreanhydrid (0,43 g, 4,33 mmol) ble anvendt i stedet for dietylfthalat. Den samme prosedyren som i det ovennevnte eksempel 28 ble utført for å gi tittelforbindelsen i form av et gult faststoff (0,23 g, 11 %).

¹H NMR(MeOD): 8,05(d,1H), 7,67(m,1H), 7,25(t,1H), 7,20(d,1H), 4,16(t,2H),
15 3,61(t,2H), 3,07(m,8H), 2,72(s,4H), 2,12(m,2H), 1,97(m,2H), 1,82(m,4H);

Det vil bli forklart i detalj at forbindelsen ifølge ovennevnte formel (I) i henhold til den foreliggende oppfinnelse har fremragende effekter som et nevrobeskyttende middel, ved hjelp av følgende eksempler som anvender
20 forbindelsene fremstilt i eksemplene ovenfor.

Følgende eksperimentelle eksempler er brakt til veie til hjelp i forståelsen av oppfinnelsen og bør ikke på noen måte tolkes som begrensninger av oppfinnelsen som fremsettes i patentkravene som følger derpå.

25 **<Eksperimentelt eksempel 1> Eksperiment på anti-slag-effekt på MCAO-modell (middle cerebral artery occlusion).**

Hannrotter av SD-art med 290–300 g kroppsvekt ble anvendt som forsøksdyr, og 8 rotter ble anvendt i hver forsøksgruppe. Operasjonen ble utført ved hjelp av fremgangsmåten til Nagasawa et al. (Nagasawa, H. and Gogure, K. 1989,
30 Stroke, 20: 1037-1043).

Rottene ble bedøvet med ketamin, og operasjonen ble utført mens kroppstemperatur ble opprettholdt ved hjelp av termoplate. Det ble gjort innsnitt i den cerebrale regionen ifølge midtlinjen av nakken, og den venstre felles halsarterien, den indre halsarterien og den ytre halsarterien ble adskilt, mens det ble påsett at vagusnerven ikke ble skadet. Den felles halsarterien og den eksterne halsarterien ble avsnørt, og en sonde ble satt inn i den indre halsarterien fra grenpunktet til den indre og den ytre halsarterien. Deretter ble fundus for midtre cerebrale arterie okkludert med ligatur bare på oversiden av innføringsregionen. En sonde ble laget ved å varme enden av en 4-0 nylon kirurgisk sutur (Dafilon, B. Braun, Tyskland) og skåret i 30 mm. Enden av sonden på 7–9 mm ble belagt med blandingen av silcon (Xantopren VL plus, Heraeus Kulzer, Tyskland) og herder (Optosyl-Xantopren VL plus, Heraeus Kulzer, Tyskland), og tykkelsen skulle være 0,3 til 0,4 mm. Da dyrene kom ut av narkosen etter intervensjonen med innsetting av sonden, ble individer hos hvilke det ble observert nevrologisk underskuddssymptom (sirkulerende i høyre retning), inkludert i iskemi-gruppen.

Etter 3 timer med iskemi ble den innsatte sonden fjernet for å gjenopprette blodsirkulasjonen. Hjernen ble tatt ut etter 24 timer, etterfulgt av histologisk farging.

Forbindelsen 3 ble administrert til en programmert tid før eller etter innsetting av sonden med oral eller intravenøs administrering. TTC(2,3,5-trifenyltetrazoliumklorid)-farging ble utført for å beregne skaden på hjernevevet ved iskemi. Den ekstraherte hjernens procephalon ble snittet i sekvensielle skiver på 2 mm ved hjelp av hjernematrise (ASI instrument, Warren, MI, USA). Skivene ble satt i 2 % TTC-løsning og inkubert ved 37 °C i 60 minutter for farging. Den TTC-fargede hjerneskiven ble festet i 10 % av formalinbuffer, og forsiden på hver skive ble fotografert med et digitalt kamera. Områder med infarkt (cm²) som ikke ble farget med dyp rød i hvert ervervet bilde, ble målt ved hjelp av en bildeanalysator, og totalvolum med infarkt (cm³) ble beregnet ved å multiplisere med tykkelsen på skivene.

Som et resultat viste oral administrasjon (100 mg/kg) av forbindelse 3 den inhiberende effekten at andelen av volumet med cerebralt infarkt var 22,3 % og 69,8 % sammenlignet med negativ kontroll ved oral administrasjon gjort en time

før og like før induisert slag. Citicolin (2 g/kg) administrert som en positiv kontroll ble observert som 51,1 og 37,8 % hver (tabell 1 og figur 1).

5 I forsøket ble sonden fjernet etter induksjon av slag slik at sirkulasjonen ble gjenopprettet. Forbindelse 3 ble deretter administrert med en tidsforsinkelse i 5 mg/kg dose, og den inhiberende effekten på nekrosevolumet på 62,7 % ble observert selv om administrasjonen ble utført 12 timer etter reperfusjon. På den annen side viste MK-801 administrert som en positiv kontroll maksimal effekt 30 minutter etter reperfusjon (tabell 2). Derfor har forbindelse 3 åpenbare effekter 10 på forebygging og behandling av hjerneslag og kan også anvendes på pasienter hvis behandling ble forsinket etter utbruddet av hjerneslag.

Tabell 1. Anti-slag-effekt ved oral administrasjon

Behandlingstid (før induisert hjerneinfarkt)	Forbindelse 3 (100 mg/kg, po)		Citicolin (2 g/kg, po)	
	Infarktvolum (cm ³ , gj.snitt ± standardavvik)	Inhibering i prosent sammenlignet med negativ kontroll (%)	Infarktvolum (cm ³ , gj.snitt ± standardavvik)	Inhibering i prosent sammenlignet med negativ kontroll (%)
0	0,14±0,02	69,8	0,28±0,04	37,8
1	0,35±0,07	22,3	0,22±0,03	51,1
* Infarktvolum ved negativ kontroll 0,45 ± 0,03				

Tabell 2. Anti-slag-effekt ved intravenøs administrasjon

Behandlingstid (etter reperfusjon)	Forbindelse 3 (5 mg/kg, iv)		MK-801 (1 mg/kg, iv)	
	Infarktvolum (cm ³ , gj.snitt ± standardavvik)	Inhibering i prosent sammenlignet med negativ kontroll (%)	Infarktvolum (cm ³ , gj.snitt ± standardavvik)	Inhibering i prosent sammenlignet med negativ kontroll (%)
-0,5	0,14±0,03	67,2	0,19±0,06	55,4
0,5	0,12±0,03	72,3	0,21±0,04	50,2
1	0,20±0,04	53,8	0,31±0,02	27,0

Behandlingstid (etter reperfusjon)	Forbindelse 3 (5 mg/kg, iv)		MK-801 (1 mg/kg, iv)	
	Infarktvolum (cm ³ , gj.snitt ± standardavvik)	Inhibering i prosent sammenlignet med negativ kontroll (%)	Infarktvolum (cm ³ , gj.snitt ± standardavvik)	Inhibering i prosent sammenlignet med negativ kontroll (%)
2	0,22±0,02	49,9	0,33±0,02	22,8
4	0,22±0,09	47,9	0,28±0,08	34,4
6	0,17±0,04	60,9	0,37±0,06	13,3
12	0,16±0,04	62,7	0,39±0,06	8,7
18	0,37±0,03	13,5	0,40±0,08	7,4
24	0,36±0,08	16,3	0,39±0,05	8,8
* Infarktvolum ved negativ kontroll 0,43 ± 0,02				

<Eksperimentelt eksempel 2> Eksitabel nevrotoksisitets inhiberende effekt i blandet kultur av nerveceller-gliaceller

5 Isolering og kultur av nerveceller ble utført ved Chois metode (Choi, D. W. 1985, Neurosci. Lett., 58: 293-297). Det vil si, cortex ble isolert i fostre hos ICR-mus som hadde vært gravide i 14 dager, og enkeltceller ble deretter hentet fra vevet med pipette. Cellene ble alikvotert inn i 2×10^5 /brønntetthet i en 24-brønns plate (Falcon) hvor gliaceller av cerebral cortex hadde blitt dyrket i en inkubator opprettholdt ved 37 °C med 5 % CO₂ i over 3 uker. Kulturmedium ble supplert

10 med MEM (minimum essential medium, Sigma), 2 mM glutamin, 21 mM glukose, 26,5 mM bikarbonat, 10 % føtalt bovint serum (FBS). 3–5 dager etter alikvotering ble 10 µM Ara-C (cytosinarabinosid) behandlet for å undertrykke spredning av nevrogliia. Og det ble behandlet med 100 µM NMDA og 1 µg/ml eller 2 µg/ml av hver prøve (forbindelse) for å indusere død av nerveceller på

15 grunn av eksitabel toksisitet i 20 minutter, i 12–15 dager etter alikvotering. På grunn av nervecelledød ble det akkumulert laktatdehydrogenase (LDH) i forhold til antall døde celler. I 24 timer etter behandlingen ble mengden dehydrogenase (LDH) frigitt til utsiden av cellene målt ved hjelp av et LDA-målesett (CytoTox

96, Promega). Etter at reaksjonen var ferdig, ble endringen av absorbans avhengig av mengden av LDH målt ved hjelp av et mikropatespektrofotometer.

5 Den inhiberende effekten på celledød sammenlignet med negativ kontroll ble vist i tabell 3, og den viste en signifikant effekt.

Tabell 3. Beskyttende effekt på NMDA-indusert nervecelledød i blandet kultur av nerveceller-gliaceller

Forbindelse	Inhiberende effekt på celledød ved NMDA-indusert eksitabel nevrotoksisitet, i %		Forbindelse	Inhiberende effekt på celledød ved NMDA-indusert eksitabel nevrotoksisitet, i %	
	1 µg/ml	2 µg/ml		1 µg/ml	2 µg/ml
MK-801	49,0	63,6	21	19,6	16,6
1	16,1	2,4	22	17,0	14,0
2	11,0	0,7	23	36,0	32,2
3	45,5	54,4	24	27,4	30,3
4	22,3	7,4	25	35,2	28,8
5	11,4	39,4	26	8,8	29,7
7	26,0	39,7	27	33,7	36,0
8	20,0	28,2	28	23,1	22,4
9	21,4	33,3	29	8,5	29,5
10	15,4	13,7	30	38,3	44,4
11	15,0	–	32	32,0	29,8
12	5,7	2,6	33	14,6	65,1
13	17,4	23,0	35	32,5	35,7
14	18,9	26,9	36	32,2	18,4
15	22,4	22,3	37	27,3	25,0
16	18,1	–	38	33,5	13,5
17	21,0	10,7	39	30,8	17,1

Forbindelse	Inhiberende effekt på celledød ved NMDA-indusert eksitabel nevrotoksisitet, i %		Forbindelse	Inhiberende effekt på celledød ved NMDA-indusert eksitabel nevrotoksisitet, i %	
	1 µg/ml	2 µg/ml		1 µg/ml	2 µg/ml
18	44,4	21,0	40	–	34,5
19	40,1	45,2	41	–	28,5
20	36,4	42,5	42	24,6	21,8
–: Ikke påvist					

<Eksperimentelt eksempel 3> Inhiberende effekt på H₂O₂-mediert cytotoxiskitet i SH-SY5Y-celler

5 SH-SY5Y-celler som er orientert av nervecellelinje fra mennesker ble dyrket med 3×10^4 cellekonsentrasjon i en 96-brønnersplate, og prøven ble behandlet. Etter 30 minutter ble 200 µM hydrogenperoksid behandlet for å indusere toksisitet i 24 timer. Etter at reaksjonen var ferdig, ble cellenes overlevelsesgrad målt med MTT-analyse.

10 Som et resultat ble det identifisert at SH-SY5Y-cellenes overlevelsesgrad var positivt korrelert med konsentrasjonen av forbindelse 4, og det ble påvist ca. 35 % beskyttelseeffekt på celler i konsentrasjonen på 100 µg/ml (tabell 4).

Tabell 4. Inhiberende effekt på oksidativ toksisitet induert av hydroperoksid

konsentrasjon	inhiberende prosentandel (%)
5 µg/ml	2,0±0,4
50 µg/ml	18,1±2,1
100 µg/ml	34,5±5,8

<Eksperimentelt eksempel 4> Inhiberende effekt på ZnSO₄-mediert cytotoksisitet i SH-SY5Y-celler

5 SH-SY5Y-celler ble dyrket med cellekonsentrasjon 3×10^4 i plater med 96 brønner, og forbindelsen (50 µg/ml) ble behandlet. Etter 30 minutter ble 600 µM sinkulfat behandlet for å indusere toksisitet i 24 timer, og cellenes overlevelsesgrad ble målt med MTT-analyse. Resultatet viste en inhiberende effekt på 9,1 til 21,7 % på toksisitet (tabell 5).

Tabell 5. Inhiberende effekt på sink-indusert toksisitet

forbindelse	inhiberende prosentandel (%)
2	21,7±4,1
3	17,6±3,5
12	12,7±4,3
35	9,1±1,8

10 <Eksperimentelt eksempel 5> Inhiberende effekt på ROS-produksjon i hjerneceller

Oksidativt stress ble målt for å teste inhiberende effekter på produksjonen av reaktive oksygenforbindelser (ROS) ved hjelp av DCF-DA, som er en fluorescerende sonde. Hjerneceller ble innhentet fra hjernebark hos mus for å fremstille celledøsning med 2×10^6 celler/ml. Hver hjernecelle ble behandlet med 11 µM DCF-DA fulgt av reaksjon i 37 °C, 5 % CO₂-inkubator i en time. Etter to vask ble forbindelse 3 behandlet med en konsentrasjon på 125 µg/ml og 250 µg/ml. Samtidig ble 300 µM av NMDA behandlet, og det ble inkubert i 37 °C, 5 % CO₂-inkubator i 24 timer. Etter at reaksjonen var ferdig, ble fluorescens som viste reaktivt oksygen i reaksjonsløsningen, målt ved hjelp av fluorescensspektrofotometer (eksitasjon 480 nm/emisjon, 535 nm). Som et resultat undertrykte forbindelse 3 det oksidative stresset induert av NMDA på nerveceller på en doseavhengig måte (figur 2).

25 Forbindelsers ROS-inhiberende effekt ble representert til dosen undertrykkende 50 % av produksjonen av reaktivt oksygen sammenlignet med kontroll. Det ble

5 observert å øke aktiviteten til superoksiddismutase (SOD), et enzym som spiller en nøkkelrolle i produksjonen av reaktivt oksygen, og en vekstfaktor var representert sammenlignet med kontroll. Aktiviteten av superoksiddismutase (SOD) ble målt ved anvendelse av et sett kjøpt hos Sigma. Som et resultat viste de fleste forbindelsene lavere doser av ID₅₀ sammenlignet med MK-801, som er positiv kontroll. Det indikerer at de har en overlegen effekt med lavere doser enn MK-801.

Tabell 6. Inhiberende effekt på ROS-produksjon i hjerneceller hos mus

forbindelse	ROS-inhiberende effekt	forbindelse	ROS-inhiberende effekt
	ID ₅₀ (µg/ml)		ID ₅₀ (µg/ml)
MK-801	164,8±17,6	27	21,9±16,1
1	73,0±14,1	28	30,9±13,7
3	108,3±27,2	29	10,1±17,3
5	24,4±10,5	30	79,5±15,7
7	17,7±17,3	32	14,4±7,6
8	102,7±20,4	33	172,7±19,7
13	87,3±10,9	35	140,0±18,6
14	90,1±12,2	37	22,9±17,3
22	172,5±23,6	38	136,1±11,0
23	55,5±27,2	39	32,3±20,0
24	122,4±32,4	40	31,0±8,1
25	104,0±32,5	41	27,2±18,6
		42	137,7±21,0

Tabell 7. Effekt på økning av superoksiddismutase(SOD)-aktivitet i hjerneceller hos mus

forbindelse	Økning av SOD-aktivitet	forbindelse	Økning av SOD-aktivitet
	100 µg/ml, sammenlignet med kontroll		100 µg/ml, sammenlignet med kontroll
MK-801	-0,5±2,9	21	-0,3±3,7
1	0,7±5,6	22	3,7±0,8

forbindelse	Økning av SOD-aktivitet	forbindelse	Økning av SOD-aktivitet
	100 µg/ml, sammenlignet med kontroll		100 µg/ml, sammenlignet med kontroll
2	2,8±4,0	23	4,0±10
3	3,2±2,7	24	6,9±3,8
4	0,6±2,2	25	1,6±9,3
5	2,5±2,8	26	0,7±5,7
7	–	27	2,4±7,8
8	–	28	–
9	–	29	3,0±1,1
10	–	30	6,2±6,2
11	2,3±3,4	32	0,3±7,1
12	2,8±1,8	33	–
13	7,6±2,9	35	3,4±7,9
14	2,7±1,0	36	4,9±1,2
15	1,3±3,1	37	2,0±5,8
16	7,5±2,3	38	3,2±4,9
17	0,3±0,0	39	19,0±6,3
18	–	40	8,3±3,2
19	–	41	2,0±0,9
20	–	42	1,6±2,6

5 Forbindelsenes antagonistiske effekter på NMDA-reseptor undersøkt i eksperimentelle eksempler 2 til 5 viste at forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan brukes som et legemiddel ikke bare for å behandle hjerneinfarkt, men også for å forebygge og behandle degenerativ hjernesykdom relatert til denne reseptoren, slik som epilepsi, amyotrofisk lateral sklerose (ALS), Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom, Alzheimers sykdom og traumatisk

hjerneskode eller ryggmargsskode. Det kan også brukes til forbedring av hukommelse.

<Eksperimentelt eksempel 6> Eksperiment på antikonvulsiv effekt

5 Et eksperiment ble utført ved hjelp av fremgangsmåten til Ali et al. (Ali, A. et al. 2006, Pharmacological Reports, 58: 242-245). En dose på 10 mg/kg av
10 forbindelsen ble administrert intraperitonealt for å identifisere antikonvulsiv effekt, og effekten ble observert (tabell 8). Forskningen på aktivitetsprosessen ble utført av Anti-epileptic Drug Development Program (ADD) ved National
15 Institutes of Health under utviklingen av det antikonvulsive legemidlet. Ett av de vurderte elementene ved antikonvulsiv aktivitet i første trinn av dette programmet er pentylentetrazol-testen (PTZ). Etter administrering av teststoffet ble en 80 mg/kg dose av PTZ administrert subkutan, og det ble observert i minst 30 minutter. Etter at 10 mg/kg av teststoffet var administrert, ble det foretatt evaluering ved å estimere initieringstiden for konvulsjon, varighet før konvulsjon forsvant helt, og dødelighet. Det ble vurdert å ha en antikonvulsiv effekt når en enkelt episode av klonisk krampe ikke ble vist over 5 sekunder på minst ett av de 4 forsøksdyrene etter administrasjon av PTZ.

Tabell 8. Forbindelsenes antikonvulsive effekt

forbindelse	Konvulsjons initieringstid (min)	Konvulsjons varighet (min)	Konvulsjons induksjonsprosent (%)	dødelighet (%)
negativ kontroll	5,0±0,7	46,7±3,3	100(23/23)	70(17/23)
positiv kontroll Diazepam	—**	—**	0(0/6)	0(0/6)
1	16,1±9,0*	43,9±9,0	83(5/6)	67(4/6)
2	12,9±3,7**	35,7±7,1	100(6/6)	67(4/6)
3	34,7±7,7**	11,8±5,6**	50(6/12)	17(2/12)
7	3,1±0,3	42,9±8,7	100(6/6)	67(4/6)
9	4,4±0,7	39,8±10,3	100(6/6)	67(4/6)

forbindelse	Konvulsjons initieringstid (min)	Konvulsjons varighet (min)	Konvulsjons induksjonsprosent (%)	dødelighet (%)
10	5,8±1,4	49,9±5,4	100(6/6)	17(1/6)
11	10,1±4,9	44,9±5,8	100(6/6)	17(1/6)
12	13,7±6,2*	39,3±8,8	100(6/6)	67(4/6)
14	8,5±1,8*	2,9±2,1**	100(6/6)	0(0/6)
15	25,7±7,2**	34,3±7,2	83(5/6)	83(5/6)
16	7,6±1,7	6,4±2,3**	100(6/6)	0(0/6)
18	19,1±8,4**	5,2±3,4**	83(5/6)	0(0/6)
19	38,7±1,5**	1,8±2,7**	50(3/6)	0(0/6)
20	44,7±11,0**	0,9±1,9**	50(3/6)	0(0/6)
21	22,2±11,9**	6,7±3,1**	67(4/6)	0(0/6)
22	15,2±9,0*	7,0±3,2**	83(5/6)	0(0/6)
23	9,3±2,5*	28,7±8,6*	100(6/6)	33(2/6)
24	6,1±1,7	35,7±8,4	100(6/6)	50(3/3)
25	6,2±1,5	48,3±5,9	100(6/6)	83(5/6)
26	15,4±9,0*	33,0±9,5	83(5/6)	50(3/6)
27	8,4±2,6	35,8±9,8	100(6/6)	50(3/6)
28	4,8±2,2	26,9±6,5*	100(6/6)	0(0/6)
29	18,2±9,1**	30,3±11,1	83(5/6)	17(1/6)
30	15,9±9,0*	44,1±9,0	83(5/6)	83(5/6)
32	11,3±4,5*	29,8±12,0	100(6/6)	50(3/6)
33	16,1±2,2**	36,6±7,6	100(6/6)	83(5/6)
35	5,4±1,6	33,3±7,3	100(6/6)	33(2/6)
36	8,9±2,3*	25,1±9,7*	100(6/6)	33(2/6)
38	16,0±9,0*	11,2±7,3**	83(5/6)	17(1/6)

forbindelse	Konvulsjons initieringstid (min)	Konvulsjons varighet (min)	Konvulsjons induksjonsprosent (%)	dødelighet (%)
39	9,5±2,8*	19,8±6,4**	100(6/6)	0(0/6)
40	11,2±2,4**	42,3±8,5	100(6/6)	83(5/6)
42	9,8±4,1*	18,2±8,6**	100(6/6)	17(1/6)

Hver verdi representerer gjennomsnittsverdien (n = 6) av måling (i negative kontrolltilfeller, n = 23)

*: Statistisk signifikans sammenlignet med kontroll (95 % pålitelighet)

** : Statistisk signifikans sammenlignet med kontroll (99 % pålitelighet)

–: Ikke påvist

<Eksperimentelt eksempel 7> Avslappende effekt på thorakalaorta hos rotter

Etter bedøving av hannrotter av SD-art (250–300 g) ved innånding av eter ble deres thorakalaortaer tatt ut og satt i en Krebs-buffer (mM, 118 NaCl, 27,3 NaHCO₃, 4,8 KCl, 1,2 MgSO₄, 1,0 KH₂PO₄, 1,25 CaCl₂, 11,1 glukose). 2 mm av aortaringen ble lagt under dissekeringsmikroskop og dyrket i et organbad for å måle spenningen i blodkarene. Organbadet var fylt med Krebs-buffer og mettet med 95 % O₂, 5 % CO₂ for å opprettholde oppløst oksygen og fysiologisk pH.

Endring av spenning ble målt ved hjelp av en spenningsmåler (Hugo-Sachs, modell K30) og innspilt med fysiologisk opptaker (Coulbourn-polygraf). Lengden på blodkarene ble økt trinnvis for å utgjøre 1,0 g av basalspenning i 90 minutter. Det balanserte blodkaret ble kontrahert med fenylefrin (0,5 µM). Når sammentrekningsfuren nådde likevekt, ble forbindelser tilført, etterfulgt av observasjon av avslapningsrespons.

Et resultat i hvilket forbindelse 3 ble tilført med dose på 50 µg/ml, 100 µg/ml og 200 µg/ml, ble oppført i tabell 9, og forbindelse 3 førte til doseavhengig avslapning av rotters thorakalaorta kontrahert med fenylefrin (tabell 9).

Resultatet at hver forbindelse ble administrert med en dose på 67 µg/ml, ble oppført i tabell 10, og dette resultatet kan antas å utsette celledød og indusere

gjenopplivingen av døde celler på grunn av økningen av blodstrømningen ved utvidelsen av et blodkar i en kropp.

Tabell 9. Doseavhengig avslappende effekt på muskler i blodkar

	Dose (µg/ml)	Avslapningsprosent (%) (gj.snitt ± standardavvik)
Kontroll	-	0
Forbindelse 3	50	16,2±4,4
	100	44,2±8,5
	200	65,6±7,1

5

Hver verdi representerer gjennomsnittet ± standardavvik (n = 3) av målingen.

Tabell 10. Forbindelsenes avslappende effekt på muskler i blodkaret i thorakalaorta

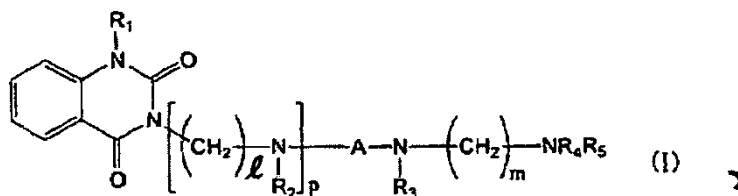
Forbindelse	Avslapningsprosent (%)	Forbindelse	Avslapningsprosent (%)
MK-801	-	21	2,6
1	12,8	22	-
2	10,9	23	20,4
3	27,4	24	-
4	7,7	25	20,0
5	19,2	26	3,7
7	56,8	27	-
8	35,7	28	8,3
9	95,5	29	-
10	4,9	30	40,4
11	10,9	32	-
12	10,9	33	38,5
13	9,3	35	42,6
14	-	36	-
15	-	37	7,9

Forbindelse	Avslapningsprosent (%)	Forbindelse	Avslapningsprosent (%)
16	–	38	88,2
17	51,7	39	54,8
18	42,4	40	–
19	11,8	41	7,1
20	15,2	42	14,6
Hver verdi representerer gjennomsnittet (n = 3) av målingen. –: Ikke påvist			

En særs avslappende effekt på muskler i blodkaret ble observert, sammenlignet med kontroll i de fleste forbindelser.

5 **[ANVENDELIGHET I INDUSTRIEN]**

Som nevnt ovenfor i eksemplene viser forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse en anti-slag-effekt, en antagonistisk effekt på NMDA-reseptor, en inhiberende effekt på H₂O₂-toksisitet og ZnSO₄-toksisitet i nerveceller, antioksidierende virkning i nerveceller, antikonvulsiv effekt og avslappende effekt i thorakalaorta. De kan derfor anvendes som et legemiddel for å forebygge og behandle nevnte ulike sykdommer som hjerneslag, funksjonell nervesystemlidelse, hukommelsestap, cerebrovaskulær dysfunksjon, skade på hjerne og ryggmarg, cerebral iskemi, demens, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom og epilepsi.

P a t e n t k r a v**1. Kinazolin-2,4-dion-forbindelse med formel (I)**

5 hvor

R_1 er hydrogen eller alkyl,

hver av R_2 og R_3 er uavhengig valgt fra hydrogen, alkyl, $-\text{COR}_6$, $-\text{SO}_2\text{R}_7$ eller substituert eller usubstituert fenyl eller benzyl, hvor R_6 er alkyl, alkoksy, fenyl, fenyloksy eller benzyloksy, som hver er usubstituert eller substituert med

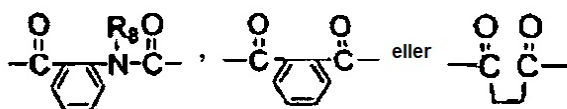
10

halogen, hydroksy, metoksy, etoksy eller nitro, og R_7 er usubstituert eller substituert C_1 - C_4 -alkyl eller aryl,

A er $-(\text{CH}_2)_n-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, hvor n er et heltall valgt fra 2 til 4, R_4 er hydrogen og R_5 er hydrogen eller benzoyl usubstituert eller substituert med en eller flere av halogen, hydroksy, alkoksy eller nitro i benzenring, eller når R_4

15

og R_5 sammen med N danner en ring, danner R_4 og R_5 en divalent enhet av



hvor R_8 er hydrogen eller alkyl,

hver av l og m er selvstendig et heltall valgt fra 2 til 4, og

p er et heltall på 0 eller 1,

20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1

hvor

R_1 er hydrogen,

25

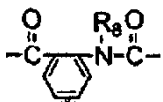
hver av R_2 og R_3 er uavhengig valgt fra hydrogen, C_{1-6} -alkyl, $-\text{COR}_6$, $-\text{SO}_2\text{R}_7$ eller substituert eller usubstituert fenyl eller benzyl, hvor R_6 er alkyl, alkoksy, fenyl, fenyloksy eller benzyloksy, som hver er usubstituert eller substituert med halogen, hydroksy, metoksy, etoksy eller nitro, og R_7 er usubstituert eller substituert C_1 - C_4 -alkyl eller aryl,

30

A er $-(\text{CH}_2)_n-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, hvor n er et heltall valgt fra 2 til 4,

R₄ er hydrogen og R₅ er hydrogen eller benzoyl usubstituert eller substituert med en eller flere av halogen, hydroksey, alkoksey eller nitro i benzenring, eller når R₄ og R₅

sammen med N danner en ring, danner R₄ og R₅ en divalent enhet av



5

hvor R₈ er hydrogen eller alkyl,

hver av l og m er selvstendig et heltall valgt fra 2 til 4, og

p er et heltall på 0 eller 1,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

3. Forbindelse ifølge krav 1 som er valgt fra gruppen bestående av:

3-{3-[4-(3-aminopropylamino)butylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion;

3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;

15

N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamid;

N-(4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]acetamid;

20

[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}karbamidsyreetyler;

N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]metylamino}butyl)acetamid;

25

3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-1H-kinazolin-2,4-dion;

N-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-4-hydroksybenzamid;

3-{3-[4-(N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-benzyl}amino)butylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion;

N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}benzamid;

5 [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}karbamidsyretert-butylester;

10 N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}metansulfonamid;

N-(4-{benzyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]acetamid;

15 (4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyreetyler;

3-{[3-(4-{N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-benzylamino}butyl)-N-benzylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion;

20 [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]etoksykarbonylamino}butyl)karbamidsyreetyler;

(4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester;

25 N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]metansulfonylamino}butyl)metansulfonamid;

N-[3-(acetyl-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}amino)propyl]-4-hidroksybenzamid;

- N-[3-(4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butylamino)propyl]-4-hidroksybenzamid;
- N-{3-[acetyl-(4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)amino]propyl}-4-hidroksybenzamid;
- 5 N-[4-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)butyl]-N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]acetamid;
- 3-(2-{3-[2-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)etyl]amino}propylamino}etyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 10 3-(3-{3-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]propylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-(3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]-2-butenylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- (4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(1-metyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-metyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester;
- 15 1-metyl-3-(3-{4-[3-(-metyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 3-(3-{4-[3-(1,3-diokso-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- 20 3-(3-{2-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]etyl]amino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]heksylamino}butyl)karbamidsyretert-butylester;
- 25 3-[3-(4-{N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-heksylamino}butylamino)propyl]-1H-kinazolin-2,4-dion;

- (4-{tert-butoksykarbonyl-[3-(1-heksyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butyl)-[3-(1-heksyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]karbamidsyretert-butylester;
- 5 1-heksyl-3-(3-{4-[3-(1-heksyl-2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butylamino}propyl)-1H-kinazolin-2,4-dion;
- [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]heptanoylamino}butyl)karbamidsyretert-butylester;
- 10 [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}heptansyreamid;
- N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-2,2,2-trifluoracetamid;
- 15 N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(2,2,2-trifluoracetyl)amino]butyl}-2,2,2-trifluoracetamid;
- N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-2-metoksyacetamid;
- 20 [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}karbamidsyrebenzylester;
- N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-4-metylbenzensulfonamid;
- 25 N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-4-metylbenzensulfonylamino}butyl)-4-metylbenzensulfonamid; og

3-(3-{4-[3-(2,5-diokso-pyrrolidin-1-yl)propylamino]butylamino}propyl)-
1H-kinazolin-2,4-dion,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

4. Forbindelse ifølge krav 1 som er N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}acetamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller som er 3-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-
1H-kinazolin-2,4-dion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

5. Forbindelse ifølge krav 1 som er 3-{3-[4-({N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-benzyl}amino)butylamino]propyl}-1H-kinazolin-2,4-dion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller som er N-[3-(acetyl-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}amino)propyl]-
4-hydroksybenzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

6. Forbindelse ifølge krav 1 som er N-[3-(4-{acetyl-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]amino}butylamino)propyl]-4-hydroksybenzamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller som er 3-(2-{3-[2-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)etyl]amino]propylamino}etyl)-1H-kinazolin-2,4-dion eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

7. Forbindelse ifølge krav 1 som er [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-(4-{[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]heksylamino}butyl)karbamidsyretert-butylester eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller som er [3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}karbamidsyrebenzylester eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

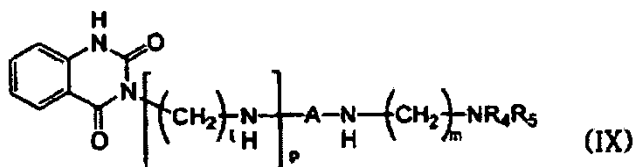
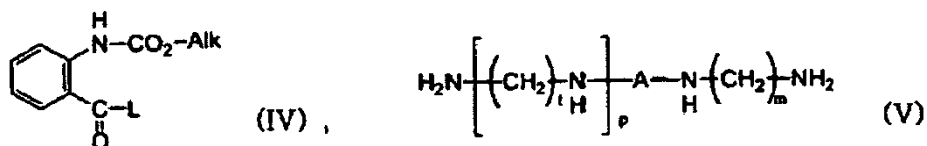
25

30

8. Forbindelse ifølge krav 1 som er N-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propyl]-N-{4-[3-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-kinazolin-3-yl)propylamino]butyl}-4-metylbenzensulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

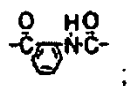
35

9. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge formel (IX) omfattende et trinn hvor en forbindelse ifølge formel (IV) omsettes med en amin-forbindelse ifølge formel (V) for å oppnå forbindelsen ifølge formel (IX) i nærvær eller fravær av løsemidler:



hvor

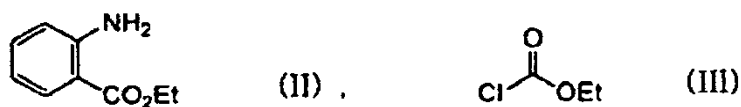
- 10 A, l, m og p er de samme som definert i krav 1,
 R₄ og R₅ representerer hydrogen, eller når R₄ og R₅ sammen med N danner en ring, danner R₄ og R₅ en divalent enhet av



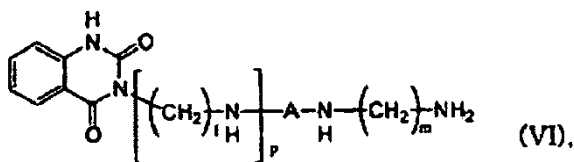
Alk representerer alkyl og

- 15 L representerer en forlatende gruppe.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse ifølge formel (IX) ifølge krav 9, hvor forbindelsen ifølge formel (IV) er etyl-2-etoksykarbonylaminobenzoat som oppnås ved omsetting av etyl-2-aminobenzoat ifølge formel (II) og etylkloroformat ifølge formel (III) i et organisk løsemiddel:



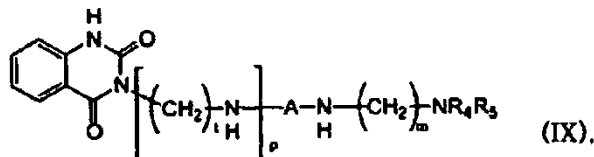
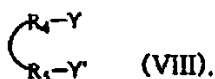
11. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge formel (IX) omfattende et trinn hvor en primær aminforbindelse ifølge formel (VI) omsettes med en forbindelse ifølge formel (VII) eller formel (VIII) for å oppnå forbindelsen ifølge formel (IX) i nærvær eller fravær av løsemidler:



5



10



hvor

15

A , R_4 , R_5 , l , m og p er de samme som definert i krav 1,

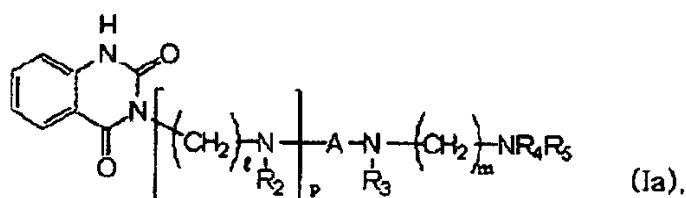
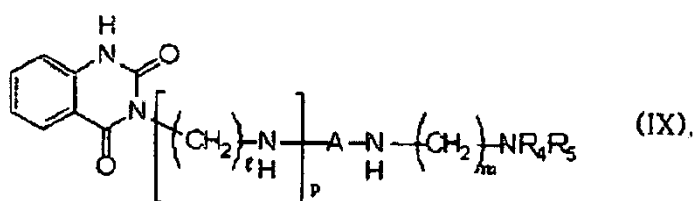
R_5 ikke er hydrogen,

X representerer hydroksy, halogen, alkoksy eller $-OR_5$,

hver av Y og Y' er hydroksy, halogen eller alkoksy, eller når Y og Y' danner en ring, danner Y og Y' $-O-$.

20

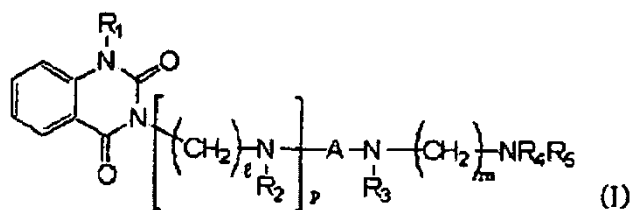
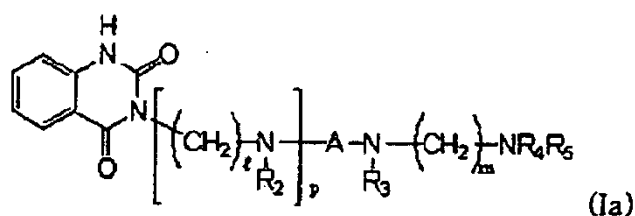
12. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge formel (Ia) omfattende et trinn hvor en forbindelse ifølge formel (Ia) hvor minst én av R_2 og R_3 ikke er hydrogen, oppnås ved å substituere minst ett hydrogen av en sekundær aminforbindelse ifølge formel (IX) med R_2 , R_3 eller R_2 og R_3 :



hvor

- 5 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , l , m og p er de samme som definert i krav 1, forutsatt at R_5 ikke er hydrogen.

- 10 **13.** Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge formel (I) hvor R_1 er alkyl, omfattende et trinn hvor en forbindelse ifølge formel (Ia) omsettes med et alkylende stoff og, om nødvendig, fjerning av en beskyttende gruppe for å oppnå en forbindelse ifølge formel (I) hvor R_1 er alkyl



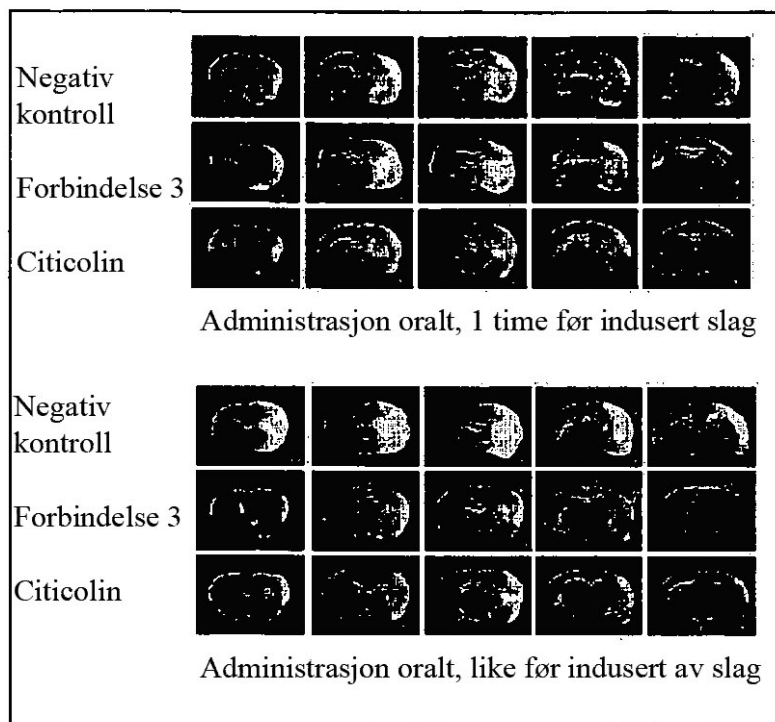
- 15 hvor
 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , l , m og p er de samme som definert i krav 1, forutsatt at R_1 og R_5 ikke er hydrogen.

14. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i beskyttelse av nerveceller, forbedring av hukommelse eller forebygging eller behandling av nevrologisk hjernesykdom, degenerativ nevrologisk hjernesykdom, slag, Alzheimers sykdom eller epilepsi, omfattende som en aktiv ingrediens forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 1 til 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende som en aktiv ingrediens forbindelsen ifølge hvilket som helst av krav 1 til 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv, for anvendelse i forebygging eller behandling av sykdommen som er valgt fra nevrologisk dysfunksjon, sviktende hukommelse, cerebrovaskulær insuffisiens, lokal hjerneskade, fokalt hjernetraume, diffust hjernetraume, ryggmargsskade, cerebral iskemi, hjerneblødning, iskemisk slag, hjerneblødningsslag, demens, hjerneinfarkt, embolisk okklusjon, trombotisk okklusjon, reperfusjon etter akutt iskemi, transitorisk iskemisk anfall, perinatal hypoksisk-iskemisk skade, hjertestans, intrakraniell blødning, hjernehinneblødning, cerebral aneurisme, Willis aneurisme, akutt infantil hemiplegi, whiplash, rystet-spedbarn-syndrom, Alzheimers sykdom, Picks sykdom, diffus Lewy-legeme sykdom, progressiv supranukleær parese (Steel-Richardson syndrom), multi-system-degenerasjon (Shy-Drager syndrom), kroniske epileptiske tilstander forbundet med nevrodegenerasjon, motornevro sykdommer, amyotrofisk lateral sklerose, primær lateral sklerose, degenerative ataksier, kortikal basal degenerasjon, subakutt skleroserende panencefalitt, Huntingtons sykdom, Parkinsons sykdom, synukleinopatier, primær progressiv afasi, spinal muskelatrofi og spinobulbar muskelatrofi (Kennedys sykdom), multippel sklerose, Tay-Sachs sykdom, spastisk paraplegi, prionsykdom, Creutzfeldt-Jakobs sykdom, epilepsi, pleksopati og nevropati.

Tegning

(Figur 1)



(Figur 2)

