



(12) PATENT

(19) NO

(11) 324563

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 491/10 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

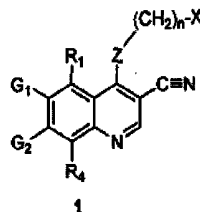
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20011575	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.09.22 PCT/US99/22054
(22)	Inng.dag	2001.03.28	(85)	Videreføringsdag	2001.03.28
(24)	Løpedag	1999.09.22	(30)	Prioritet	1998.09.29, US, 162802
(41)	Alm.tilgj	2001.05.28			
(45)	Meddelt	2007.11.19			

(73)	Innehaver	Wyeth Holdings Corp, Five Giralda Farms, NJ07940-0874 MADISON, US
(72)	Oppfinner	Allan Wissner, 31 Wood Avenue, NY10502 ARDSLEY, US Philip Ross Hamann, Garnerville, NY, US Hwei-Ru Tsou, 7 Beverly place, NY10956 NEW CITY, US Middleton Brawner Floyd Jr, 5 Babbling Brook Line, NY10901 SUFFERN, US Philip Frost, 4 Emerson Court, NJ07960 MORRIS TOWNSHIP, US Dan Maarten Berger, 6 Irion Drive, NY10956 NEW CITY, US Nan Zhang, Eastchester, NY, US Mark Ernest Salvati, 9 Tracey Drive, NJ08648 LAWRENCEVILLE, US
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO

(54)	Benevnelse	Substituerte 3-cyanokinoliner, anvendelse av slike forbindelser til fremstilling av farmasøytiske preparater, farmasøytiske preparater omfattende slike forbindelser samt fremgangsmåte for fremstilling av slike.
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med formel 1, som har strukturen hvor R_1 , G_1 , G_2 , R_4 , Z , X og n er definert i beskrivelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er anvendelige som antineoplastiske midler og ved behandling av polycystisk nyre sykdom.



BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse angår visse substituerte 3-cyano-kinolin-forbindelser så vel som de farmasøytisk akseptable salter derav. Forbindelsene hemmer virkningen av visse vekstfaktor-reseptorproteintyrosinkinaser (PTK) og andre proteinkinaser og hemmer derved unormal vekst av visse cellyper. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er derfor anvendelige for fremstilling av medikamenter til behandling av visse sykdommer som er resultat av deregulering av disse PTK'er. Disse medikamentene er anvendelige som anti-kreftmidler og er anvendelige for behandling av kreft hos pattedyr. I tillegg er medikamentene anvendelige for behandling av polycystisk nyresykdom hos pattedyr.

Foreliggende oppfinnelse angår også fremstillingen av nevnte 3-cyanokinoliner, anvendelse av dem for fremstilling av medikamenter til behandling av kreft og polycystisk nyre-sykdom og farmasøytiske preparater inneholdende dem.

Proteintyrosinkinaser er en klasse av enzymer som katalyserer overføringen av en fosfatgruppe fra ATP til en tyrosinrest lokalisert på et proteinsubstrat.

Proteintyrosinkinaser spiller klart en rolle i normal cellevekst. Mange av vekstfaktor-reseptorproteinene fungerer som tyrosinkinaser og det er ved denne prosessen at de bevirker signalering. Interaksjonen av vekstfaktorer med disse reseptorer er en nødvendig hendelse i normal regulering av cellevekst. Imidlertid kan, under visse omstendigheter, som et resultat av enten mutasjon eller overekspressjon, disse reseptorer bli deregulert; hvilket resulterer i ukontrollert celleproliferasjon som kan føre til tumorvekst og til slutt til sykdommen kjent som kreft [Wilks A.F., *Adv. Cancer Res.*, 60, 43 (1993) og Parsons, J.T.; Parsons, S.J., *Important Advances in Oncology*, DeVita V.T. Ed., J.B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)]. Blant vekstfaktor-reseptorkinaser og deres proto-onkogener som er identifisert og som er mål for forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er den epidermale vekstfaktor-reseptorkinase (EGF-R-kinase, proteinproduktet fra erbB-onkogenet) og produktet produsert av erbB-2- (også referert til som neu eller HER2) onkogen. Siden fosforyleringshendelsen er et nødvendig signal for at celledeling skal skje, og siden overuttrykte eller muterte kinaser er forbundet med kreft, vil en inhibitor for denne hendelse, en proteintyrosinkinase-inhibitor, ha terapeutisk verdi for behandling av kreft og andre sykdommer karakterisert ved ukontrollert eller unormal cellevekst. For eksempel er overekspressjon av reseptorkinase- produktet fra erbB-2-onkogenet

forbundet med human bryst- og eggstokk-kreft [Slamon, D. J., et. al., *Science*, 244, 707 (1989) og *Science*, 235, 1146 (1987)]. Deregulering av EGF-R-kinase er forbundet med epidermoide tumorer [Reiss, M., et. al., *Cancer Res.*, 51, 6254 (1991)], bryst-tumorer [Macias, A., et. al., *Anticancer Res.*, 7, 459 (1987)] og tumorer som involverer andre vesentlige organer [Gullick, W.J., *Brit. Med. Bull.*, 47, 87 (1991)]. På grunn av betydningen av rollen som spilles av deregulerte reseptor-kinaser i patogenesen av kreft, har mange nyere undersøkelser angått utviklingen av spesifikke PTK-inhibitorer som potensielle anti-kreft terapeutiske midler [noen nyere oversikter: Burke, T.R., *Drugs Future*, 17, 119 (1992) og Chang, C.J.; Geahlen, R.L., *J. Nat. Prod.*, 55, 1529 (1992)]. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse hemmer kinaseaktiviteten til EGF-R og er derfor anvendelige for fremstilling av medikamenter til behandling av visse sykdomstilstander, så som kreft, som i det minste delvis, er et resultat av deregulering av denne reseptor. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er også anvendelige for fremstilling av medikamenter til behandling og forebygging av visse kreft-forstadier, så som vekst av kolonpolypper, som i det minste delvis er et resultat av deregulering av denne reseptor.

Det er også kjent at deregulering av EGF-reseptorer er en faktor i veksten av epitel-cyster ved sykdommen beskrevet som polycystisk nyre- sykdom [Du J., Wilson P. D., *Amer. J. Physiol.*, 269(2 Pt 1), 487 (1995); Nauta J., et al., *Pediatric Research*, 37(6), 755 (1995); Gattone V.H., et al., *Developmental. Biology*, 169(2), 504 (1995); Wilson P.D., et al., *Eur. J. Cell Biol.*, 61(1), 131, (1993)]. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, som hemmer den katalytiske funksjon av EGF-reseptorer, er følgelig anvendelige til fremstilling av medikamenter for behandling av denne sykdom.

Den mitogen-aktiverte proteinkinase- (MAPK) bane er en viktig bane i den cellulære signaltransduksjons-kaskaden fra vekstfaktorer til cellekjernen. Banen involverer kinaser i to nivåer: MAP kinase kinaser (MAPKK) og deres substrater MAP kinaser (MAPK). Det er forskjellige isoformer i MAP kinase-familien. (For oversikt, se Rony Seger og Edwin G. Krebs, *FASEB*, Vol. 9, 726, juni 1995). Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan hemme virkningen av to av disse kinaser: MEK, en MAP kinase kinase og dens substrat ERK, en MAP kinase. MEK blir aktivert ved fosforylering på to serin-rester av oppstrøms kinaser så som medlemmer av *raf*-familien. Når den blir aktivert, katalyserer MEK fosforylering på en treonin- og en

tyrosin-rest av ERK. Det aktive ERK fosforylerer og aktiverer deretter transkripsjonsfaktorer i kjernen, så som *fos* og *jun* eller andre cellulære mål med PXT/SP-sekvenser. ERK, en p42 MAPK er funnet å være essensiell for celledivisjon og differensiering. Overekspressjon og/eller overaktivering av Mek eller ERK er funnet å være forbundet med forskjellige humane kreftformer (For eksempel Vimala S. Sivaraman, Hsien-yu Wang, Gerard J. Nuovo og Craig C. Malbon, J. Clin. Invest. Vol. 99, Nr. 7 april 1997). Det har vært demonstrert at hemning av MEK forhindrer aktivering av ERK og påfølgende aktivering av ERK-substrater i celler, hvilket resulterer i hemning av celledivisjon-stimulering og reversering av fenotypen av *ras*-transformerte celler (David T. Dudley, Long Pang, Stuart J. Decker, Alexander J. Bridges og Alan R. Saltiel, PNAS, Vol. 92, 7686, august 1995). Ettersom, som demonstrert nedenfor, forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan hemme den koblete virkning av MEK og ERK, er de anvendelige for fremstilling av medikamenter til behandling av sykdommer så som kreft som er karakterisert ved ukontrollert celledivisjon og som, i det minste delvis, avhenger av MAPK-banen.

Epitelcelle-kinase (ECK) er en reseptorproteintyrosinkinase (RPTK) som tilhører EPH- (Erythropoetin-produserende hepatom) familien. Selv om den opprinnelig er identifisert som en epitel-linje-spesifikk tyrosinkinase, har ECK senere vært vist å være uttrykt på vaskulære endotel-celler, glattmuskelceller og fibroblaster. ECK er et type I transmembran glykoprotein med ekstracellulært ligand-bindingsdomene bestående av en cystein-rik region fulgt av tre fibronectin-type III-repetisjoner. Det intracellulære domene av ECK har et tyrosinkinase katalytisk domene som initierer en signaltransduksjons-kaskade som reflekterer ECK-funksjonen. ECK binder og blir deretter aktivert av dens mot-reseptor, ligand for Eph-relatert kinase (LERK)-1, som er et umiddelbart tidlig respons genprodukt som lett kan fremkalles på en linje-ubegrenset måte med proinflammatoriske cytokiner så som IL-1 eller TNF. Oppløselig LERK-1 er vist å stimulere angiogenese ved til dels å stimulere ECK i en murin modell av korneal angiogenese. Ulikt deres normale motstykker, uttrykker tumorceller av forskjellige linjer konstitutivt LERK-1 og denne ekspresjon kan videre oppreguleres av hypoksi og proinflammatoriske cytokiner. Mange av disse tumorceller uttrykker også ECK i høyere nivåer enn deres normale motstykker, og skaper anledning til autokrin stimulering via ECK : LERK-1 interaksjon. Den økede ekspresjon av både ECK og LERK-1 samsvarer med

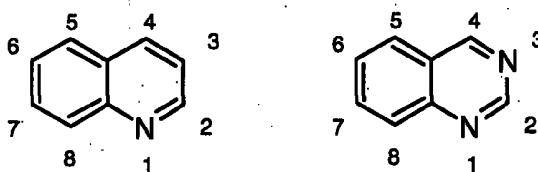
transformasjon av melanomer fra den ikke-invasive horisontale vekstfase til meget invasive vertikalt voksende metastatiske melanomer. Sammen er ECK : LERK-1 interaksjonen antatt å fremme tumorvekst via dens tumorvekst-fremmende og angiogene effekter. Hemning av ECK-tyrosinkinase-aktivitet som medierer
 5 signaleringskaskade fremkalt ved dens binding og kryssbinding til LERK-1, kan således være terapeutisk fordelaktig ved kreft, inflammatoriske sykdommer og hyperproliferative lidelser. Som det er vist nedenfor, hemmer forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse tyrosinkinase-aktiviteten til ECK og er derfor anvendelige for fremstilling av medikamenter til behandling av ovennevnte lidelser.

10 Vekst av de fleste faste tumorer er avhengig av angiogenese som involverer aktivering, proliferasjon og migrering av vaskulære endotel-celler og deres påfølgende differensiering til kapillærrør. Angiogenisering av tumorer gir dem tilgang til blod-avledet oksygen og næringsmidler og gir dem også tilstrekkelig perfusjon. Således er hemming av angiogenese en viktig terapeutisk strategi ikke bare ved
 15 kreft, men også ved flere kroniske sykdommer så som revmatoid artritt, psoriasis, diabetisk retinopati, aldersrelatert makuladegenerasjon osv. Tumorceller produserer flere angiogene molekyler. Vaskulær endotel-vekstfaktor (VEGF) er én slik angiogen faktor. VEGF, et homodimert disulfid-bundet medlem av PDGF-familien, er et endotelcelle-spesifikt mitogen og er kjent å forårsake sterk økning i den vaskulære
 20 endotel-permeabilitet i det berørte vev. VEGF er også en alderdoms-forhindrende overlevelsesfaktor for endotel-celler. Nesten alle nukleære vev i kroppen har evnen til å uttrykke VEGF som respons på forskjellige stimuli omfattende hypoksi, glukosemangel, avanserte glykosylerings-produkter, inflammatoriske cytokiner, etc. Vekst-fremmende angiogene effekter av VEGF blir mediært overveiende via dens
 25 signalering reseptorkinase-insersjonsdomene-inneholdende reseptor (KDR). Ekspresjon av KDR er lav på de fleste endotel-celler; imidlertid resulterer aktivering med angiogene midler i en betydelig oppregulering av KDR på endotel-celler. De fleste angiogeniserte blodkar uttrykker høye nivåer av KDR. KDR er en reseptor-proteintyrosinkinase med et ekstracellulært VEGF-bindingsdomene bestående av 7
 30 immunoglobulinlignende domener og et cytoplasmatisk domene inneholdende det katalytiske tyrosinkinasedomene splittet av en kinase-insersjonsregion. Binding til VEGF forårsaker dimerisering av KDR, hvilket resulterer i dens autofosforylering og initiering av signaleringskaskade. Tyrosinkinase-aktivitet av KDR er essensiell for

mediering av dens funksjonelle effekter som reseptor for VEGF. Hemning av KDR-medierte funksjonelle effekter ved å hemme KDR's katalytiske aktivitet er betraktet som en viktig terapeutisk strategi ved behandling av angiogeniserte sykdomstilstander omfattende kreft. Som vist nedenfor hemmer forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse tyrosinkinase-aktiviteten til KDR og er derfor anvendelige for fremstilling av medikamenter til behandling av ovennevnte sykdomstilstander.

I tillegg til anvendelsene ovenfor er noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelige for fremstilling av andre forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er visse substituerte 3-cyanokinoliner. Gjennom hele denne patentsøknad vil kinolin-ringsystemet være nummerert som angitt i formelen nedenfor; hvor nummereringen av kinazolin-ringsystemet også er vist:



Ingen 3-cyano-kinoliner er rapportert som har biologisk aktivitet som inhibitorer av proteintyrosinkinaser. Et 3-cyanokinolin med en 4-(2-metyl-anilino)-substituent som har gastrisk (H^+/K^+)-ATPase-hemmende aktivitet i høye konsentrasjoner er beskrevet [Ife R.J., et al., *J. Med. Chem.*, 35(18), 3413 (1992)].

Det finnes kinoliner som ikke har 3-cyano-substituenten og, i motsetning til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, er usubstituert i 4-stilling, men er angitt å være inhibitorer av proteintyrosinkinaser [Gazit A., et al., *J. Med. Chem.*, 39(11), 2170 (1996)]. En serie av kinoliner som har en 3-pyridyl-substituent og ingen substituent i 4-stilling er beskrevet som inhibitorer av blodplate-avledet vekstfaktor-reseptorkinase [Dolle R.E., et al., *J. Med. Chem.*, 372, 2627 (1994) og Maguire M.P., et al., *J. Med. Chem.*, 372, 129 (1994)]. Patentsøknadene WO 96/09294 og WO-9813350 beskriver inhibitorer av proteintyrosinkinaser som omfatter 4-anilino-kinoliner med stor variasjon av substituenten i stillingene 5-8; men som også må ha et hydrogen- eller fluoratom i stilling 3. US patent 5,480,883 beskriver kinolinderivater som er inhibitorer av proteintyrosinkinaser, men disse derivater har ikke den unike kombinasjon av substituenten, omfattende 3-cyanogruppen, inneholdt i forbindelsene

ifølge foreliggende oppfinnelse. Søknadene WO-9802434 og WO-9802438 beskriver kinolinderivater som er tyrosinkinase-inhibitorer, men disse kinoliner har ikke den viktige 3-cyano-substituenten .

I tillegg til kinoliner er visse kinazolinderivater som, i noen henseender, er lignende forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, kjent å være inhibitorer av proteintyrosinkinaser. Søknad EP-520722 beskriver 4-anilinokinazoliner som inneholder enkle substituenten så som klor-, trifluormetyl- eller nitrogrupper i stillinger 5 til 8. Søknad EP-566226 er lignende, men med en meget større variasjon av substituenten tillatt i stillingene 5 til 8. Søknad WO-9609294 beskriver forbindelser med lignende substituenten i stillingene 5 til 8 og med substituenten i 4-stilling bestående av noen polycykliske ringsystemer. Noen enkelt substituerte kinazoliner er også beskrevet i søknadene WO-9524190, WO-9521613 og WO-9515758.

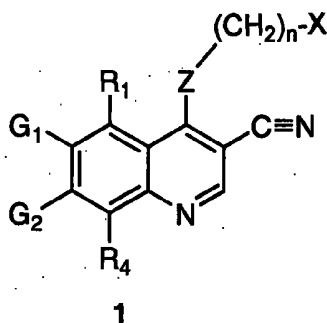
Søknadene EP-602851 og WO-9523141 dekker lignende kinazolinderivater hvor arylgruppen tilknyttet i stilling 4 kan være en rekke heterocykliske ringstrukturer.

Søknad EP-635498 beskriver visse kinazolinderivater som har alkenoylamino- og alkynoylaminogrupper blant substituentene i stilling 6 og et halogenatom i stilling 7. Søknad WO-9519774 beskriver forbindelser hvor én eller flere av karbonatomene i stillinger 5-8 kan være erstattet med heteroatomer, hvilket resulterer i en rekke bicykliske systemer hvor den venstre ringen er en 5- og 6-leddet heterocyklisk ring; og i tillegg er en rekke substituenten tillatt på venstre ring. Søknad EP-682027-A1 beskriver visse pyrrolopyrimidin-inhibitorer av PTK'er. Søknad WO-9519970 beskriver forbindelser hvor den venstre aromatiske ring av den basiske kinazolin struktur er erstattet med en rekke forskjellige heterocykliske ringer slik at de resulterende inhibitorer er tricykliske. Søknad EP-635507 beskriver kinazoliner hvor en ytterligere 5 eller 6-leddet heterocyklisk ring med eventuell substitusjon er kondensert i stillinger 5 og 6.

I tillegg til ovennevnte patentsøknader beskriver flere publikasjoner 4-anilinokinazoliner: Fry, D.W., et. al., *Science*, 265, 1093 (1994), Rewcastle G.W., et. al., *J. Med. Chem.*, 38, 3482 (1995) og Bridges, A.J., et. al., *J. Med. Chem.*, 39, 267, (1996). Det er ingen publikasjoner som beskriver 3-cyano- kinoliner som PTK-inhibitorer.

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formelen 1:



5 hvor:

X er naftalen, 1,2,3,4-tetrahydronaftalen, indan, 1-okso-indan, 1,2,3,4-tetrahydrokinolin, benzofuran, 3-okso-1,3-dihydro-isobenzofuran, benzotiofen, 1,1-dioksobenzotiofen, indol, 2,3-dihydroindol, 1,3-diokso-2,3-dihydro-1-H-isoindol, benzotriazol, 1-H-indazol, indolin, 1,3-benzodioksol, kumin, 2-oksochromen, kinolin, isokinolin, benzimidazol, 2-okso-2,3-dihydro-benzotiazol, 2-oksindol, benzotiazol, 1,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-ftalazin, 2-okso-1,2-dihydro-kinolin, 2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oksazin, 2,5-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin, benzodioksin, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin eventuelt mono-substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, alkyl med 1-3 karbonatomer, alkoksy med 1-3 karbonatomer, alkyltio med 1-3 karbonatomer, hydroksy, amino; hvor X alltid er bundet til Z via et karbonatom i benzodelen av det kondenserte ringsystemet, eller

20 X er en rest som har formelen:



hvor A er en fenyling; hvor fenylingen eventuelt kan være mono-substituert med halogen;

T er -S-;

25 L er imidazol eventuelt mono-substituert med en alkyl med 1-3 karbonatomer;

N er =;

Z er -NH-;

G₁, G₂, R₁ og R₄ er hver uavhengig, kloretoxy, hydrogen, alkoksy med 1-6 karbonatomer, akrylamid, O(CH₂)₁₋₆Het eller O(CH₂)₁₋₇R₇, eller hvis noen av substituentene R₁, G₁, G₂ eller R₄ sitter på påfølgende karbonatomer, da kan de sammen utgjøre den divalente rest -O-C(R₆)₂-O-;

R₇ er -NR₆R₆ eller -OR₆;

Het er valgt fra gruppen bestående av morfolin, tiomorfolin, pyridin;

R₆ er hydrogen eller alkyl med 1-6 karbonatomer;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

De farmasøytisk akseptable salter er de avledet fra slike organiske og uorganiske syrer som: eddiksyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre, ravsyre, maleinsyre, malonsyre, glukonsyre, saltsyre, bromhydrogensyre, fosforsyre, salpetersyre, svovelsyre, metansulfonsyre og tilsvarende kjente akseptable syrer.

Oppfinnelsen angår også anvendelse av en forbindelse med formel 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av, hemning av veksten av eller fjerning av neoplasmer hos et pattedyr med behov for dette. Spesielt angår oppfinnelsen anvendelse hvor neoplasmen er i bryst, nyre, blære, munn, strupehode, spiserør, mage, kolon, eggstokk eller lunge.

Videre angår oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse med formel 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av, hemning av progresjonen av eller fjerning av polycystisk nyresykdom hos et pattedyr med behov for dette.

Oppfinnelsen angår også et farmasøytisk preparat, kjennetegnet ved at det omfatter en forbindelse med formelen 1 og en farmasøytisk bærer.

Om ikke på annen måte definert i kravene gjelder følgende generelle definisjoner.

Alkyl-delen av alkyl, alkoksy, alkanoyloksy, alkoksymetyl, alkanoyloksymetyl, alkylsulfanyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonamido, karboalkoksy, karboalkyl, karboksyalkyl, karboalkoksyalkyl, alkanoylamino, N-alkylkarbamoyl og N,N-dialkylkarbamoyl, N-alkylaminoalkoksy, N,N-dialkylaminoalkoksy omfatter lineære så vel som forgrenede karbonkjeder. Alkenyl-delen av alkenyl-, alkenoyloksymetyl-, alkenyloksy-, alkenylsulfonamido-substituenten omfatter lineære så vel som forgrenede karbonkjeder og ett eller flere ledd med umetning og alle mulige konfigurasjonelle isomerer. Alkynyl-delen av alkynyl-, alkynoyloksymetyl-, alkynylsulfonamido-, alkynyloksy-substituentene omfatter lineære så vel som forgrenede karbonkjeder og

ett eller flere ledd med umetning. Karboksy er definert som en $\text{-CO}_2\text{H}$ -rest.

Karboalkoksy med 2-7 karbonatomer er definert som en $\text{-CO}_2\text{R}^n$ -rest, hvor R^n er en alkylrest med 1-6 karbonatomer. Karboksyalkyl er definert som en $\text{HO}_2\text{C-R}^m$ -rest hvor R^m er en divalent alkylrest med 1-6 karbonatomer. Karboalkoksyalkyl er definert som en $\text{R}^n\text{O}_2\text{C-R}^m$ -rest hvor R^m er en divalent alkylrest og hvor R^n og R^m sammen har 2-7 karbonatomer. Karboalkyl er definert som en -COR^n -rest, hvor R^n er en alkylrest med 1-6 karbonatomer. Alkanoyloksy er definert som en -OCOR^n -rest, hvor R^n er en alkylrest med 1-6 karbonatomer. Alkanoyloksymetyl er definert som en $\text{R}^n\text{CO}_2\text{CH}_2$ -rest, hvor R^n er en alkylrest med 1-6 karbonatomer. Alkoksymetyl er definert som en R^nOCH_2 -rest, hvor R^n er en alkylrest med 1-6 karbonatomer.

Alkylsulfinyl er definert som en $\text{R}^n\text{SO-}$ rest, hvor R^n er en alkylrest med 1-6 karbonatomer. Alkylsulfonyl er definert som en R^nSO_2 -rest, hvor R^n er en alkylrest med 1-6 karbonatomer. Alkylsulfonamido, alkenylsulfonamido, alkynylsulfonamido er definert som en $\text{R}^n\text{SO}_2\text{NH-}$ rest, hvor R^n er henholdsvis en alkylrest med 1-6 karbonatomer, en alkenylrest med 2-6 karbonatomer eller en alkynylrest med 2-6 karbonatomer. N-alkylkarbamoyl er definert som en $\text{R}^n\text{NHCO-}$ rest, hvor R^n er en alkylrest med 1-6 karbonatomer. N,N-dialkylkarbamoyl er definert som en $\text{R}^n\text{R}'\text{NCO-}$ rest, hvor R^n er en alkylrest med 1-6 karbonatomer, R' er en alkylrest med 1-6 karbonatomer og R^n og R' kan være like eller forskjellige. Når X er substituert er det foretrukket at den er mono-, di- eller tri-substituert, idet monosubstituert er mest foretrukket. Det er foretrukket at av substituentene R_1 og R_4 er minst én hydrogen og det er mest foretrukket at begge er hydrogen. Det er også foretrukket at X er en fenyling, Z er -NH- og $n = 0$.

Het er en heterocyklisk gruppe som definert ovenfor, som eventuelt kan være mono- eller di-substituert med R_6 på karbon eller nitrogen, eventuelt mono- eller di-substituert på karbon med hydroksy, $\text{-N(R}_6)_2$ eller -OR_6 , eventuelt mono- eller di-substituert på karbon med $\text{-(C(R}_6)_2)_s\text{OR}_6$ eller $\text{-(C(R}_6)_2)_s\text{N(R}_6)_2$ og eventuelt mono- eller di-substituert på mettet karbon med divalent -O- eller $\text{-O(C(R}_6)_2)_s\text{O-}$ (henholdsvis karbonyl- og ketal-grupper). I noen tilfeller når Het er substituert med -O- (karbonyl), kan karbonylgruppen være hydratisert. Het kan være bundet til W når $q = 0$ via et karbonatom på den heterocykliske ringen eller når Het er en nitrogen-inneholdende heterocyklisk gruppe som også inneholder en mettet karbon-nitrogen-

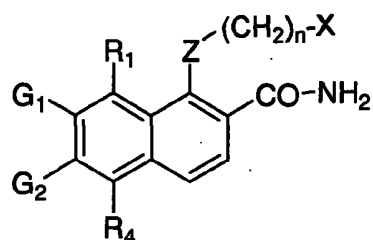
binding, kan en slik heterocyklisk gruppe være bundet til karbon, via nitrogenet når W er en binding. Når $q = 0$ og Het er en nitrogen-inneholdende heterocyklisk gruppe som også inneholder en umettet karbon-nitrogen-binding, kan det nitrogenatomet i den heterocykliske gruppen være bundet til karbon når W er en binding og den resulterende heterocykliske gruppen vil ha en positiv ladning. Når Het er substituert med R_6 , kan slik substitusjon være på et ringkarbon eller i tilfellet av en nitrogen-inneholdende heterocyklisk gruppe, som også inneholder mettet karbon-nitrogen, kan et slikt nitrogen være substituert med R_6 eller i tilfellet av en nitrogen-inneholdende heterocyklisk gruppe, som også inneholder umettet karbon-nitrogen, kan et slikt nitrogen være substituert med R_6 i hvilket tilfelle den heterocykliske gruppen vil ha en positiv ladning. Foretrukne heterocykliske grupper omfatter pyridin, 2,6-disubstituert morfolin, 2,5-disubstituert tiomorfolin, 2-substituert imidazol, substituert tiazol, N-substituert imidazol, N-substituert 1,4-piperazin, N-substituert piperadin og N-substituert pyrrolidin.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan inneholde ett eller flere asymmetriske karbonatomer; i slike tilfeller omfatter forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse de individuelle diastereomerene, racematene og de individuelle R- og S-enantiomerer derav. Noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan inneholde én eller flere dobbeltbindinger; i slike tilfeller omfatter forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse hver av de mulige konfigurasjonelle isomerer så vel som blandinger av disse isomerer.

Fremstillingseksempler der definisjonene ikke er omfattet av kravene kan sees på som illustrasjoner på fremstilling av analoge forbindelser.

Forbindelsene som har formel 1 og deres salter kan fremstilles ved en fremgangsmåte som omfatter

(a) omsetning av en forbindelse som har formelen



hvor R_1 , G_1 , G_2 , R_4 , Z , n og X er som definert ovenfor, med et dehydratiseringsmiddel for å omdanne aminokarbonylgruppen til en cyanogruppe, eller

(b) omsetning av en forbindelse som har formelen

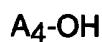


eller et salt derav, med en forbindelse som har formelen



hvor Q er en utgående gruppe og A_1 , A_2 og A_3 er slik at $A_1-NA_2-A_3$ er en forbindelse tilpasset formel 1; eller

(c) omsetning av en forbindelse som har formelen



eller et salt derav, med en forbindelse som har formelen



hvor Q er som definert ovenfor og A_4 og A_5 er slik at A_4-O-A_5 er en forbindelse tilpasset formel 1; eller

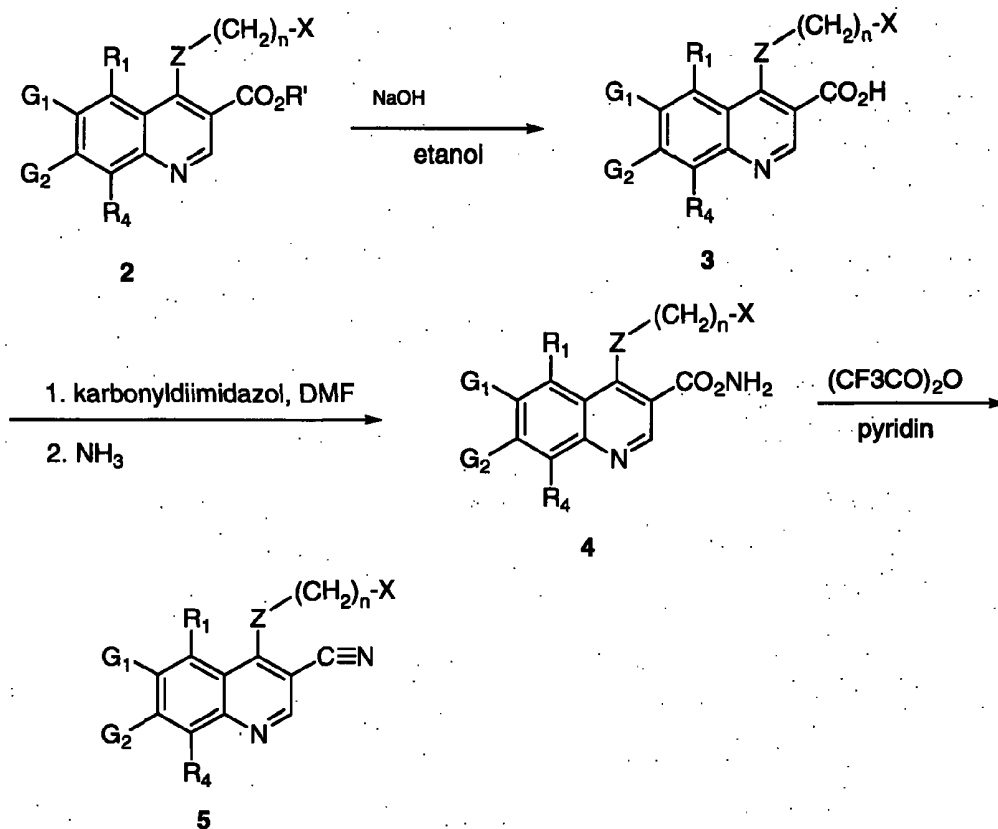
(d) tilsetning av en syre til en forbindelse som har formel 1 slik at et syreaddisjonssalt blir fremstilt.

Fremstilling av forbindelsene og mellomproduktene ifølge foreliggende oppfinnelse omfattet av Formel 5 er beskrevet nedenfor i Skjema 1 hvor Z , X , n , R_1 , G_2 , G_1 og R_4 er som beskrevet ovenfor. I henhold til reaksjonssekvensen beskrevet i Skjema 1 blir en kinolin-3-karboksytsyreester med formel 2 hydrolysert med base, hvilket gir en karboksytsyre med formel 3. Karboksytsyregruppen i 3 blir omdannet til et acylimidazol ved oppvarmning med karbonyldiimidazol i et inert løsningsmiddel så som dimetylformamid (DMF) fulgt av tilsetning av ammoniakk, hvilket gir amidet 4.

Dehydratisering av den amid-funksjonelle gruppe med et dehydratiseringsmiddel så som trifluoreddiksyreanhydrid i pyridin, fosfor-pentoksyd i et inert løsningsmiddel eller lignende, gir 3-cyano-kinolinene **5** ifølge foreliggende oppfinnelse. I de tilfeller hvor hvilket som helst av mellomproduktene har et asymmetrisk karbonatom, kan de anvendes som racematet eller som de individuelle R- eller S-enantiomerer, i hvilket tilfelle forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vil være i henholdsvis racemisk eller R- og S- optisk aktive former. Kinolin-3-karboksytsyreestere med formel **2**, kinolin-3-karboksytsyreer med formel **3** og kinolin-3-karboksytsyre-amider med formel **4** nødvendige for å fremstille forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er enten allerede kjent på området eller kan fremstilles ved prosedyrer kjent på området som angitt detaljert i de følgende referanser:

Sarges, Reinhard; Gallagher, Andrea; Chambers, Timothy J.; Yeh, Li An, *J. Med. Chem.*, **36**, 2828 (1993); Savini, Luisa; Massarelli, Paola; Pellerano, Cesare; Bruni, Giancarlo, *Farmaco*, **48(6)**, 805 (1993); Ife, Robert J.; Brown, Thomas H.; Keeling, David J.; Leach, Colin, *J. Med. Chem.*, **35**, 3413 (1992); Hanifin, J. William; Capuzzi, Rosemary; Cohen, Elliott, *J. Med. Chem.*, **12(5)**, 1096 (1969); Marecki, Paul E.; Bambury, Ronald E., *J. Pharm. Sci.*, **73(8)**, 1141 (1984); Pellerano, C.; Savini, L.; Massarelli, P.; Bruni, G.; Fiaschi, A. I., *Farmaco*, **45(3)**, 269, (1990); Marecki, Paul E.; Bambury, Ronald E., *J. Pharm. Sci.*, **73(8)**, 114 (1984); patentsøknad WO 8908105; US patent 4343804; US patent 3470186.

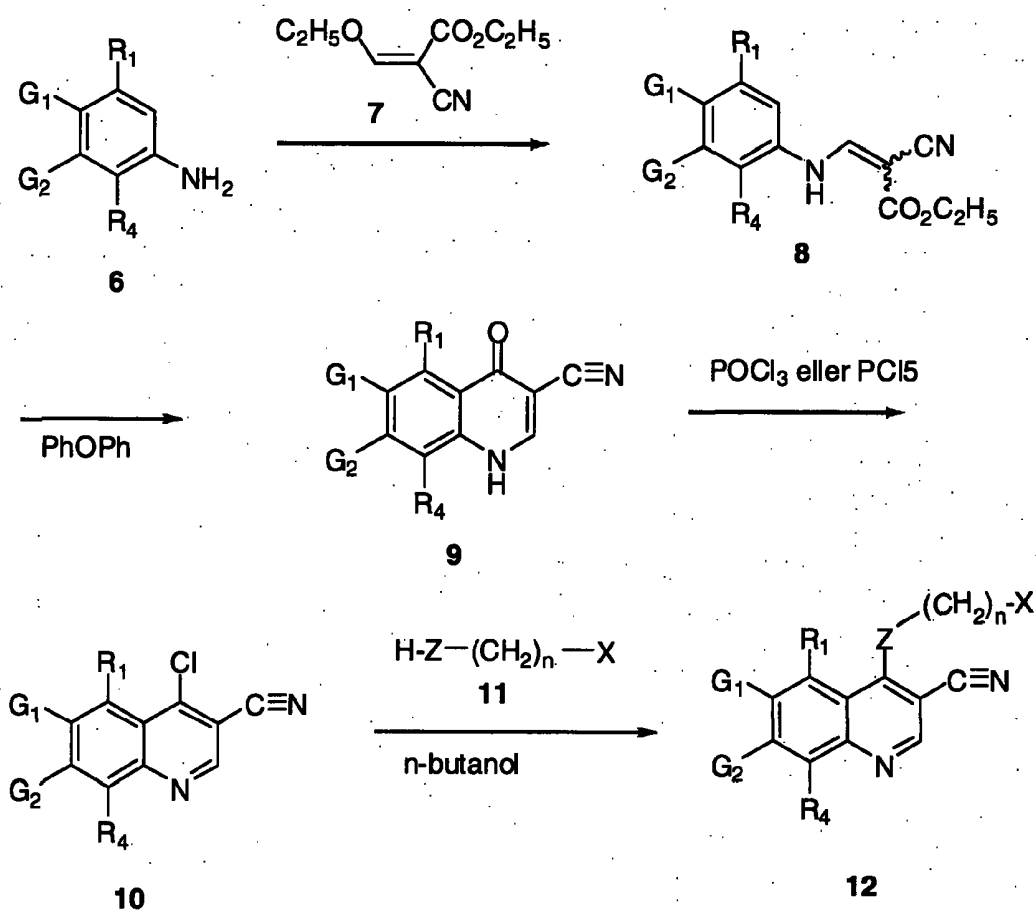
Skjema 1



Fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse omfattet av Formel 12 er beskrevet nedenfor i Skjema 2 hvor X, Z, n, R₁, G₂, G₁ og R₄ er som beskrevet ovenfor. Det substituerte anilin med formel 6 blir oppvarmet med eller uten et løsningsmiddel med reagenset 7, hvilket gir mellomprodukt 8 som en blanding av isomerer. Termolyse av 8 i et høyt kokende løsningsmiddel så som difenyleter ved 200-350°C gir 3-cyano-kinolonene med formel 9; disse mellomprodukter kan også eksistere i 4-hydroksy-kinolin tautomer form. I de tilfeller hvor R₄ er et hydrogenatom, kan mellomproduktene 9 dannes som en blanding av to regioisomerer. Disse isomerer kan separeres ved metoder velkjent på området omfattende, men ikke begrenset til, fraksjonert krystallisering og kromatografiske metoder. De separerte isomerer kan deretter omdannes separat til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Alternativt kan isomerene separeres ved et senere syntesetrinn. Oppvarmning av forbindelser 9 med eller uten løsningsmiddel med et kloreringsmiddel så som fosforoksyklorid eller fosforpentaklorid gir 4-klor-3-cyano-

kinolinene med formel 10. Kondensering av 10 med et nukleofilt amin, anilin, merkaptan, tiofenol, fenol eller alkoholreagens med formel 11 gir 3-cyano-kinolin-mellomproduktene med formel 12; denne kondensering kan akselereres ved oppvarmning av reaksjonsblandingen eller ved anvendelse av basiske katalysatorer så som trialkylaminer, natriumhydrid i et inert løsningsmiddel, natrium- eller kalium-alkoksyder i alkohol-løsningsmidler og lignende. I de tilfeller hvor substituentene kan gi et asymmetrisk karbonatom, kan mellomproduktene anvendes som racematet eller som de individuelle R- eller S-enantiomerer, i hvilket tilfelle forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vil være i henholdsvis racemisk eller R- og S- optisk aktive former. I tilfeller hvor substituentene kan gi mer enn ett asymmetrisk karbonatom, kan diastereomerer være til stede; disse kan separeres ved metoder velkjent på området omfattende, men ikke begrenset til, fraksjonert krystallisering og kromatografiske metoder. I de tilfeller hvor R₁-, G₂-, G₁- og R₄-grupper inneholder primære eller sekundære aminogrupper, må aminogruppene først være i beskyttet form før omsetning med reagens 7. Egnede beskyttelsesgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, tert-butoksykarbonyl- (BOC) og benzyloksykarbonyl- (CBZ) beskyttelsesgrupper. Førstnevnte beskyttelsesgruppe kan fjernes fra sluttproduktene med formel 12 ved behandling med en syre så som trifluoreddiksyre, mens den sistnevnte beskyttelsesgruppe kan fjernes ved katalytisk hydrogenering. I de tilfeller hvor R₁-, G₂-, G₁- og R₄-gruppene inneholder hydroksylgrupper må hydroksylgruppene først være i beskyttet form før omsetning med reagens 7. Egnede beskyttelsesgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, t-butyldimetylsilyl-, tetrahydropyranyl- eller benzyl-beskyttelsesgrupper. De første to beskyttelsesgrupper kan fjernes fra sluttproduktene med formel 12 ved behandling med en syre så som eddiksyre eller saltsyre, mens den sistnevnte beskyttelsesgruppe kan fjernes ved katalytisk hydrogenering.

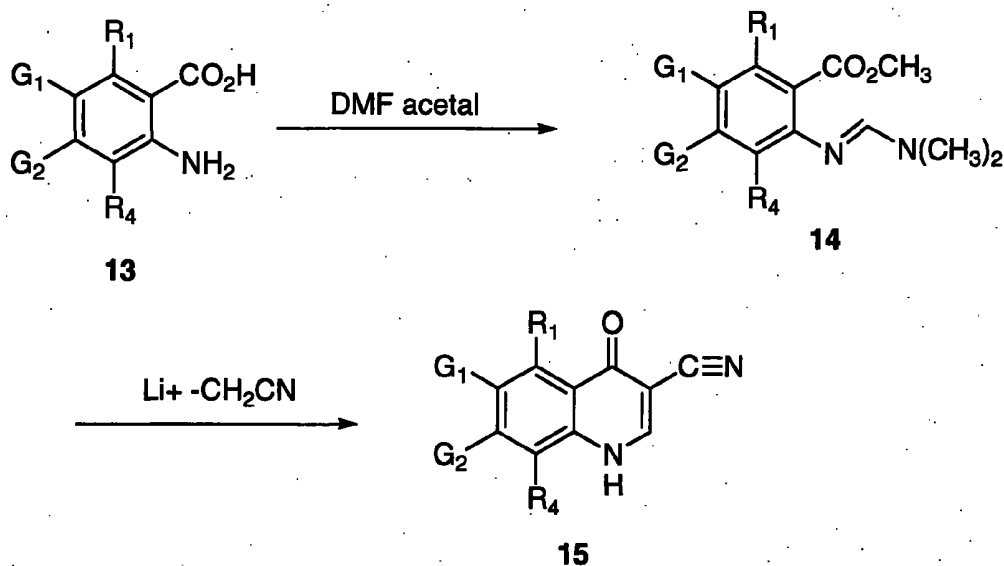
Skjema 2



Fremstilling av mellomprodukt 15 (identisk med mellomprodukt 9 i Skjema 2) kan også fremstilles som beskrevet nedenfor i Skjema 3. Oppvarmning av substituert anilin med formel 13 med dimetylformamid- dimetylacetal med eller uten et løsningsmiddel gir mellomprodukter med Formel 14. Omsetning av 14 med litium-anionet av acetonitril fremstilt ved anvendelse av en base så som n -butyllitium eller lignende i et inert løsningsmiddel gir 3-cyano-kinoloner, 15 eller 3-cyano-4-hydroksy-kinolin tautomerer derav som kan omdannes til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. I de tilfeller hvor R_1 -, G_2 -, G_1 - og R_4 -grupper inneholder primære eller sekundære aminogrupper, må aminogruppene først være i beskyttet form. Egnede beskyttelsesgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, tert-butoksykarbonyl- (BOC) og benzyloksykarbonyl- (CBZ) beskyttelsesgrupper. Førstnevnte beskyttelsesgruppe

kan fjernes fra sluttproduktene med formel 15 ved behandling med en syre så som trifluoreddiksyre mens den sistnevnte beskyttelsesgruppe kan fjernes ved katalytisk hydrogenering. I de tilfeller hvor R_1 -, G_2 -, G_1 - og R_4 -gruppene inneholder hydroksylgrupper, må hydroksylgruppene først være i beskyttet form. Egnede beskyttelsesgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, t-butyldimetylsilyl-, tetrahydropyranyl- eller benzyl-beskyttelsesgrupper. De første to beskyttelsesgrupper kan fjernes fra sluttproduktene med formel 15 ved behandling med en syre så som eddiksyre eller saltsyre, mens den sistnevnte beskyttelsesgruppe kan fjernes ved katalytisk hydrogenering.

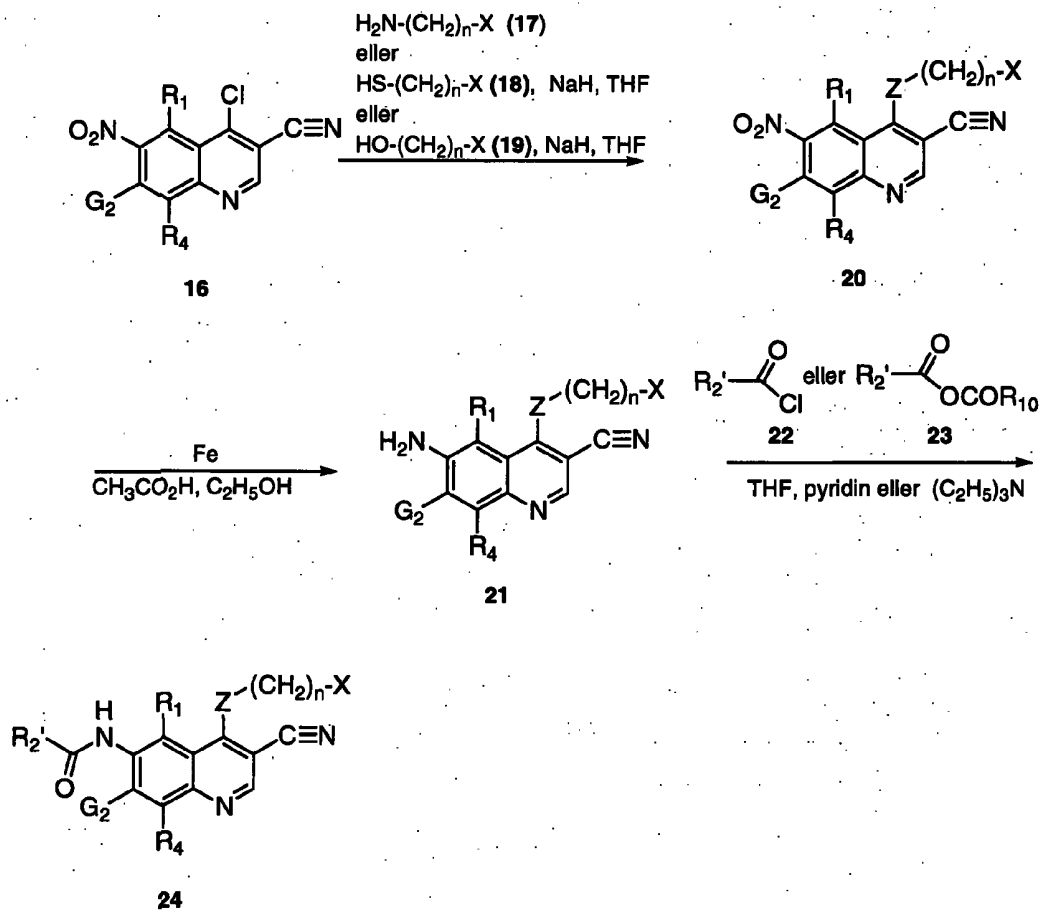
Skjema 3



Fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse omfattet av Formel 24 er beskrevet nedenfor i Skjema 4 hvor R_1 , G_2 , R_4 , Z , n og X er definert. R_{10} er alkyl med 1-6 karbonatomer (fortrinnsvis isobutyl). R_2' er en rest valgt fra gruppen bestående av:

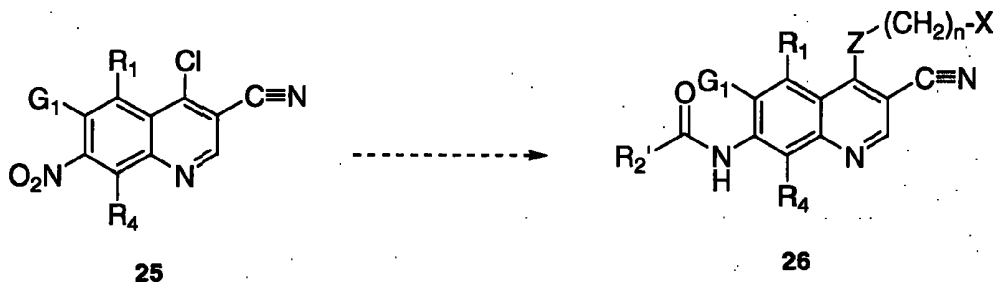
som natriumhydrosulfitt i et tofase system bestående av tetrahydrofuran og vann i nærvær av en liten mengde av faseoverføringskatalysator eller ved anvendelse av jern i protiske løsningsmidler inneholdende eddiksyre eller ammoniumklorid under tilbakeløp. Acylering av **21** med enten et syreklorid med formel **22** eller et blandet anhydrid med formel **23** (som blir fremstilt fra den tilsvarende karboksylsyre) i et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran (THF) i nærvær av en organisk base så som pyridin, trietylamin, diisopropyletylamin eller N-metylmorfolin, gir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med formel **24**. I de tilfeller hvor **22** eller **23** har et asymmetrisk karbonatom, kan de anvendes som racematet eller som de individuelle R- eller S-enantiomerer, i hvilket tilfelle forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vil være i henholdsvis racemisk eller R- og S- optisk aktive former. I de tilfeller hvor R₂' inneholder primære eller sekundære aminogrupper, må aminogruppene først være beskyttet før anhydrid- eller syreklorid-dannelse. Egnede beskyttelsesgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, tert-butoksykarbonyl- (BOC) og benzyloksykarbonyl- (CBZ) beskyttelsesgrupper. Førstnevnte beskyttelsesgruppe kan fjernes fra sluttproduktene med formel **24** ved behandling med en syre så som trifluoreddiksyre mens den sistnevnte beskyttelsesgruppe kan fjernes ved katalytisk hydrogenering. I de tilfeller hvor R₂' inneholder hydroksylgrupper, må hydroksylgruppene først være beskyttet før anhydrid- eller syreklorid- dannelse. Egnede beskyttelsesgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, t-butyldimetylsilyl-, tetrahydropyranyl- eller benzyl-beskyttelsesgrupper. De første to beskyttelsesgrupper kan fjernes fra sluttproduktene med formel **24** ved behandling med en syre så som eddiksyre eller saltsyre, mens den sistnevnte beskyttelsesgruppen kan fjernes ved katalytisk hydrogenering. I de tilfeller hvor X i mellomproduktene **17**, **18** eller **19**, inneholder primære eller sekundære aminogrupper eller hydroksylgrupper, kan det være nødvendig å beskytte disse grupper før omsetningen med **16**. Samme amin- eller alkohol- beskyttelsesgrupper som beskrevet ovenfor kan anvendes og de kan fjernes fra produktene **24** som tidligere beskrevet.

Skjema 4



Ved anvendelse av metoder lignende den beskrevet ovenfor i Skjema 4, kan mellomproduktene **25** omdannes til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, **26**.

5

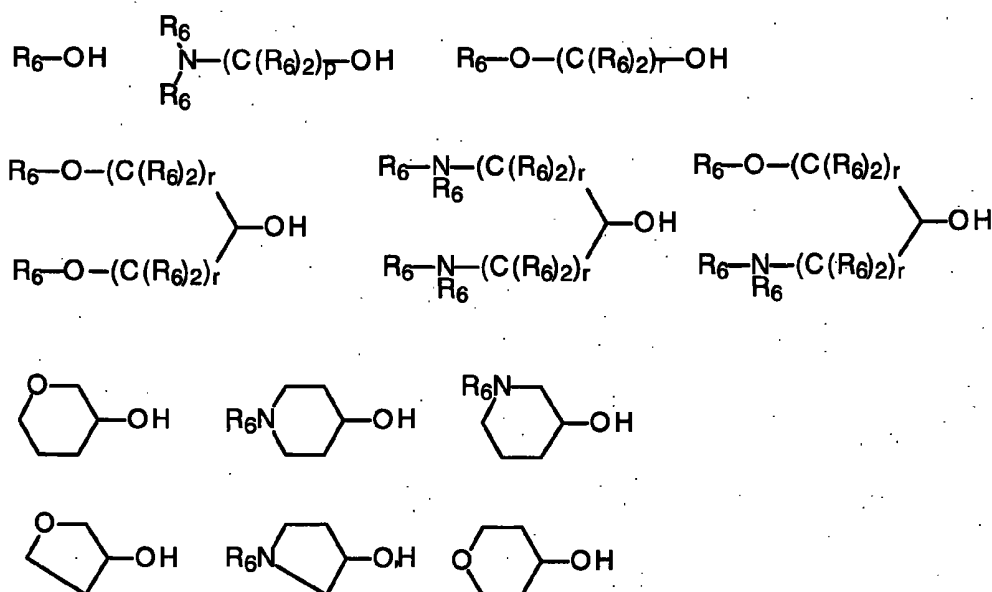


For å fremstille forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er visse aminer nødvendige. Noen representative aminer er vist nedenfor i Liste A hvor R₆, p og r er som definert ovenfor. Disse aminer er tilgjengelige kommersielt, er kjent fra kjemisk

litteratur eller kan fremstilles ved enkle prosedyrer som er velkjent på området. I noen tilfeller kan disse aminer ha asymmetriske karbonatomer; de kan anvendes som racematet eller de kan spaltes og anvendes som de individuelle R- eller S-enantiomerer, i hvilket tilfelle forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vil være i henholdsvis racemisk eller optisk aktive former. Gjennom hele denne søknaden i Skjemaene vist nedenfor, vil disse aminer og andre lignende aminer være representert ved den generiske struktur med formelen: $(R')_2NH$, hvor denne formel kan representere et primært eller sekundært amin.

være i henholdsvis racemisk eller optisk aktive former. Gjennom hele denne søknad i Skjemaene vist nedenfor, vil disse alkoholer og andre lignende alkoholer være representert ved den generiske struktur med formelen: $R'OH$

Liste B



5

For å fremstille noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er visse blandede anhydrider med formler **31**, **34** og **38** nødvendige; disse blir fremstilt som beskrevet nedenfor i Skjema 5-6 hvor R_6 , R_{10} , X , Z , n og s er som definert ovenfor.

- 10 J' er et halogenatom klor, brom eller jod eller en tosylat- (p-toluensulfonat) eller mesylat- (metansulfonat) gruppe. Reaksjonen av **27** med et amin i Liste A blir fullført ved oppvarming i et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran eller N,N-dimetylformamid eller ved anvendelse av kalium- eller cesiumkarbonat i aceton.
- Temperaturen og varigheten av oppvarmingen vil avhenge av reaktiviteten til **27**;
- 15 lenger reaksjonstider og høyere temperaturer kan være nødvendig når s er større enn 1. Behandling av **28** med et alkylitium-reagens fulgt av avslutning med en atmosfære av tørr karbondioksyd gir karboksylsyrene med formel **29**. Disse kan omdannes til blandede anhydrider med formel **31** ved anvendelse av et reagens så som isobutylklorformiat i et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran i nærvær av
- 20 en base så som N-metylmorfolin. Disse anhydrider kan deretter anvendes for å

fremstille forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse som beskrevet ovenfor i

Skjema 4. Omsetningen av **27** med en alkohol fra Liste **B** blir fullført ved anvendelse av natriumhydrid eller annen ikke-nukleofil base så som kalium- eller cesium-

karbonat i et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, aceton eller N,N-

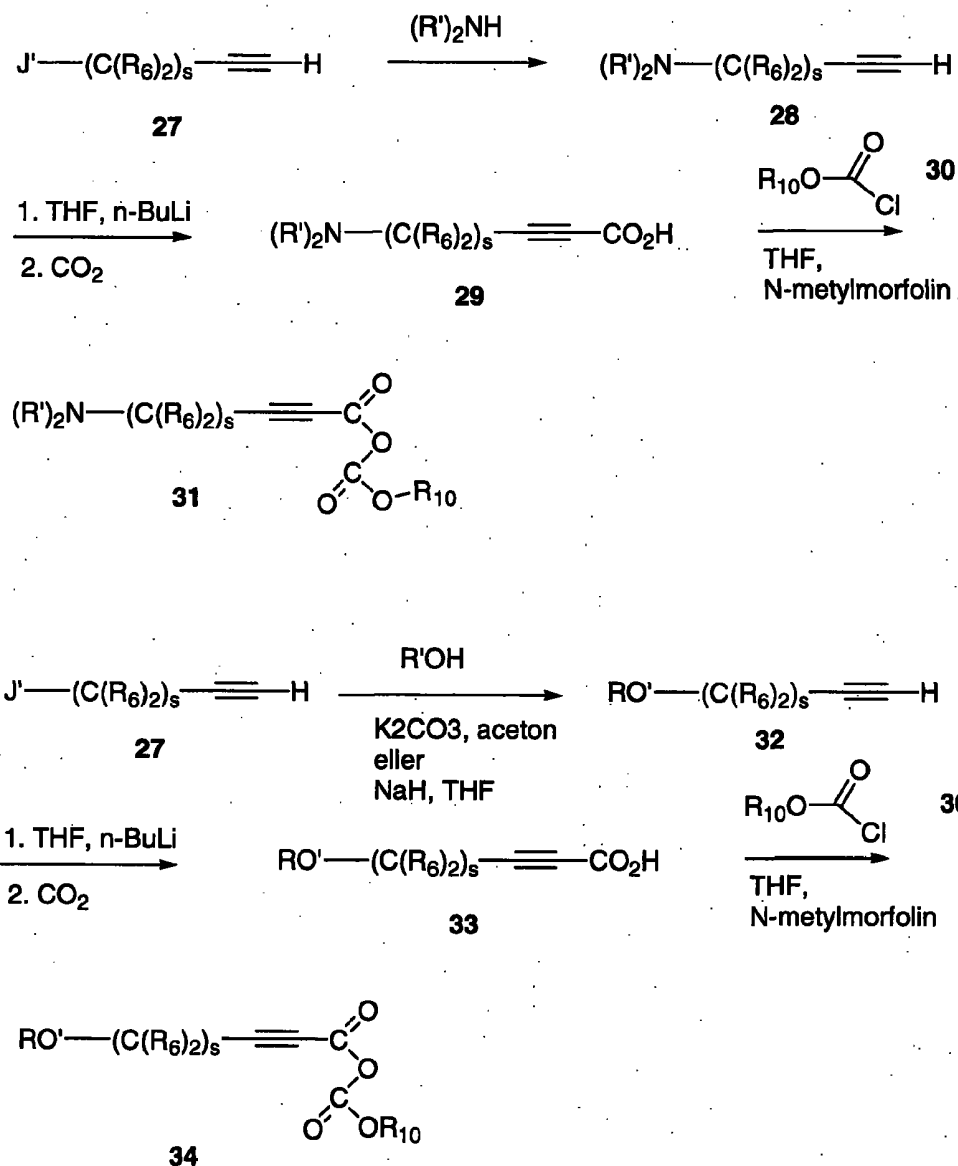
5 dimetylformamid. I noen tilfeller kan alkoholen i Liste **B** også være løsningsmidlet for reaksjonen. Behandling av **32** med et alkylitium-reagens fulgt av avslutning med en atmosfære av tørr karbondioksyd gir karboksylsyrene med formel **33**. Disse kan

omdannes til blandede anhydrider med Formel **34** ved anvendelse av et reagens så som isobutylklorformiat i et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran i nærvær av

10 en base så som N-metylmorfolin. Disse anhydrider kan deretter anvendes for å fremstille forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse som beskrevet ovenfor i

Skjema 4.

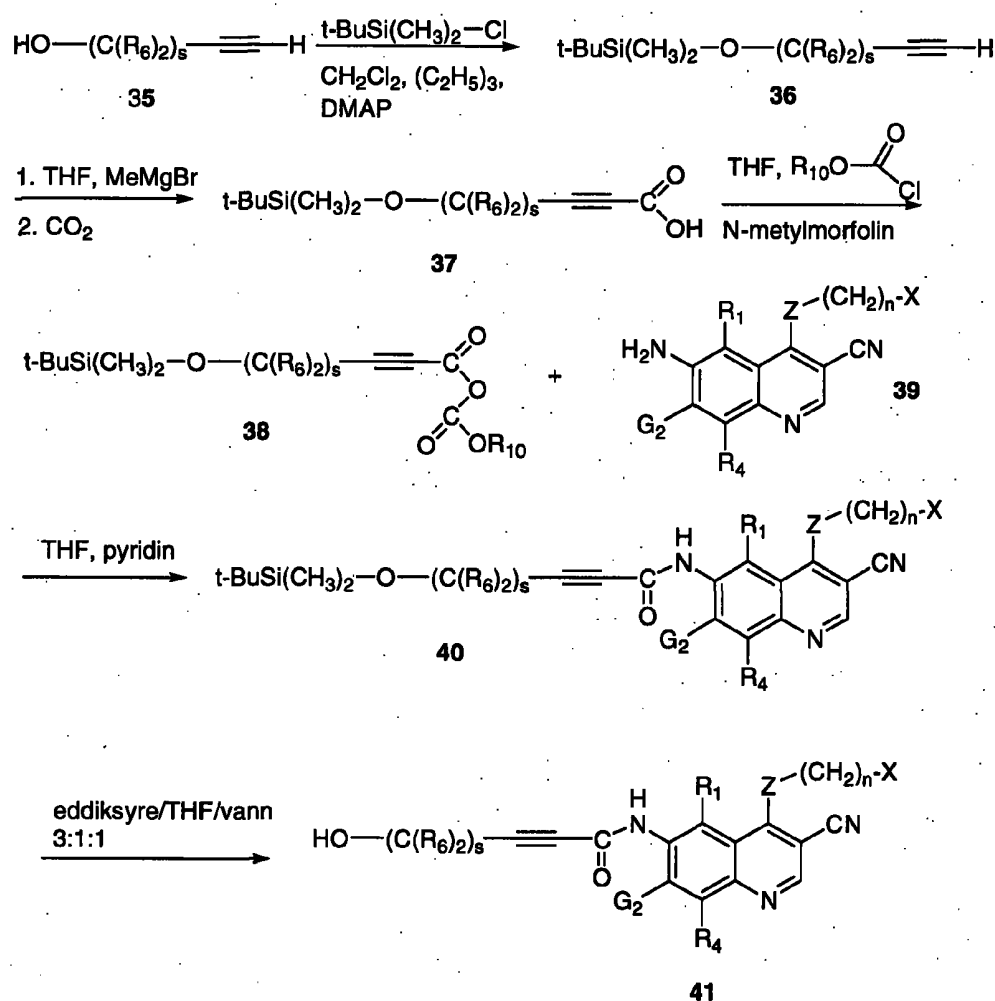
Skjema 5



Som beskrevet i Skjema 6 nedenfor hvor R₁, G₂, R₄, R₆, R₁₀, X, Z, n og s er som defineret ovenfor, kan alkoholer **35** beskyttes med en t-butyl-dimetylsilylbeskyttelsesgruppe ved omsetning med det respektive silylchlorid i metylenklorid i nærvær av triethylamin og 4-N,N-dimethylaminopyridin (DMAP). De resulterende beskyttede alkoholer, **36**, blir omdannet til acetyleniske Grignard-reagenser som så blir holdt under en atmosfære av tørr karbondioksyd, hvilket gir karboksylsyrene **37**. Som beskrevet ovenfor blir disse omdannet til de blandede anhydridene **38** som ved

omsetning med 6-amino-3-cyanokinolin **39** gir **40**. I det endelige trinn av sekvensen blir silyl-beskyttelsesgruppen fjernet ved behandling med syre i en protisk løsningsmiddelblanding, hvilket gir forbindelsene representert ved Formel **41**.

Skjema 6

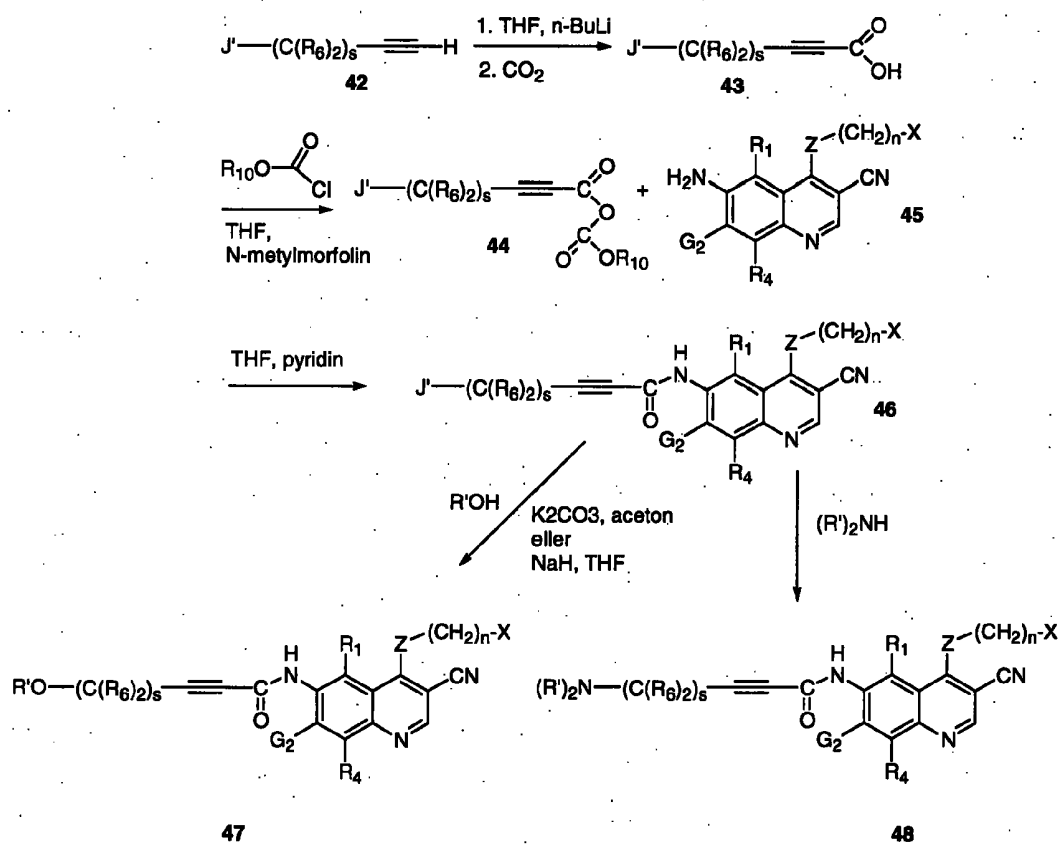


Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse blir også fremstilt som vist nedenfor i Skjema 7 hvor R_1 , G_2 , R_4 , R_6 , R_{10} , X , Z , n og s er som definert ovenfor. J' er et halogenatom klor, brom eller jod eller er en tosylat- eller mesylat-gruppe.

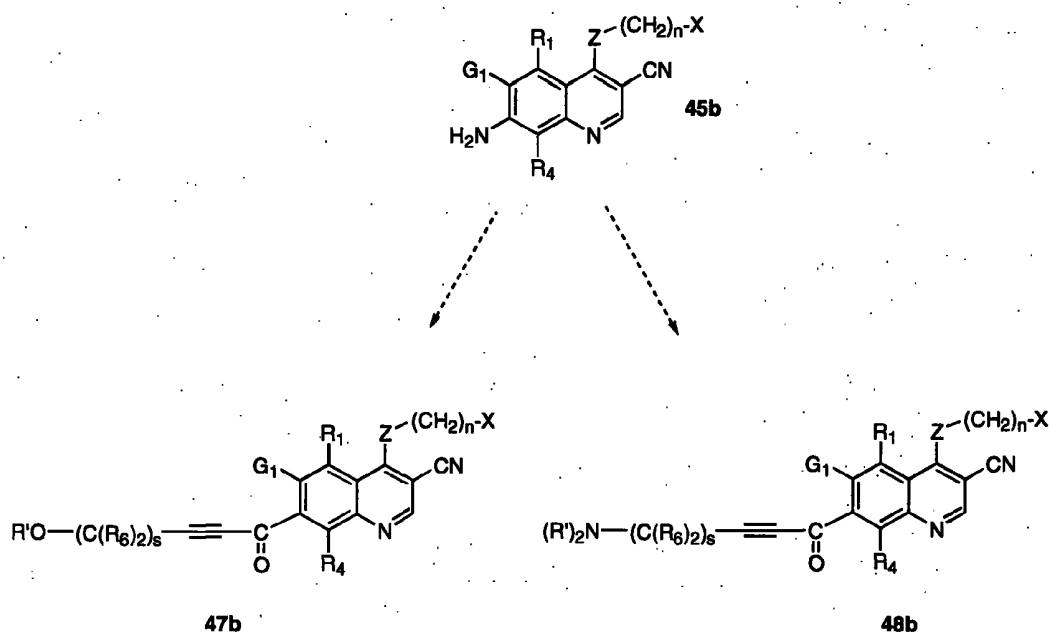
Behandling av **42** med et alkylitium-reagens ved lav temperatur fulgt av avslutning med en atmosfære av tørr karbondioksyd gir karboksylsyrene med formel **43**. Disse kan omdannes til blandede anhydrider med formel **44** ved anvendelse av et reagens

så som isobutylklorformiat i et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran i nærvær av en base så som N-metylmorfolin. Disse anhydrider kan deretter anvendes for å fremstille forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse som ved omsetning med 6-amino-3-cyanokinolinene **45** beskrevet ovenfor i Skjemaene. Omsetning av **46** med en alkohol fra Liste **B** blir fullført ved anvendelse av natriumhydrid eller annen ikke-nukleofil base i et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran eller N,N-dimetylformamid, hvilket gir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved **47**. I noen tilfeller kan alkoholen fra Liste **B** også være løsningsmidlet for reaksjonen. Omsetningen av **46** med et amin fra Liste **A** som gir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved **48**, blir fullført ved oppvarmning i et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran eller N,N-dimetylformamid eller ved anvendelse av kalium- eller cesiumkarbonat i aceton. Temperaturen og varigheten av oppvarmningen vil avhenge av reaktiviteten til **46**; lenger reaksjonstider og høyere temperaturer kan være nødvendig når s er større enn 1.

SKJEMA 7

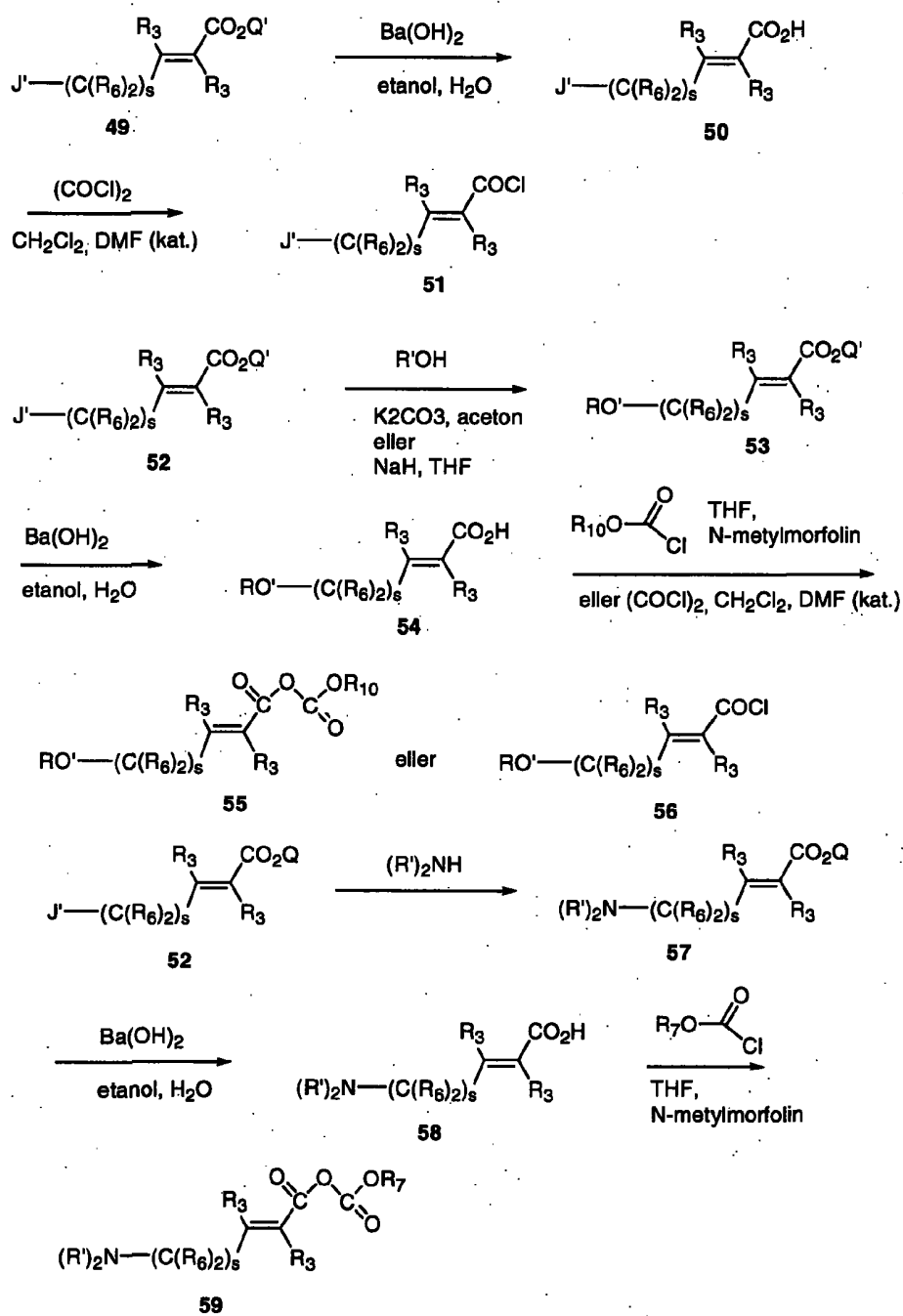


Ved anvendelse av metoder lignende den oppsummert ovenfor, kan **45b** omdannes til **47b** eller **48b**.

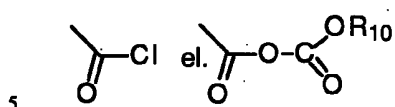


Andre karboksylsyreklorider og -anhydrider som er nødvendige for å fremstille noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse blir fremstilt som vist nedenfor i Skjema 8 hvor R_6 , R_3 , R_{10} , X , Z , J' , n og s er som definert ovenfor. Q' er en alkylgruppe med 1-6 karbonatomer. Estrene **49**, **53** eller **57** kan hydrolyseres med en base så som bariumhydroksyd, hvilket gir de respektive karboksylsyrer **50**, **54** eller **58**. Disse syrer kan omdannes til de respektive karboksylsyreklorider **51** eller **56** ved anvendelse av oksalyklorid og katalytisk N,N -dimetylformamid i et inert løsningsmiddel eller respektive blendede anhydrider **55** eller **59** ved anvendelse av isobutylklorformiat og en organisk base så som N -metylmorfolin. Den utgående gruppe i forbindelser representert ved Formel **52** kan fortrenses med aminene fra Liste A eller alkoholene fra Liste B ved anvendelse av prosedyrer tidligere beskrevet for å gi henholdsvis mellomproduktene **57** og **53**. Disse karboksylsyreklorider **51** og **56** og disse anhydrider **55** og **59** kan anvendes for å fremstille noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ved anvendelse av metodene beskrevet her ovenfor i Skjemaene.

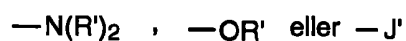
SKJEMA 8



Ved anvendelse av metodene identiske med de beskrevet ovenfor i Skjema 8, er det mulig å fremstille de analoge karboksylsyreklorider og -anhydrider gitt nedenfor i Liste C hvor R₆, R₃, p og s er som tidligere definert. G er resten:



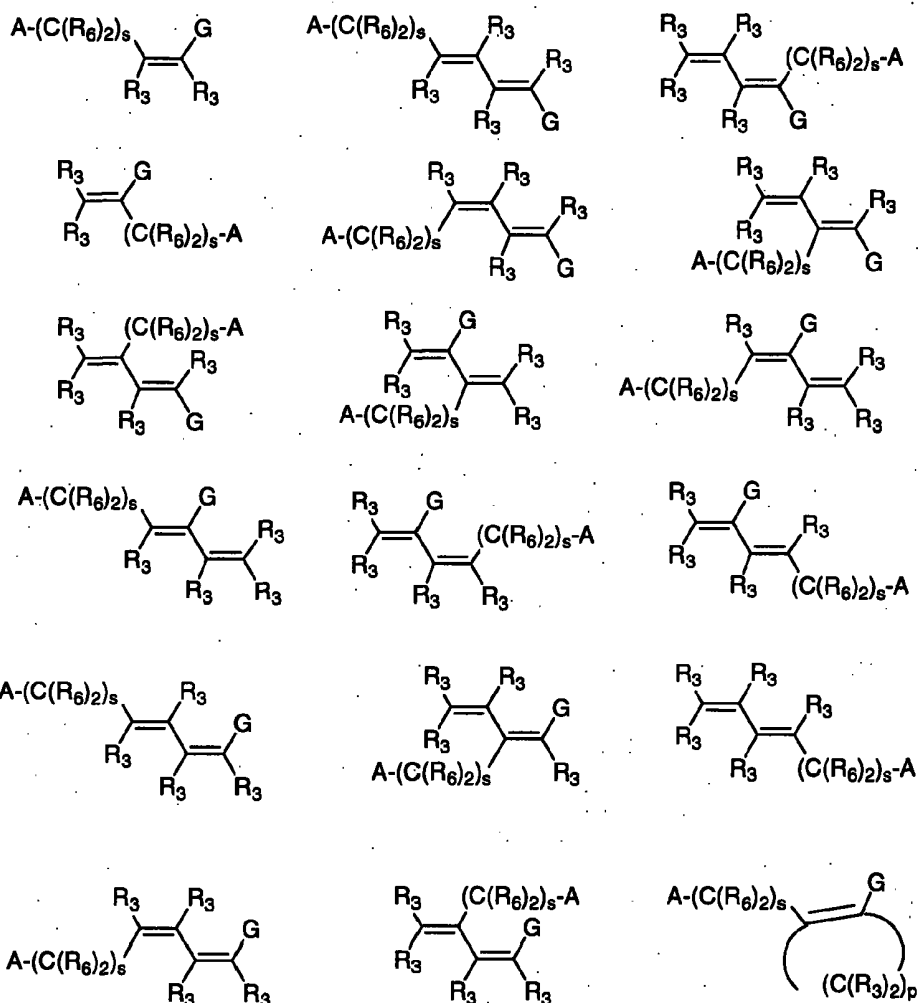
og A er resten:



hvor $-\text{N}(\text{R}')_2$ er avledet fra aminene i Liste A, $-\text{OR}'$ er avledet fra alkoholene i List B og J' er en utgående gruppe som definert tidligere. Ved anvendelse av disse karboksylsyreklorider og -anhydrider, ved å følge metodene oppsummert i Skjemaene ovenfor og ved å følge detaljene beskrevet i eksemplene gitt nedenfor, kan mange av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles.

15

LISTE C

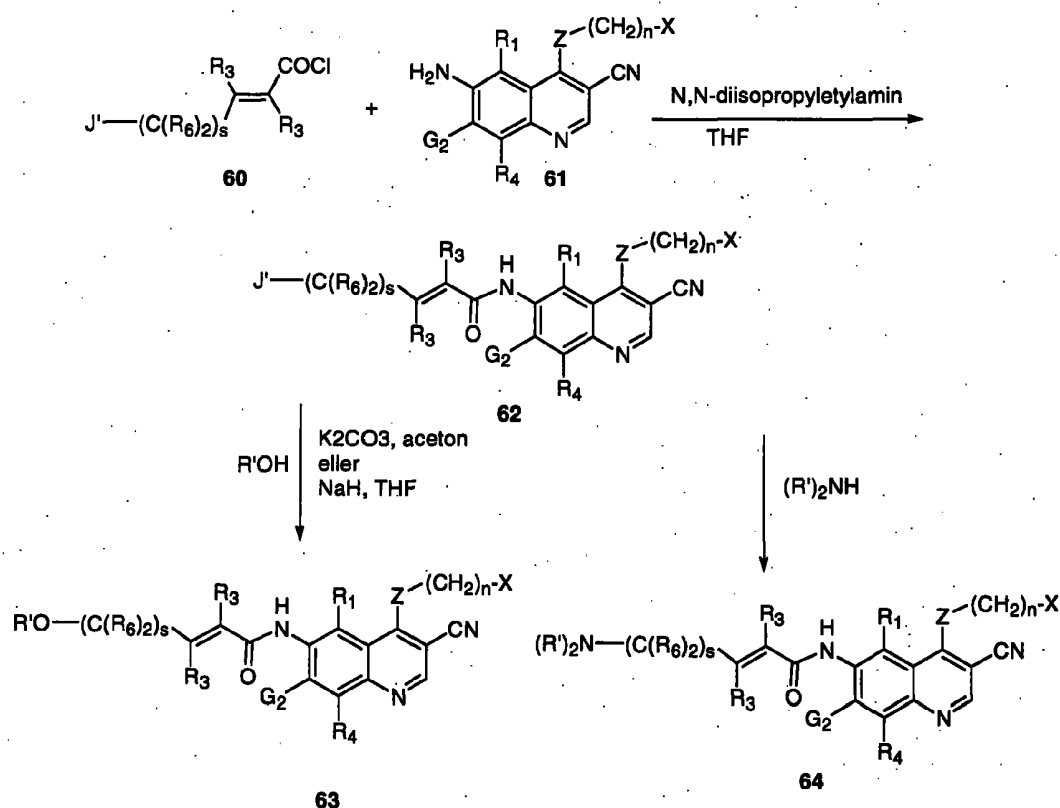


Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved Formler **62-63** kan fremstilles som vist i Skjema 9 hvor R₁, G₂, R₄, R₆, R₃, R₁₀, X, Z, J', n og s er som definert ovenfor. Omsetning av karboksylsyreklorider **60** og 6-amino-3-cyanokinoliner **61** ved anvendelse av en organisk base i et inert løsningsmiddel gir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved Formel **62**. Omsetningen av **62** med en alkohol fra Liste B blir fullført ved anvendelse av natriumhydrid eller annen ikke-nukleofil base så som kalium- eller cesiumkarbonat i et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, aceton eller N,N-dimetylformamid, hvilket gir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved **63**. I noen

tilfeller kan alkoholen fra Liste **B** også være løsningsmidlet for reaksjonen.

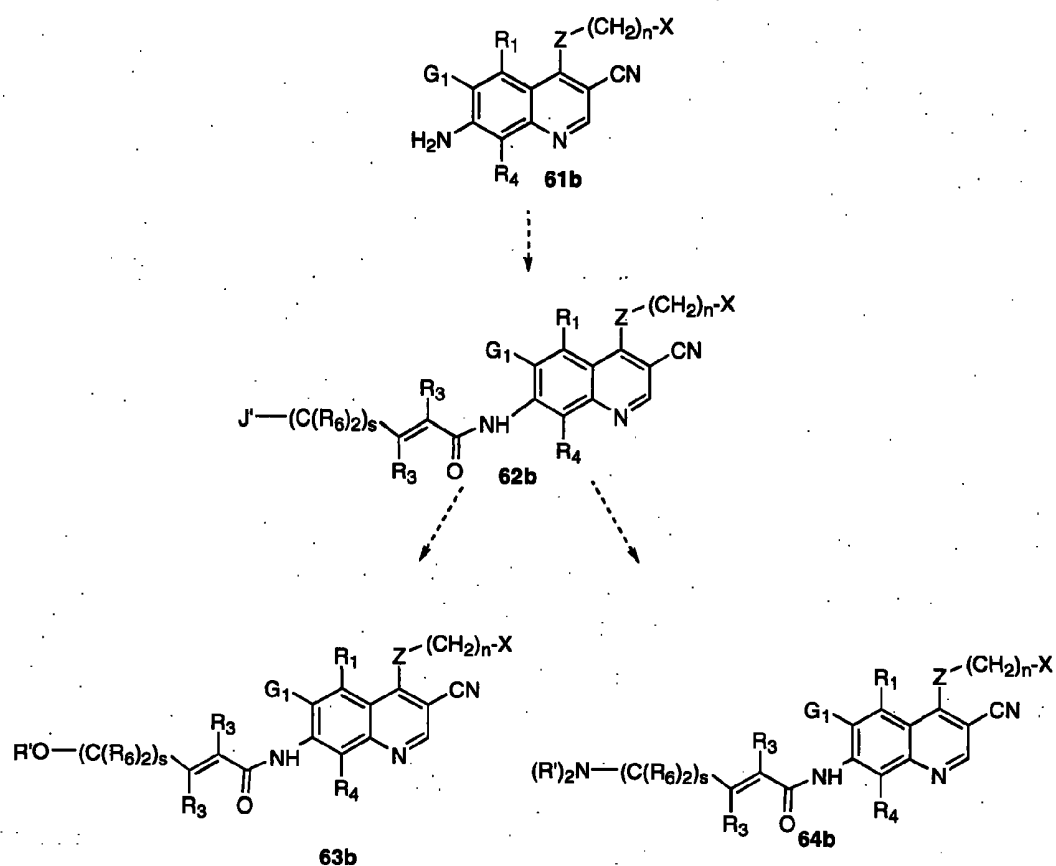
Omsetningen av **62** med et amin fra Liste **A**, som gir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved **64**, blir fullført ved oppvarmning i et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran eller N,N-dimetylformamid. Temperaturen og varigheten av oppvarmningen vil avhenge av reaktiviteten til **62**; lenger reaksjonstider og høyere temperaturer kan være nødvendig når s er større enn 1. I tillegg kan, ved anvendelse av denne metoden, karboksylsyreklorider og blandede anhydrider listet opp i Liste **C** anvendes for å fremstille de analoge forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse.

SKJEMA 9

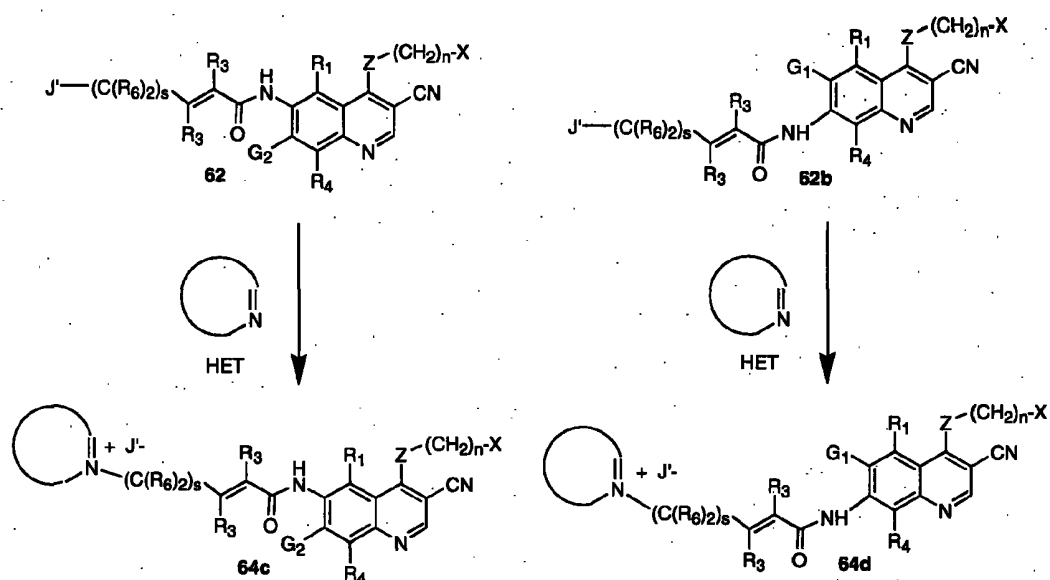


Ved anvendelse av metodene oppsummert ovenfor, kan **61b** omdannes til **63b** og **64b** via mellomproduktet **62b**.

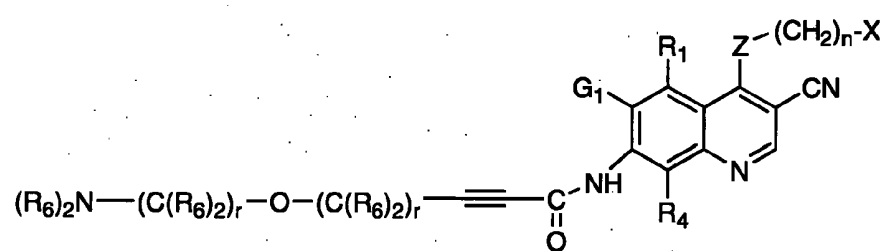
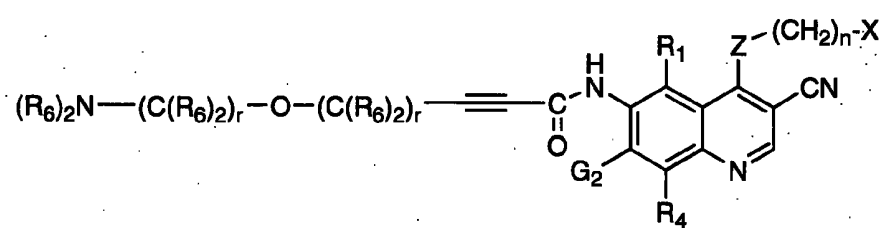
33



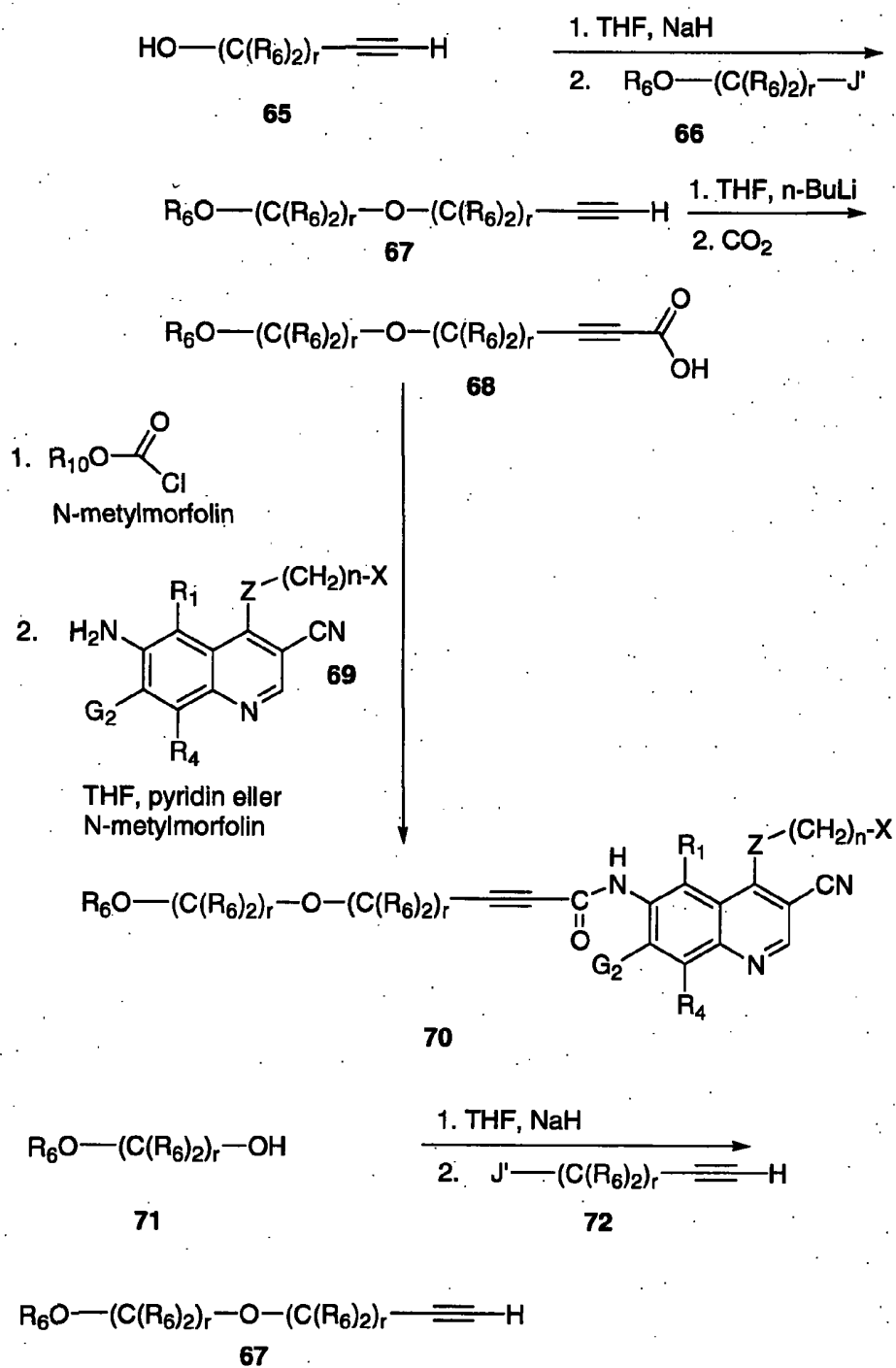
Omsetningen av **62** eller **62b** med en nitrogen-inneholdende heterocyklisk gruppe HET som også inneholder en umettet karbon-nitrogen-binding blir utført ved tilbaketilførsbehandling i et inert løsningsmiddel og gir henholdsvis forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse **64c** og **64d** hvor forbindelsen bærer en positiv ladning. Motanionet J'- kan være erstattet med hvilket som helst annet farmasøytisk akseptabelt anion ved anvendelse av den passende ionebytterharpiks.



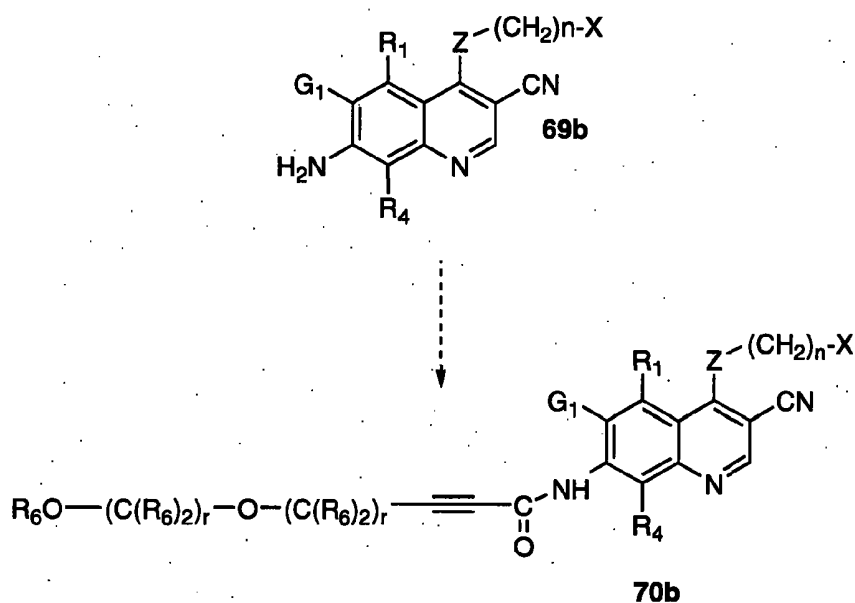
Noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles som angitt nedenfor i Skjema 10 hvor R_1 , G_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_{10} , X , Z , J' , n og r er som definert ovenfor. De acetyleniske alkoholer **65** kan kobles til halogenidene, mesylatene eller tosylatene **66** ved anvendelse av en base så som natriumhydrid i et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran. Det resulterende acetylen, **67**, blir deretter behandlet med et alkylitium-reagens ved lav temperatur. Opprettholdelse av reaksjonen under en atmosfære av karbondioksyd gir deretter karboksylsyrene **68**. Disse blir så omsatt med 6-amino-3-cyanokinolinene, **69**, via de blandede anhydridene, hvilket gir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved Formel 70. Alternativt kan mellomproduktene **67** fremstilles ved å starte med en alkohol **71** ved først å behandle den med en base så som natriumhydrid i et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran og deretter tilsette et acetylen **72** som har en passende utgående gruppe. På lignende måte kan aminoalkoholene representert ved formelen: $(R_6)_2N-(C(R_6)_2)_r-OH$ ved omsetning med **72**, og anvendelse av kjemien ifølge Skjema 10, omdannes til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved formlene:



SKJEMA 10



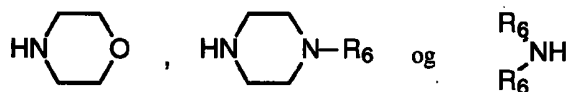
Ved anvendelse av lignende metoder som beskrevet ovenfor, kan **69b** omdannes til forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved **70b**.



5

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved Formel **76** og **77** blir fremstilt som vist nedenfor i Skjema 11 hvor R_1 , R_3 , R_4 , R_6 og n er som definert ovenfor og aminene $\text{HN}(\text{R}'')_2$ er valgt fra gruppen:

10



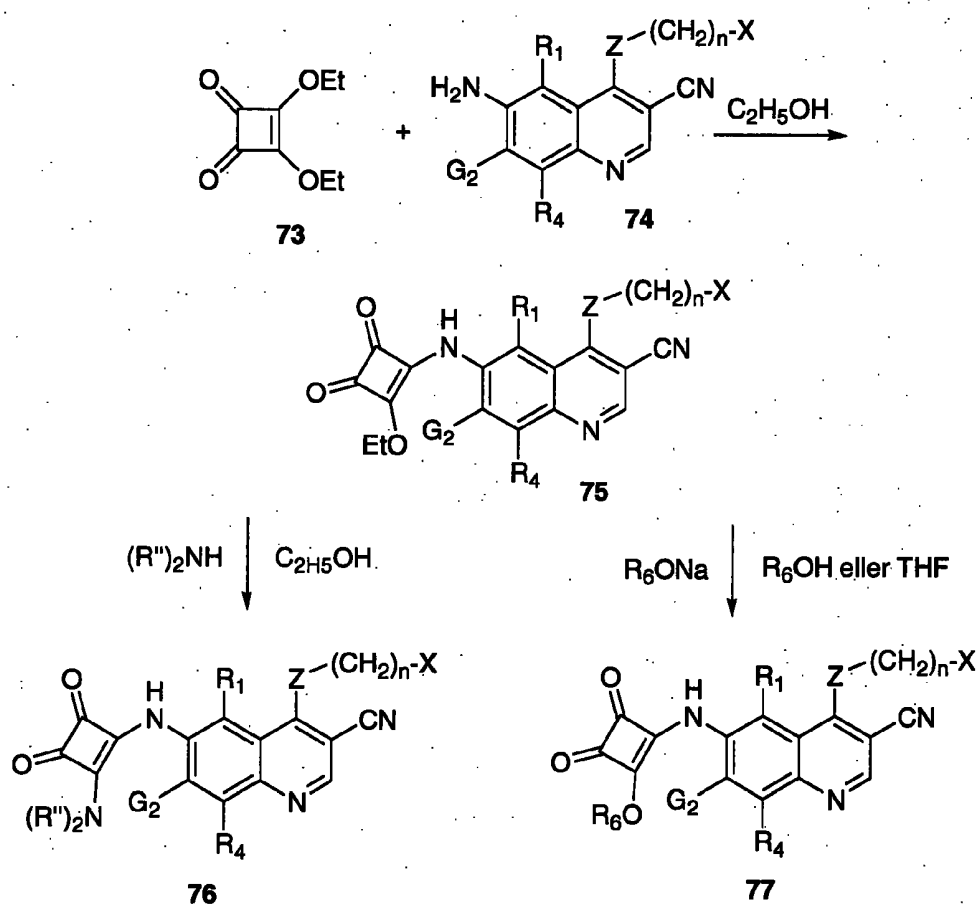
Tilbakeførsbehandling av **73** og **74** i et løsningsmiddel så som etanol gir mellomproduktet **75** som kan reagere med et amin i etanol under tilbakeførs, hvilket gir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved Formel **76**.

15

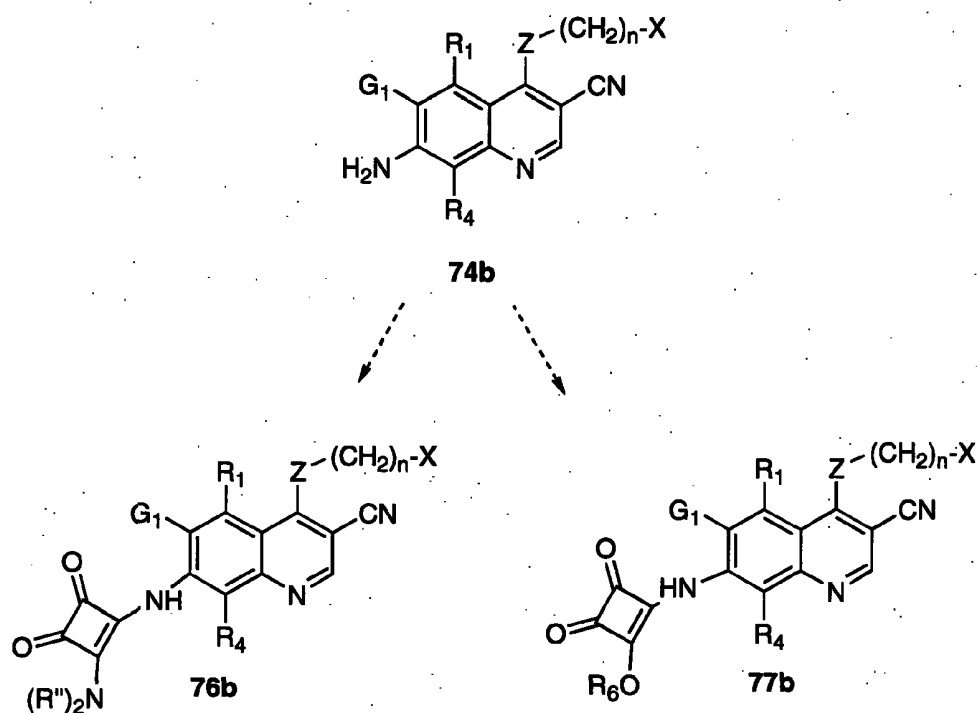
Behandling av **75** med et overskudd av et natriumalkoksyd i et inert løsningsmiddel eller et løsningsmiddel fra hvilket alkoksydet er avledet, gir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med formel **77**.

20

SKJEMA 11



På en måte lignende den beskrevet ovenfor kan **74b** omdannes til **76b** eller **77b**.

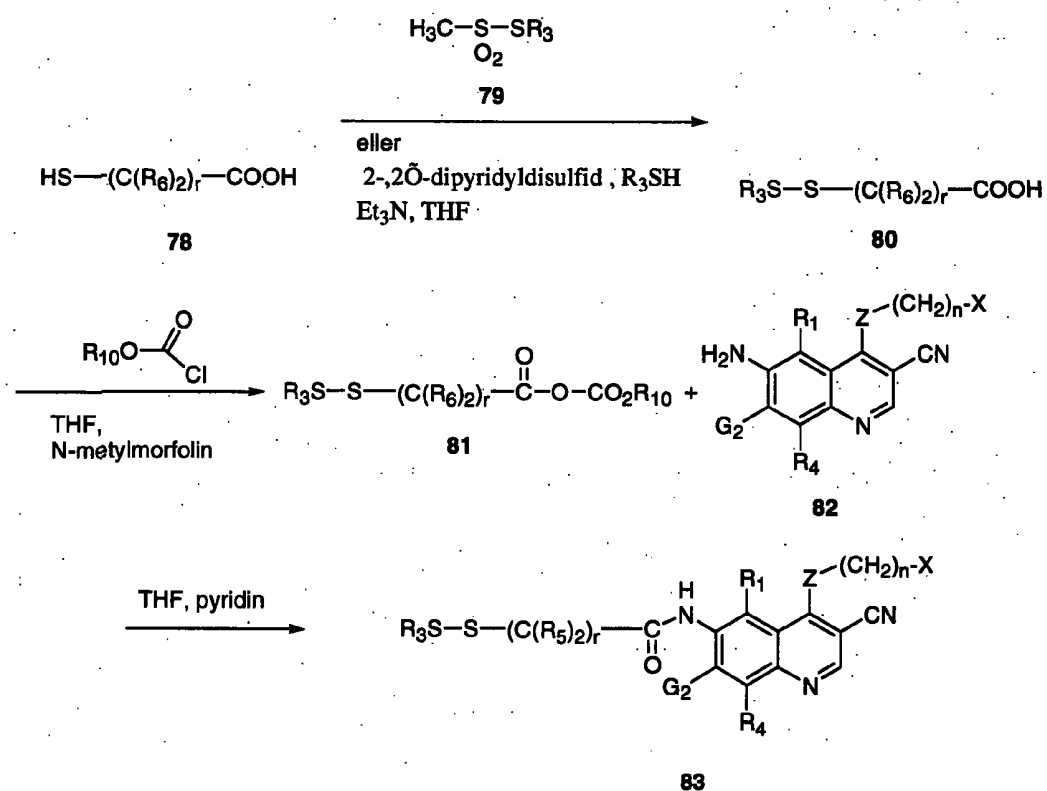


5

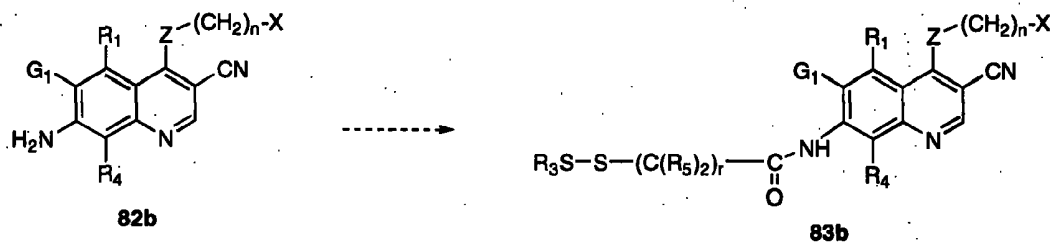
Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved Formel **83** kan fremstilles som vist i Skjema **12** hvor R₁, G₂, R₄, R₆, R₃, R₁₀, X, Z, n og r er som definert ovenfor. Omsetningen av merkaptokarboksylysyrer **78** med reagensene **79** gir forbindelsene representert ved Formel **80**. Alternativt kan **80** fremstilles fra merkaptanet R₃SH ved anvendelse av merkaptosyren **78**, trietylamin og 2,2'-dipyridyl-disulfid. Blandet anhydrid-dannelse som gir **81** fulgt av kondensering med 6-amino-3-cyanokinoliner **82** gir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

10

SKJEMA 12



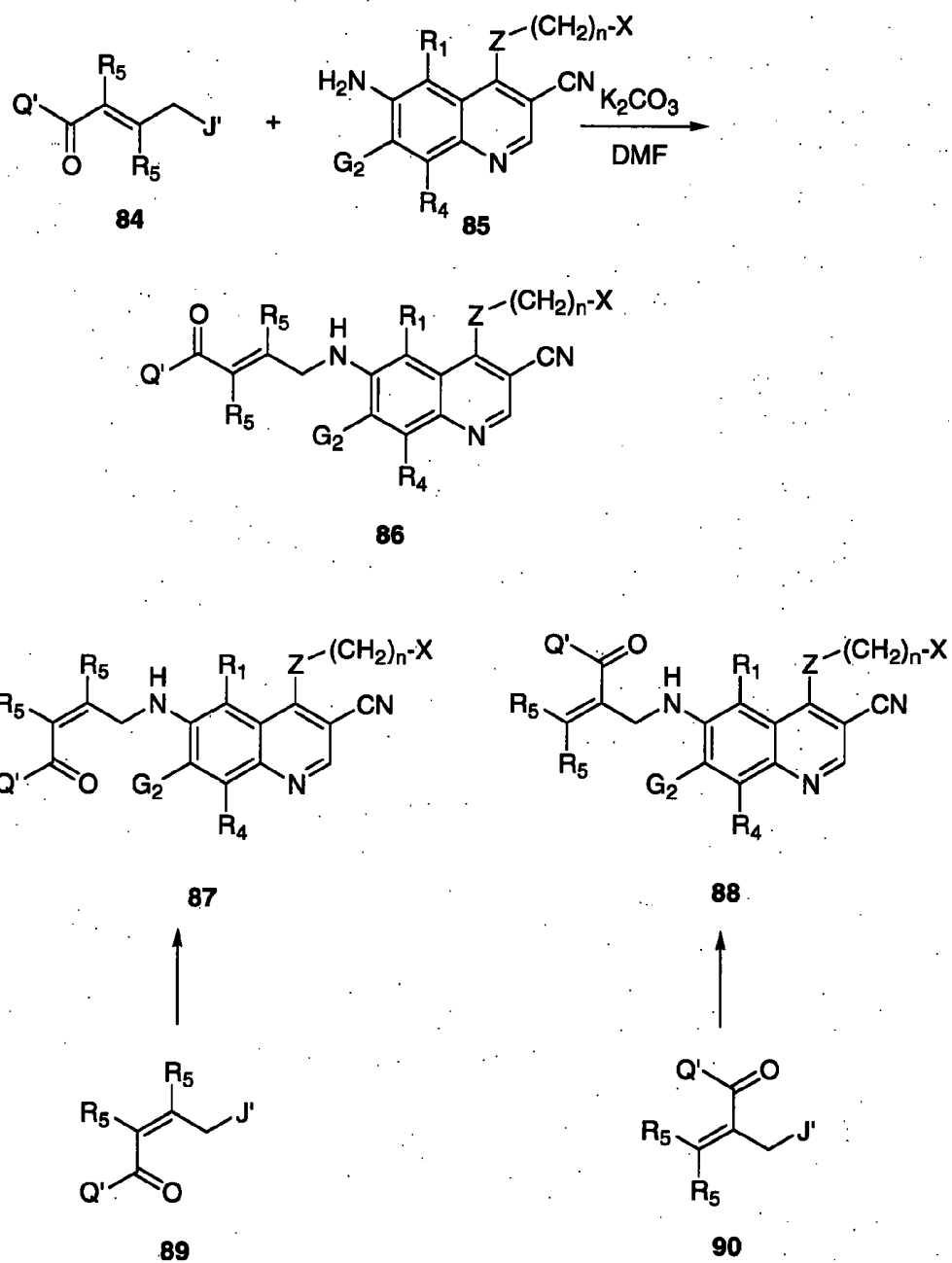
5 Ved anvendelse av lignende metoder som beskrevet ovenfor kan **82b** omdannes til **83b**.



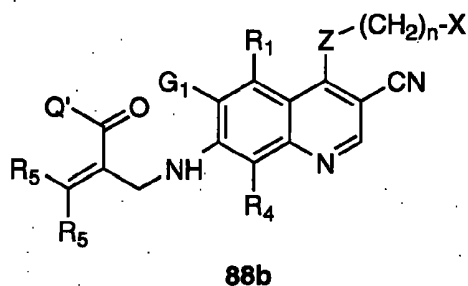
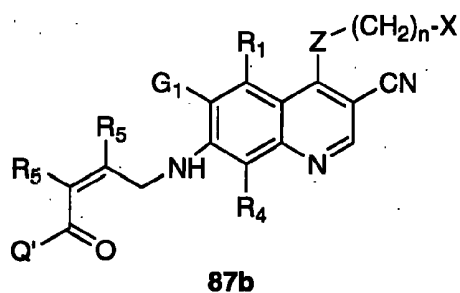
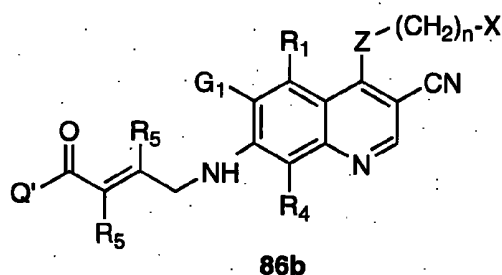
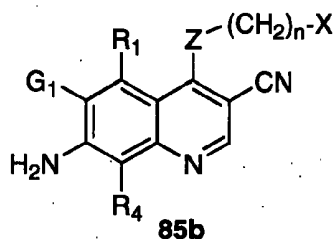
Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved Formler **86-88** kan fremstilles som vist i Skjema 13 hvor R_1 , G_2 , R_1 , R_4 , R_5 , J' , X , Z og n er som

definert ovenfor. Q' er alkyl med 1-6 hydrogenatomer, alkoksy med 1-6 hydrogenatomer, hydroksey eller hydrogen. Akylering av **84** med 6-amino-3-cyanokinoliner **85** kan gjennomføres ved oppvarmning i et inert løsningsmiddel så som N,N-dimetylformamid ved anvendelse av en base så som kaliumkarbonat, hvilket gir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved Formel **86**. Når Q' er alkoksy, kan estergruppen hydrolyseres til en syre ved anvendelse av en base så som natriumhydroksyd i metanol. På lignende måte kan, ved anvendelse av mellomprodukter **89** og **90**, forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved henholdsvis Formler **87** og **88** fremstilles.

SKJEMA 13



Ved anvendelse av lignende metoder som beskrevet ovenfor kan **85b** omdannes til **86b-88b**.

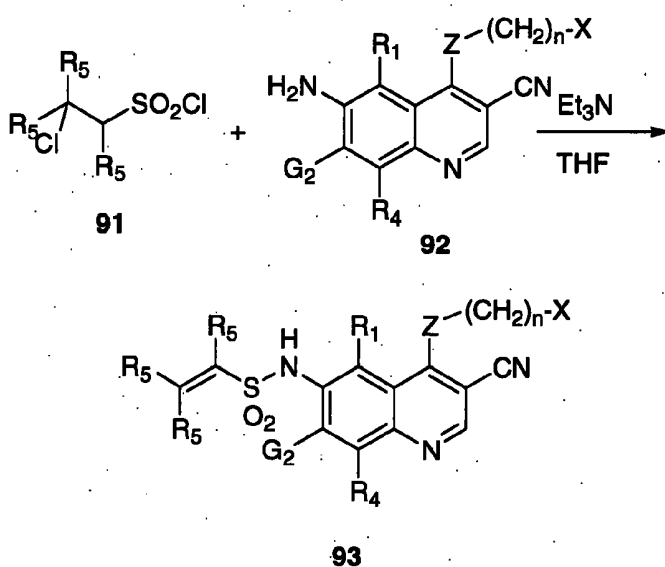


5

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved Formel **93** kan fremstilles som vist i Skjema **14** hvor R_1 , G_2 , R_1 , R_4 , R_5 , X , Z og n er som definert ovenfor. Omsetning av reagenset **91** med 6-amino-3-cyanokinoline **92** blir utført ved anvendelse av et overskudd av en organisk base så som trietylamin og et inert løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, hvilket gir forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved Formel **93**.

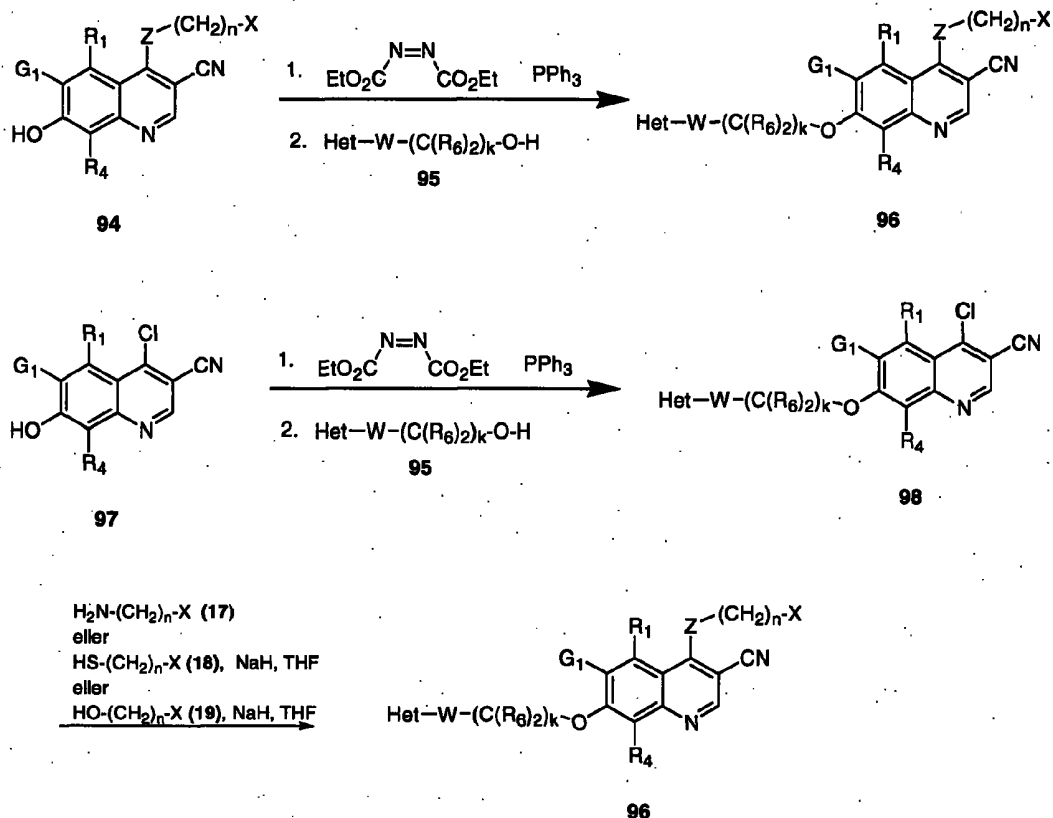
10

SKJEMA 14



Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse representert ved Formel 96 kan fremstilles som vist i Skjema 15 hvor R_1 , G_1 , R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , W , Het , X , Z , k og n er som definert ovenfor ved Mitsunobu-omsetning av fenol 94 og en alkohol 95 i et inert løsningsmiddel. Alternativt kan Mitsunobu-reaksjonen anvendes for forbindelse 97, hvilket gir 98. Denne forbindelsen kan omdannes til 96 som beskrevet ovenfor i Skjema 4. Den heterocykliske gruppen kan innføres i 6-stilling ved anvendelse av de tilsvarende forbindelser hvor G_1 er hydroksy og G_2 er lokalisert i 7-stilling.

SKJEMA 15



Visse manipulasjoner av funksjonelle grupper er anvendelige for å fremstille forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse som kan utføres på forskjellige 3-cyanokinolin-mellomprodukter så vel som de endelige forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse. Disse manipulasjoner refererer til substituentene R_1 , G_1 , G_2 eller R_4 som er lokalisert på 3-cyanokinolinene vist i Skjemaene ovenfor. Noen av disse manipulasjoner av funksjonelle grupper er beskrevet nedenfor.

Når én eller flere av R_1 , G_1 , G_2 eller R_4 er en nitrogruppe kan den omdannes til den tilsvarende aminogruppe ved reduksjon, ved anvendelse av et reduksjonsmiddel så som jern i eddiksyre eller ved katalytisk hydrogenering. Når én eller flere av R_1 , G_1 , G_2 eller R_4 er en aminogruppe kan den omdannes til den tilsvarende dialkylaminogruppe med 2 til 12 karbonatomer ved alkylering med minst to ekvivalenter av et alkylhalogenid med 1 til 6 karbonatomer ved oppvarming i et inert løsningsmiddel eller ved reduktiv alkylering ved anvendelse av et aldehyd med 1 til 6 karbonatomer og et reduksjonsmiddel så som natriumcyanoborhydrid. Når én eller flere av R_1 , G_1 , G_2 eller R_4 er en metoksygruppe kan den omdannes til den

tilsvarende hydroksygruppe ved omsetning med et demetyleringsmiddel så som borttribromid i et inert løsningsmiddel eller ved oppvarmning med pyridiniumklorid med eller uten løsningsmiddel. Når én eller flere av R₁, G₁, G₂ eller R₄ er en aminogruppe kan den omdannes til den tilsvarende alkylsulfonamido-,
5 alkenylsulfonamido- eller alkynylsulfonamido-gruppe med 2 til 6 karbonatomer ved omsetning med henholdsvis et alkylsulfonylklorid, alkenylsulfonylklorid eller alkynylsulfonylklorid, i et inert løsningsmiddel ved anvendelse av en basisk katalysator så som trietylamin eller pyridin. Når én eller flere av R₁, G₁, G₂ eller R₄ er en aminogruppe kan den omdannes til den tilsvarende alkylaminogruppe med 1 til
10 6 karbonatomer ved alkylering med én ekvivalent av et alkylhalogenid med 1 til 6 karbonatomer ved oppvarmning i et inert løsningsmiddel eller ved reduktiv alkylering ved anvendelse av et aldehyd med 1 til 6 karbonatomer og et reduksjonsmiddel så som natriumcyanoborhydrid i et protisk løsningsmiddel så som vann eller alkohol eller blandinger derav. Når én eller flere av R₁, G₁, G₂ eller R₄ er hydroksy kan den
15 omdannes til den tilsvarende alkanoyloksygruppe med 1-6 karbonatomer ved omsetning med et passende karboksylsyreklorid, anhydrid eller blandet anhydrid i et inert løsningsmiddel ved anvendelse av pyridin eller trialkylamin som katalysator. Når én eller flere av R₁, G₁, G₂ eller R₄ er hydroksy kan den omdannes til den tilsvarende alkenoyloksygruppe med 1-6 karbonatomer ved omsetning med et
20 passende karboksylsyreklorid, anhydrid eller blandet anhydrid i et inert løsningsmiddel ved anvendelse av pyridin eller trialkylamin som katalysator. Når én eller flere av R₁, G₁, G₂ eller R₄ er hydroksy kan den omdannes til den tilsvarende alkynoyloksygruppe med 1-6 karbonatomer ved omsetning med et passende karboksylsyreklorid, anhydrid eller blandet anhydrid i et inert løsningsmiddel ved anvendelse av
25 pyridin eller trialkylamin som katalysator. Når én eller flere av R₁, G₁, G₂ eller R₄ er karboksy eller en karboalkoksygruppe med 2-7 karbonatomer kan den omdannes til den tilsvarende hydroksymetylgruppe ved reduksjon med et passende reduksjonsmiddel så som boran, litiumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid i et inert løsningsmiddel; og hydroksymetylgruppen kan så omdannes til den tilsvarende halogenmetylgruppe ved omsetning i et inert løsningsmiddel med et halogeneringsreagens så som
30 fosfortribromid, hvilket gir en brommetylgruppe, eller fosforpentaklorid, hvilket gir en klormetylgruppe. Hydroksymetylgruppen kan acyleres med et passende syreklorid,

anhydrid eller blandet anhydrid i et inert løsningsmiddel ved anvendelse av pyridin eller trialkylamin som katalysator, hvilket gir forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med den tilsvarende alkanoyloksymetylgruppe med 2-7 karbonatomer, alkenoyloksymetylgruppe med 2-7 karbonatomer eller alkynoyloksymetylgruppe med 2-7 karbonatomer. Når én eller flere av R₁, G₁, G₂ eller R₄ er en halogenmetylgruppe kan den omdannes til en alkoksymetylgruppe med 2-7 karbonatomer ved fortrenkning av halogenatomet med et natriumalkoksyd i et inert løsningsmiddel. Når én eller flere av R₁, G₁, G₂ eller R₄ er en halogenmetylgruppe kan den omdannes til en aminometylgruppe, N-alkylaminometylgruppe med 2-7 karbonatomer eller N,N-dialkylaminometylgruppe med 3-14 karbonatomer ved fortrenkning av halogenatomet med henholdsvis ammoniakk, et primært eller sekundært amin, i et inert løsningsmiddel.

I tillegg til metodene beskrevet her ovenfor, er det flere patentsøknader som beskriver metoder som er anvendelige for fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Selv om disse metoder beskriver fremstilling av visse kinazoliner er de også anvendelige for fremstilling av tilsvarende substituerte 3-cyanokinoliner. De kjemiske prosedyrer beskrevet i søknad WO-9633981 kan anvendes for å fremstille 3-cyanokinolin-mellomproduktene anvendt ved foreliggende oppfinnelse hvor R₁, G₁, G₂ eller R₄ er alkoksyalkylaminogrupper. De kjemiske prosedyrer beskrevet i søknad WO-9633980 kan anvendes for å fremstille 3-cyanokinolin-mellomproduktene anvendt ved foreliggende oppfinnelse hvor R₁, G₁, G₂ eller R₄ er aminoalkylalkoksygrupper. De kjemiske prosedyrer beskrevet i søknad WO-9633979 kan anvendes for å fremstille 3-cyanokinolin-mellomproduktene anvendt i foreliggende oppfinnelse hvor R₁, G₁, G₂ eller R₄ er alkoksyalkylamino-grupper. De kjemiske prosedyrer beskrevet i søknad WO-9633978 kan anvendes for å fremstille 3-cyanokinolin-mellomproduktene anvendt i foreliggende oppfinnelse hvor R₁, G₁, G₂ eller R₄ er aminoalkylaminogrupper. De kjemiske prosedyrer beskrevet i søknad WO-9633977 kan anvendes for å fremstille 3-cyanokinolin-mellomproduktene anvendt i foreliggende oppfinnelse hvor R₁, G₁, G₂ eller R₄ er aminoalkylalkoksy-grupper. Selv om patentsøknadene ovenfor beskriver forbindelser hvor den angitte funksjonelle gruppe er innført i 6-stilling i et kinazolin, kan samme kjemi anvendes for

å innføre samme grupper i stillinger okkupert av R₁-, G₁-, G₂- og R₄-substituentene i forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse ble evaluert ved mange standard farmakologiske testprosedyrer som viste at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har betydelig aktivitet som inhibitorer av proteintyrosinkinase og er antiproliferative midler. Basert på aktiviteten vist i standard farmakologiske testprosedyrer, er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse derfor anvendelige som antineoplastiske midler. Testprosedyrene anvendt og resultater oppnådd er vist nedenfor.

Hemning av epidermal vekstfaktor reseptorkinase (EGF-R) ved anvendelse av rekombinant enzym

Representative testforbindelser ble evaluert for deres evne til å hemme fosforyleringen av tyrosin-resten i et peptidsubstrat katalysert av enzymet epidermal vekstfaktor reseptorkinase. Peptidsubstratet (RR-SRC) har sekvensen arg-arg-leu-ile-glu-asp-ala-glu-tyr-ala-ala-arg-gly. Enzymet anvendt i denne testprosedyren er det His-merkede cytoplasmatiske domene av EGFR. Et rekombinant baculovirus (vHcEGFR52) ble konstruert som inneholdt EGFR cDNA som koder for aminosyrer 645 - 1186 innledet av Met-ala-(His)₆. Sf9- celler i 100 mm plater ble infisert med en moi på 10 pfu/celle og celler ble høstet 48 timer etter infeksjon. En cytoplasmatisk ekstrakt ble fremstilt ved anvendelse av 1% Triton X-100 og påført på Ni-NTA-kolonne. Etter vasking av kolonnen med 20 mM imidazol, ble HcEGFR eluert med 250 mM imidazol (i 50 mM Na₂HPO₄, pH 8,0, 300 mM NaCl). De oppsamlede fraksjoner ble dialysert mot 10 mM HEPES, pH 7,0, 50 mM NaCl, 10% glycerol, 1 µg/ml antipain og leupeptin og 0,1 mM Pefabloc SC. Proteinet ble frosset i tørris/metanol og lagret ved -70°C.

Testforbindelser ble fremstilt i 10 mg/ml lagerløsninger i 100% dimetyl-sulfoksyd (DMSO). Før forsøk ble lagerløsningene fortynnet til 500 µM med 100% DMSO og deretter serielt fortynnet til den ønskede konsentrasjon med HEPES-buffer (30 mM HEPES pH 7,4).

For enzym-reaksjonen ble 10 µL av hver inhibitor (i forskjellige konsentrasjoner) satt til hver brønn i en 96-brønn plate. Til dette ble satt 3 µL av enzym (1:10 fortynning i 10mM HEPES, pH 7,4 for endelig kons. på 1:120). Dette fikk

stå i 10 min på is og ble fulgt av tilsetning av 5 ul peptid (80 uM endelig kons.), 10ul av 4X Buffer (Tabell A), 0,25 uL ^{33}P -ATP og 12uL H_2O . Reaksjonen fikk løpe i 90 min ved romtemperatur og ble fulgt av drypping av hele volumet på forhåndskuttet P81 filterpapir. Filterskivene ble vasket 2X med 0,5% fosforsyre og radioaktivitet ble målt ved anvendelse av væske-scintillasjonsteller.

<u>Reagens</u>	<u>Endelig</u>	<u>100 Rxns</u>
1 M HEPES (pH 7,4)	12,5 mM	50 uL
10mM Na_3VO_4	50 uM	20 uL
1M MnCl_2	10 mM	40 uL
1mM ATP	20 uM	80 uL
^{33}P -ATP	2,5uCi	25 uL

Hemningsdata for representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er vist nedenfor i TABELL 1. IC_{50} er konsentrasjonen av testforbindelse som er nødvendig for å redusere den totale mengden av fosforylert substrat med 50%. % hemning av testforbindelsen ble bestemt for minst tre forskjellige konsentrasjoner og IC_{50} -verdien ble evaluert fra doseresponskurven. % hemning ble evaluert med den følgende formel:

$$\% \text{ hemning} = 100 - [\text{CPM}(\text{medikament}) / \text{CPM}(\text{kontroll})] \times 100$$

hvor CPM(medikament) er i enheter av tellinger pr. minutt og er et tall som uttrykker mengden av radiomerket ATP ($\gamma\text{-}^{33}\text{P}$) innført i RR-SRC peptidsubstratet av enzymet etter 90 minutter ved romtemperatur i nærvær av testforbindelse som målt ved væskescintillasjonstelling. CPM(kontroll) er i enheter av tellinger pr. minutt og er et tall som uttrykker mengden av radiomerket ATP ($\gamma\text{-}^{33}\text{P}$) innført i RR-SRC peptidsubstratet av enzymet etter 90 minutter ved romtemperatur i fravær av testforbindelse som målt ved væskescintillasjonstelling. CPM-verdiene ble korrigert for bakgrunnstillinger produsert av ATP i fravær av den enzymatiske reaksjon. Der det var mulig å bestemme en IC_{50} -verdi, er denne angitt i TABELL 1 ellers er % hemning ved 0,5 μM konsentrasjon av testforbindelse vist i TABELL 1. Multiple innføringer for samme forbindelse indikerer at den ble testet flere ganger.

TABELL 1: Hemning av EGF-R-kinase (rekombinant enzym)

	<u>Eksempel</u>	<u>IC50 (µM)</u>	<u>% hemning ved 0,5 µM</u>
5	173	0,5	
	172	0,09	
	176	0,01	
	96	>10	6
	97	>10	7
10	101	>1	27
	111	>1	10
	148	>1	11
	115	>0,5	49
	167	>1	0
15	126	0,45	
	168	>1	1
	127	>1	25
	144	>1	14
	149	>1	9
20	156	>1	34
	141	>1	5,5
	142	>1	24
	130	>1	5
	129	>1	6,7
25	131	>1	0
	150	0,0015	
	150	0,004	
	151	>1	34
	152	>1	24
30	132	>1	0
	133	>1	0
	134	>1	35
	135	>1	0
	153	>1	14
35	136	>1	33
	137	0,15	

Hemning av epitelcelle-kinase (ECK)

Ved denne standard farmakologiske testmetode blir et biotinyler

40 peptidsubstrat først immobilisert på neutravidin-belagte mikrotiterplater. Test-
medikamentet, epitelcelle-kinase (ECK), Mg^{++} , natriumvanadat (en protein- tyrosin-
fosfatase-inhibitor) og en passende buffer for å opprettholde pH (7,2) blir deretter satt
til de immobiliserte substrat-inneholdende mikrotiter-brønner. ATP blir deretter tilsatt
for å initiere fosforylering. Etter inkubering blir forsøksplatene vasket med en egnet
45 buffer som etterlater fosforylert peptid som blir eksponert for pepperrot peroksydase-

(HRP) konjugert anti-fosfotyrosin monoklonalt antistoff. De antistoff-behandlede platene blir vasket igjen og HRP-aktivitet i individuelle brønner blir kvantifisert som en refleksjon av grad av substratfosforylering. Dette ikke-radioaktive format ble anvendt for å identifisere inhibitorer av ECK-tyrosinkinase-aktivitet hvor IC_{50} er

5 konsentrasjonen av medikament som hemmer substratfosforylering med 50%.

Resultatene oppnådd for representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er angitt i TABELL 2. Multiple innføringer for en gitt forbindelse indikerer at den ble testet flere ganger.

10 Hemning av kinase-insersjonsdomene-inneholdende reseptor (KDR; det katalytiske domenet av VEGF-reseptoren)

Ved denne standard farmakologiske testmetode blir KDR-protein blandet, i nærvær eller fravær av en inhibitor-forbindelse, med et substratpeptid som skal fosforyleres (en kopolymer av glutaminsyre og tyrosin, E:Y :: 4:1) og andre kofaktorer så som Mg^{++} og natriumvanadat (en protein-tyrosin-fosfatase-inhibitor) i en
15 passende buffer for å opprettholde pH (7,2). ATP og en radioaktiv tracer (enten P^{32} - eller P^{33} - merket ATP) blir deretter tilsatt for å initiere fosforylering. Etter inkubering blir det radioaktive fosfat bundet med den syre-uoppløselige fraksjon av forsøksblandingen deretter kvantifisert som refleksjon av substrat-fosforylering.

20 Dette radioaktive format ble anvendt for å identifisere inhibitorer av KDR-tyrosinkinase-aktivitet hvor IC_{50} er den konsentrasjon av medikament som hemmer substratfosforylering med 50%. Resultatene oppnådd for representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er angitt i TABELL 2. Flere innføringer for en gitt forbindelse indikerer at den ble testet flere ganger.

Mitogen-aktivert proteinkinase- (MAPK) forsøk

For å bedømme inhibitorer av MAP- (mitogen-aktivert protein) kinase ble en to komponent koblet standard farmakologisk testmetode, som måler fosforylering av en serin/treonin-rest i en passende sekvens i substratet i nærvær og fravær av en antatt inhibitor, anvendt. Rekombinant human MEK 1 (MAPKK) ble først anvendt for å aktivere rekombinant human ERK2 (MAPK) og det aktive MAPK (ERK) ble inkubert med substrat (MBP-peptid eller MYC-peptid) i nærvær av ATP, Mg^{+2} og radioaktivt merket ^{33}P ATP. Det fosforylerte peptid ble fanget opp på et P 81 fosfocellulose-filter (papir-filter eller innsatt i mikrotiterplaten), vasket og tellet ved scintillasjonsmetoder.

Peptidsubstratene anvendt i forsøket er MBP, peptidsubstrat (APRTPGGRR) eller syntetisk Myc-substrat, (KKFELLTPPLSPSRR•5 TFA. De anvendte rekombinante enzymer ble fremstilt som GST fusjonsproteiner av human ERK 2 og human MEK 1. Inhibitorprøver ble fremstilt som 10X lagerløsning i 10% DMSO og en passende aliquot ble anvendt for å gi enten 10 ug/ml for en enkel screening dose eller 100, 10, 1 og 0,1 uM endelig konsentrasjon for en doseresponskurve. Endelige DMSO-konsentrasjoner var mindre enn eller lik 1%.

Reaksjonen ble kjørt som følger i 50 mM Tris kinase-buffer, pH 7,4 med et reaksjonsvolum på 50 ul. Det passende volum av kinasebuffer og inhibitor-prøve ble satt til røret. Passende fortynning av enzym ble levert, hvilket ga 2-5 ug rekombinant MAPK (Erk) pr. rør. Inhibitoren ble inkubert med MAPK (Erk) i 30 min ved 0°C. Rekombinant Mek (MAPKK) (0,5-2,5 ug) eller fullstendig aktivert Mek (0,05-0,1 enheter) ble tilsatt for å aktivere Erk og inkubert i 30 min ved 30°C. Deretter ble substrat og gamma ^{33}P ATP tilsatt, hvilket ga en endelig konsentrasjon på 0,5- 1 mM MBPP eller 250-500 uM Myc; 0,2-0,5 uCi gamma P 33 ATP/rør; 50 µM ATP endelig konsentrasjon. Prøver ble inkubert ved 30°C i 30 minutter og reaksjonen ble stanset ved tilsetning av 25 µl iskald 10 %TCA. Etter at prøver var avkjølt på is i 30 min, ble 20 µl av prøve overført på P 81 fosfocellulose filter-papir eller passende MTP med innlagt P 81 filter. Filter- papir eller MTP ble vasket 2 ganger med et stort volum av 1% eddiksyre, deretter 2 ganger med vann. Filtrene eller MTP ble kort lufttørket før tilsetning av scintillant og prøver ble tellet i den passende scintillasjonsteller satt opp for lesing av ^{33}P isotop. Prøver omfattet en positiv kontroll (aktivert enzym pluss substrat); en intet enzym kontroll; en intet substrat kontroll; prøver med forskjellige

konsentrasjoner av antatt inhibitor; og prøver med referanse-inhibitorer (andre aktive forbindelser eller ikke-spesifikke inhibitorer så som staurosporin eller K252 B).

Rådata ble tatt som cpm. Prøve-repetisjoner ble gjennomsnittsberegnet og korrigert for bakgrunnstilling. Gjennomsnittlige cpm data ble oppstilt etter gruppe og % hemning av en testforbindelse ble beregnet som (korrigert cpm kontroll- korrigert. cpm prøve/kontroll) X 100 = % hemning. Hvis mange konsentrasjoner av inhibitor ble testet ble IC₅₀-verdier (den konsentrasjon som gir 50% hemning) bestemt grafisk fra doseresponskurven for % hemning eller av et passende dataprogram. Resultatene oppnådd for representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er angitt i TABELL 2 hvor det kan være separate innføringer for samme forbindelse, hvilket er en indikasjon på at forbindelsen ble evaluert mer enn én gang.

TABELL 2

Hemning av kinase-insersjons-domene-inneholdende reseptor (KDR), epitelcelle-kinase (Eck) og mitogen-aktivert proteinkinase (Mek-Erk)

Eksempel	KDR μM	Eck μM	Mek-Erk μM
96	8,0214	> 53,476	2 1 0,8
97	> 2,5610	> 2,561	55
98	52,9872 > 2,6494	> 2,649	2,5 1 0,4 0,1

Tabell 2 (fortsatt)

	Eksempel	KDR µM	Eck µM	Mek-Erk µM
5	99	21,4247		< 1 < 1
				0,08 0,05
10				0,08 0,3 0,07 0,08
				< 1
15				0,2 0,3
				< 1 0,2
				< 1
20				0,2 0,15 0,25 0,25 0,15
25				0,8 1 1
				< 1 0,2 0,2
30				0,3 0,4 1,1 0,4 0,25
35				0,4 0,05 0,299 0,04
				0,1 0,1 0,2 0,4
40				< 0,001 0,06 0,06 0,09
				< 0,001 0,09 0,4
45				

Tabell 2 (fortsatt)

	Eksempel	KDR µM	Eck µM	Mek-Erk µM
5	100	> 72,2892	> 48,193	> 100 3,5 > 100
10	101	5,3706	> 53,706	0,8 < 1 0,001 < 0,001
	102	14,1123	> 56,449	10 0,5 0,1 1 1 0,5 1,5 0,5 < 1 < 0,001
15				35
20	103		> 53,419	1,1 0,2
	104	> 74,5527	> 49,702	
25	105	76,6479	> 51,099	
	106	23,0734	> 46,147	
	107	> 71,8735	> 47,916	
	108	> 80,3428	> 2,678	
30		> 2,6781		
	109	23,9006	> 47,801	> 100 > 100
	110	> 77,4393	0,155	> 100
		> 25,8131	0,036	50
35	111	> 77,0416	> 51,361	> 100 > 100 > 100
	112	> 71,1744	> 47,450	
	113	8,6630		
40	115	5,5648	> 27,824	25
		> 2,7824	> 2,782	
	119	1,5504	22,148	
		2,2148	> 2,215	
45	125			35
	126	8,3565	> 27,855	> 100
		> 2,7855	> 2,786	
		> 2,7855	> 2,786	
	127	> 67,3428	> 44,895	> 100

Tabell 2 (fortsatt)

		KDR	Eck	Mek-Erk
	Eksempel	μM	μM	μM
	128	> 79,9148	> 53,277	> 100
5				100
	129	> 25,8790	> 25,879	> 100
	130	> 26,5647	> 26,565	> 100
	131	> 26,4262	> 26,426	> 100
	132	> 28,0594	> 28,059	90
10	133	> 28,0594	> 28,059	90
	134	> 28,0594	> 28,059	> 100
	135	26,8538	0,537	> 100
	136	> 29,0377	0,871	1,8
		> 2,9038		3
15	137	28,9553	> 2,896	1,1
		> 2,8955		2
	138	> 86,8634	> 28,954	> 100
		> 2,8954	> 2,895	
	139	21,8093	> 2,181	15
20		> 2,1809		
	140	21,7623	2,176	22
		2,1762		15
	141	63,4242	> 31,712	1,1
				3
25				3
				2
	142	94,8392	> 31,613	30
	143	47,5682	> 31,712	6
		> 3,1712	> 3,171	6
30				2
	144	> 94,8392	> 31,613	> 100
		94,8392		> 100
	146			3
	147			
35	148	> 95,1363	> 63,424	> 100
	149	> 94,8392	> 31,613	> 100
				> 100
	150	0,5808	> 29,038	< 1
				2
40				0,8
				0,3
	151	28,9550	> 28,955	20
	152	> 0,0000	> 27,825	> 100
	153	> 28,0594	> 28,059	> 100
45				
	154	12,8256	0,770	0,5
		> 2,5651		< 0,1
	155			4

Tabell 2 (fortsatt)

	KDR	Eck	Mek-Erk
Eksempel	μM	μM	μM
156	> 79,7071	> 26,569	35
171			35
			< 1
			0,001
			0,0025
			< 0,001
166	> 2,5391	0,762	
167	24,8472	0,025	8
	2,4847	> 2,485	
168	4,4995	> 22,497	< 1
			3

Hemning av kreftcellevekst som målt ved celletall

Humane tumorcellelinjer ble platet ut i 96-brønn-plater (250 μl /brønn, 1-6 x 10⁴ celler/ml) i RPMI 1640 medium, inneholdende 5% FBS (Føtalt bovint serum). 24 timer etter utplating ble testforbindelser tilsatt i fem log konsentrasjoner (0,01-100 mg/ml) eller i lavere konsentrasjoner for de kraftigere forbindelsene. Etter 48 timers eksponering for testforbindelser ble cellene fiksert med trikloreddiksyre og merket med Sulforhodamin B. Etter vasking med trikloreddiksyre, ble bundet fargemiddel solubilisert i 10 mM Tris base og optisk densitet ble bestemt ved anvendelse av plateleser. Under forsøksbetingelsene er den optiske densiteten proporsjonal med antallet celler i brønnen. IC₅₀ (konsentrasjoner som forårsaker 50% hemning av cellevekst) ble bestemt fra veksthemnings-plot. Testprosedyren er beskrevet i detaljer av Philip Skehan et. al, *J.Natl. Canc. Inst.*, 82, 1107-1112 (1990). Disse data er vist nedenfor i TABELL 3. Informasjon om noen av cellelinjene anvendt i disse testprosedyrer er tilgjengelig fra American Type Tissue Collection: Cell Lines and Hybridomas, 1994 Reference Guide, 8. utg.

Tabell 3

Hemning av kreftcellevekst som målt ved celletall (IC_{50} $\mu\text{g/ml}$)

	Eks	MDA-MB-435	A431	SK-BR3	A2780	DDP	SW620	3T3	3T3/c- <i>erbB2</i>
5	99	0,020	0,025	0,016	0,032	0,036	0,033		
	100	0,067	0,369	0,429	0,270	0,249	0,325		
	101	0,073	0,216	0,18	0,231	0,313	0,326		
	101	0,365	0,123	0,0374			0,286	1,53	0,933
	102	0,490	1,309	0,780	1,491	3,054	2,18		
10	103	0,309	1,611	0,767	2,391	2,690	2,637		
	104	0,021	0,049	0,034	0,044	0,107	0,207		
	105	0,235	0,270	0,281			0,411	0,853	0,375
	106	2,045	1,961	>5			>5	>5	>5
	107	>5	>5	>5			>5	>5	>5
15	108	0,352	0,342	0,294			<,0005	0,525	0,0198
	109	>5	>5	>5			2,922	>5	4,616
	110	0,0280	0,0244	0,0281			0,0181	0,0923	0,0311
	111	3,404	>5	>5			1,565	>5	3,301
	112	0,0033	0,257	0,336			0,146	0,392	0,251
20	115	0,0359	0,0368	0,0220			0,0212	0,344	0,0267
	126	2,626	0,786	2,094			4,313	3,219	4,801
	127	>5	>5	>5			>5	>5	>5

In vivo hemning av veksten av human kolon-karsinom SW620

25 Representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (listet opp nedenfor) ble evaluert ved en *in vivo* standard farmakologisk testmetode som målte dens evne til å hemme veksten av humane epidermoid-tumorer. Human kolon-karsinom SW620 celler (American Type Culture Collection, Rockville, Maryland #CCL-227) ble dyrket *in vitro* som beskrevet ovenfor. BALB/c nu/nu hunnmus

30 (Charles River, Wilmington, MA) ble anvendt ved denne *in vivo* standard farmakologiske testmetode. En enhet på 7×10^6 celler ble injisert SC i mus. Når tumorer oppnådde en masse på mellom 80 og 120 mg, ble musene tilfeldig delt inn i behandlingsgrupper (dag null). Mus ble behandlet IP én gang pr. dag på dager 1 til

35 20 etter oppstart med doser på enten 30, 10, 3 eller 1 mg/kg/dose av forbindelsen som skal evalueres i 0,2% Klucel. Kontrolldyr mottok bare konstituent. Tumormasse ble bestemt hver 7 dager [$(\text{lengde} \times \text{bredde}^2)/2$] i 28 dager etter oppstart. Relativ tumorvekst (gjennomsnittlig tumormasse på dager 7, 14, 21 og 28 dividert med den

gjennomsnittlige tumormasse på dag null) blir bestemt for hver behandlings-gruppe. Statistisk analyse (Student-t-test) av log relativ tumorvekst sammenligner behandlede versus kontrollgruppe. En p-verdi ($p \leq 0,05$) indikerer en statistisk betydelig reduksjon i relativ tumorvekst av behandlet gruppe sammenlignet med konstituent-kontrollen.

Forbindelsen i eksempel 99 ble evaluert for dens evne til å hemme veksten av humant kolon-karsinom in vivo ved anvendelse av den standard farmakologiske testmetode beskrevet ovenfor. Resultatene oppnådd er vist i Tabell 4.

TABELL 4

In vivo hemning av veksten av humant kolon-karsinom SW620 (9791CD-186) hos mus med forbindelsen i eksempel 99. Relativ tumorvekst

a	b	c	d	b	c	d	b	c	d	e
Medikament - Behandling mg/kg/dose	Dag 7	%T/C	(p)	Dag 14	%T/C	(p)	Dag 21	%T/C	(p)	S/T
Klucel (Placebo)	4,10			11,59			11,23			13/15
Eksempel 99 (30 IP)	1,81	44	<0,0 1	3,85	33	<0,0 1	4,44	40	0,02	4/5
Eksempel 99 (10 IP)	3,69	90	0,37	7,88	68	0,18	9,75	87	0,36	5/5
Eksempel 99 (3 IP)	3,80	93	0,62	12,53	108	0,78	16,47	147	0,54	5/5

a) Forbindelse administrert på dager 1 til 20 IP

b) Relativ tumorvekst = Gjennomsnittlig tumormasse på dag 7, 14, 21

Gjennomsnittlig tumormasse på dag 0

c) %T/C = Relativ tumorvekst hos behandlet gruppe

Relativ tumorvekst hos placebo gruppe X 100

d) Statistisk analyse (Student-t-test) av log relativ tumorvekst. En p-verdi ($p=0,05$) indikerer en statistisk betydelig reduksjon i relativ tumorvekst hos behandlet gruppe, sammenlignet med placebo kontroll.

e) S/T = Antall overlevende/antall behandlet på dag +21 etter tumor-oppsett.

5

Som vist i Tabell 4 hemmet forbindelsen i eksempel 99 tumorvekst; for eksempel ble med 30 mg/kg (administrert i.p. i løpet av dager 1-20), tumorvekst hemmet med 56% på dag 7, 67% på dag 14 og 60% på dag 21.

Basert på resultatene oppnådd for representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse antineoplastiske midler som er anvendelige for behandling av, hemning av veksten av eller fjerning av neoplasmer. Spesielt er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelige for behandling av, hemning av veksten av eller fjerning av neoplasmer som uttrykker EGFR så som de i bryst, nyre, blære, munn, strupehode, spiserør, mage, kolon, eggstokk eller lunge. I tillegg er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelige for behandling av, hemning av veksten av eller fjerning av neoplasmer i brystet som uttrykker reseptorproteinet produsert av erbB2 (Her2) onkogenet. Basert på de oppnådde resultatene er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse også anvendelige ved behandling av polycystisk nyresykdom.

15
20

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres rene eller kan kombineres med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere for administrering. For eksempel kan løsningsmidler, fortynningsmidler og lignende og administreres oralt i slike former som tabletter, kapsler, dispergerbare pulvere, granuler eller suspensjoner inneholdende for eksempel fra ca. 0,05 til 5% av suspenderingsmiddel, siruper inneholdende for eksempel fra ca. 10 til 50% av sukker og eliksirer inneholdende for eksempel fra ca. 20 til 50% etanol og lignende eller parenteralt i form av steril injiserbar løsning eller suspensjon inneholdende fra ca. 0,05 til 5% suspenderingsmiddel i et isotonisk medium. Slike farmasøytiske preparater kan inneholde for eksempel fra ca. 0,05 til ca. 90% av den aktive bestanddel i kombinasjon med bæreren, mer vanlig mellom ca. 5% og 60 vekt%.

25
30

Den effektive dose av aktiv bestanddel som anvendes kan variere avhengig av den spesielle forbindelsen som anvendes, administreringsmetoden og

alvorlighetsgraden av lidelsen som behandles. Imidlertid blir generelt tilfredsstillende resultater oppnådd når forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse blir administrert i en daglig dose på fra ca. 0,5 til ca. 1000 mg/kg kroppsvekt, eventuelt gitt i oppdelte doser to til fire ganger pr. dag eller i en form med forsinket frigjøring. Den totale daglige dose er planlagt å være fra ca. 1 til 1000 mg, fortrinnsvis fra ca. 2 til 500 mg. Doseformer egnet for indre anvendelse omfatter fra ca. 0,5 til 1000 mg av den aktive forbindelse i intim blanding med en fast eller flytende farmasøytisk akseptabel bærer. Dette doseregime kan reguleres for å gi den optimale terapeutiske respons. For eksempel kan mange oppdelte doser administreres daglig eller dosen kan reduseres proporsjonalt hvis indikert av en kritisk terapeutisk situasjon.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres oralt så vel som ved intravenøs, intramuskulær eller subkutan rute. Faste bærere omfatter stivelse, laktose, dikalsiumfosfat, mikrokrySTALLinsk cellulose, sukrose og kaolin, mens flytende bærere omfatter sterilt vann, polyetylenglykoler, ikke-ioniske overflateaktive midler og spiselige oljer så som mais-, jordnøtt- og sesam-oljer, som passer med naturen av den aktive bestanddel og den spesielle administreringsform som ønskes. Tilsetningsmidler som vanligvis anvendes ved fremstilling av farmasøytiske preparater kan fordelaktig inkluderes, så som smaksgivende midler, fargemidler, konserveringsmidler og antioksydasjonsmidler, for eksempel vitamin E, askorbinsyre, BHT og BHA.

De foretrukne farmasøytiske preparater når det gjelder letthet ved fremstilling og administrering, er faste preparater, spesielt tabletter og hard-fylte eller væske-fylte kapsler. Oral administrering av forbindelsene er foretrukket.

I noen tilfeller kan det være ønskelig å administrere forbindelsene direkte til luftveiene i form av en aerosol.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres parenteralt eller intraperitonealt. Løsninger eller suspensjoner av disse aktive forbindelser som fri base eller farmakologisk akseptabelt salt kan fremstilles i vann, hensiktsmessig blandet med et overflateaktivt middel så som hydroksypropyl-cellulose. Dispersjoner kan også fremstilles i glycerol, flytende polyetylenglykoler og blandinger derav i oljer. Under vanlige betingelser for lagring og anvendelse inneholder disse preparater et konserveringsmiddel for å forhindre vekst av mikroorganismer.

De farmasøytiske former egnet for injiserbar anvendelse omfatter sterile vandige løsninger eller dispersjoner og sterile pulvere for ekstemporent fremstilling av sterile injiserbare løsninger eller dispersjoner. I alle tilfeller må formen være steril og må være flytende i den grad at lett sprøythet eksisterer. Den må være stabil under betingelsene for fremstilling og lagring og må konserveres mot den forurensende virkning av mikroorganismer så som bakterier og sopper. Bærereren kan være et løsningsmiddel eller dispersjonsmedium inneholdende for eksempel vann, etanol, polyol (f.eks. glycerol, propylenglykol og flytende polyetylenglykol), egnede blandinger derav og vegetabilske oljer.

For behandling av kreft kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres i kombinasjon med andre antitumor-substanser eller med strålings-terapi. Disse andre substanser eller strålingsbehandlinger kan gis på samme eller ved forskjellig tider som forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Disse kombinerte terapier kan bevirke synergi og resultere i forbedret effektivitet. For eksempel kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i kombinasjon med mitotiske inhibitorer så som taxol eller vinblastin, alkyliseringsmidler så som cisplatin eller cyklophosamid, antimetabolitter så som 5-fluoruracil eller hydroksy-urea, DNA-interkalatorer så som adriamycin eller bleomycin, topoisomerase-inhibitorer så som etoposid eller camptothecin, antiangiogene midler så som angiostatin og antiøstrogener så som tamoxifen.

Fremstilling av representative eksempler på forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er beskrevet nedenfor.

Eksempel 1

1,4-dihydro-7-metoksy-4-okso-kinolin-3-karbonitril

En blanding av 30,2 g (245,2 mmol) 3-metoksyanilin og 41,5 g (245,2 mmol) etyl(etoksymetylen)cynoacetat ble oppvarmet i fravær av løsningsmiddel til 140°C i 30 minutter. Til den resulterende oljen ble satt 1200 ml Dowtherm. Løsningen ble tilbaketilbakekokt med omrøring under nitrogen i 22 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og fast stoff ble oppsamlet og vasket med heksaner. Det faste stoffet ble omkrystallisert fra eddiksyre, hvilket ga 17 g 1,4-dihydro-7-metoksy-4-okso-kinolin-3-karbonitril: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 200,9.

Eksempel 2**1,4-dihydro-7-metoksy-6-nitro-4-okso-kinolin-3-karbonitril**

Til en suspensjon av 10 g (49,6 mmol) 1,4-dihydro-7-metoksy-4-okso-kinolin-3-karbonitril i 160 ml trifluoroeddiksyreanhydrid ble satt 6 g (74,9 mmol) ammonium-nitrat over en periode på 3 timer. Blandingen ble omrørt ytterligere to timer.

Overskudd av anhydrid ble fjernet ved redusert trykk ved 45°C. Residuet ble omrørt med 500 ml vann. Det faste stoffet ble oppsamlet og vasket med vann. Det faste stoffet ble oppløst i 1000 ml kokende eddiksyre og løsningen ble behandlet med avfargende trekull. Blandingen ble filtrert og konsentrert til et volum på 300 ml.

Avkjøling ga et fast stoff som ble oppsamlet, hvilket ga 5,4 g 1,4-dihydro-7-metoksy-6-nitro-4-okso-kinolin-3-karbonitril som et brunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 246.

Eksempel 3**4-klor-7-metoksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 5,3 g (21,6 mmol) 1,4-dihydro-7-metoksy-6-nitro-4-okso-kinolin-3-karbonitril og 9 g (43,2 mmol) fosforpentaklorid ble oppvarmet ved 165°C i 2 timer. Blandingen ble fortynnet med heksaner og det faste stoffet ble oppsamlet. Det faste stoffet ble oppløst i 700 ml etylacetat og vasket med kald fortynnet

natriumhydroksyd-løsning. Løsningen ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert gjennom en pute av silikagel, hvilket ga 5,2 g 4-klor-7-metoksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril som et gyldenbrunt, fast stoff.

Eksempel 4**2-cyano-3-(4-nitrofenylamino)akrylsyre-etylester**

4-nitroanilin (60,0 g, 0,435 mol) og etyl(etoksymetylen)cyanoacetat (73,5 g, 0,435 mol) ble blandet mekanisk i en kolbe. Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 0,5 timer etter at den hadde smeltet og stivnet igjen. En 114 g porsjon av råproduktet ble omkrystallisert fra dimetylformamid, hvilket ga 44,2 g gule krystaller; Sm.p. 227-228,5°C.

Eksempel 5**1,4-dihydrokinolin-6-nitro-4-okso-3-karbonitril**

En oppslemning av 25,0 g (95,8 mmol) 2-cyano-3-(4-nitrofenylamino)-akrylsyre-etylester i 1,0L Dowtherm A ble oppvarmet ved 260°C under N₂ i 12,5 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble hellet i 1,5L heksan. Produktet ble oppsamlet, vasket med heksan og varm etanol og tørket i vakuum. Det ble oppnådd 18,7 g brunt, fast stoff. En analytisk prøve ble oppnådd ved omkrystallisering fra dimetylformamid/etanol: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 216.

Eksempel 6**4-klor-6-nitro-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 31,3 g (0,147 mol) 6-nitro-4-okso-1,4-dihydro-kinolin-3-karbonitril og 160 ml fosforoksyklorid ble tilbakeløpskokt i 5,5 timer. Fosforoksykloridet ble fjernet i vakuum og residuet ble hellet over is og nøytralisert med natriumbikarbonat. Produktet ble oppsamlet, vasket med vann og tørket i vakuum (50°C). Det ble oppnådd 33,5 g av gyldenbrunt, fast stoff; fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 234.

Eksempel 7**2-cyano-3-(2-metyl-4-nitrofenyl)akrylsyre-etylester**

En blanding av 2-metyl-4-nitroanilin (38,0 g, 250 mmol), etyl- (etoksymetylen)-cyanoacetat (50,8 g, 300 mmol) og 200 ml toluen ble tilbakeløpskokt i 24 timer, avkjølt, fortynnet med 1:1 eter-heksan og filtrert. Det resulterende, hvite, faste stoff ble vasket med heksan-eter og tørket, hvilket ga 63,9 g, Sm.p. 180-210°C.

Eksempel 8**1,4-dihydrokinolin-8-metyl-6-nitro-3-karbonitril**

En omrørt blanding av 64 g (230 mmol) 2-cyano-3-(2-metyl-4-nitrofenyl)akrylsyre-etylester og 1,5 L Dowtherm A ble oppvarmet ved 260°C i 12 timer, avkjølt, fortynnet med heksan og filtrert. Det således oppnådde grå, faste stoff ble vasket med heksan og tørket, hvilket ga 51,5 g, Sm.p. 295-305°C.

Eksempel 9**4-klor-8-metyl-6-nitro-kinolin-3-karbonitril**

En omrørt blanding av 1,4-dihydrokinolin-8-metyl-6-nitro-3-karbonitril (47 g, 200 mmol) og 200 ml fosforoksyklorid ble tilbakeløpskokt i 4 timer. Fosforoksykloridet ble fjernet i vakuum og residuet ble omrørt med metylenklorid ved 0°C og behandlet med en oppslemning av is og natriumkarbonat. Det organiske laget ble separert og vasket med vann. Løsningen ble tørket og konsentrert til et volum på 700 ml. Produktet ble utfelt ved tilsetning av heksan og avkjøling til 0°C. Det hvite, faste stoffet ble filtrert fra og tørket, hvilket ga 41,6 g, Sm.p. 210-212°C.

Eksempel 10**7-etoksy-4-hydroksy-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 10 g (73 mmol) 3-etoksy-anilin og 12,3 g (73 mmol) etyl-(etoksymetylen)cyanoacetat ble oppvarmet i 90 ml Dowther ved 140°C i 7 timer. Til denne blandingen ble satt 250 ml Dowther. Løsningen ble omrørt og tilbakeløpskokt under nitrogen i 12 timer med periodisk avdestillering av etanol. Blandingene ble avkjølt til romtemperatur og det faste stoffet ble oppsamlet og vasket med heksan. Det rå faste stoffet ble behandlet med kokende etanol og deretter filtrert, hvilket ga 9,86 g brunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 214,7.

Eksempel 11**7-etoksy-4-hydroksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril**

Til en suspensjon av 5 g (23 mmol) 7-etoksy-4-hydroksy-kinolin-3-karbonitril i 75 ml trifluoroeddiksyreanhydrid ble satt 5,5 g (69 mmol) ammonium-nitrat over en periode på 6 timer ved romtemperatur. Overskudd av anhydrid ble fjernet under redusert trykk ved 45°C. Residuet ble omrørt med 300 ml vann. Det faste stoffet ble oppsamlet og behandlet med kokende etanol, hvilket ga 3,68 g fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 259,8.

Eksempel 12**4-klor-7-etoksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 3,45 g (13 mmol) 7-etoksy-4-hydroksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril, 5,55 g (26 mmol) fosforpentaklorid og 10 ml fosforoksyklorid ble

tilbakekøpskokt i 3 timer. Blandingen ble fortynnet med heksan og det faste stoffet ble oppsamlet. Det faste stoffet ble oppløst i 500 ml etylacetat og vasket med kald fortynnet natriumhydroksyd-løsning. Løsningen ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert gjennom en pute av silikagel. Løsningsmidlet ble fjernet, hvilket ga 2,1 g beige fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 277,7.

Eksempel 13

8-metoksy-4-hydroksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril

En blanding av 12,6 g (75 mmol) 2-metoksy-4-nitro-anilin og 12,7 g (75 mmol) etyl-(etoksymetylen)-cyanoacetat ble oppvarmet i 100 ml Dowther ved 120°C natten over og 180°C i 20 timer. Til denne blandingen ble satt 300 ml Dowther. Løsningen ble omrørt og tilbakekøpskokt under nitrogen i 12 timer med periodisk avdestillering av etanol. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og det faste stoffet ble oppsamlet og vasket med heksan. Det rå faste stoffet ble behandlet med kokende etanol og deretter filtrert, hvilket ga 12 g brunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 245,8.

Eksempel 14

4-klor-8-metoksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril

En blanding av 4 g (16 mmol) 8-metoksy-4-hydroksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril, 6,66 g (32 mmol) fosforpentaklorid og 15 ml fosforoksyklorid ble tilbakekøpskokt i 2,5 timer. Blandingen ble fortynnet med heksan og det faste stoffet ble oppsamlet. Det faste stoffet ble oppløst i 500 ml etylacetat og vasket med kald fortynnet natriumhydroksyd-løsning. Løsningen ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert gjennom en pute av silikagel. Løsningsmidlet ble fjernet, hvilket ga 2,05 g gyldenbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 263,7.

Eksempel 15

4-klor-but-2-ynsyre

Propargylklorid (2 ml, 26,84 mmol) ble oppløst i 40 ml tetrahydrofuran under nitrogen og avkjølt til -78°C. Etter tilsetning av n-butyllitium (5,4 ml, 13,42 mmol; 2,5 M i n-heksan) og omrøring i 15 min, ble en strøm av tørr karbondioksyd ført gjennom den ved -78°C i to timer. Reaksjonsløsningen ble filtrert og nøytralisert med 3,5 ml

10% svovelsyre. Etter inndampning av løsningen, ble residuet ekstrahert med eter. Eterløsningen ble vasket med mettet saltvannsløsning og tørket over natriumsulfat. Etter inndampning av den tørre eterløsningen, ble 0,957 g (60%) av et oljeprodukt oppnådd: ESMS m/z 116,6 ($M-H^+$).

Eksempel 16

4-dimetylamino-but-2-ynsyre

n-butyllitium i heksan (96 ml, 2,5 M i n-heksan) ble langsomt satt til 1-dimetylamino-2-propyn (20 g, 240 mmol) i 100 ml tetrahydrofuran under nitrogen. Blandingen ble omrørt i 1 time ved -78°C , og deretter ble tørr karbondioksyd ført gjennom natten over. Den resulterende løsning ble hellet i vann og vasket med etylacetat. Det vandige laget ble inndampet under redusert trykk, hvilket ga den rå syren. Den tørre syren ble oppløst i metanol og uoppløselig salt ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble oppsamlet og tørket i vakuum, hvilket ga 15,6 g av 4-dimetylamino-but-2-ynsyre: massespektrum (m/e): $M-H$ 126.

Eksempel 17

Bis-(2-metoksy-etyl)-prop-2-ynyl-amin

Propargylbromid (17,8 g, 150 mmol) ble satt dråpevis til en blanding av bis(2-metoksy-etyl)amin (20 g, 150 mmol) og cesiumkarbonat (49 g, 150 mmol) i 350 ml aceton. Blandingen ble omrørt natten over under nitrogen ved romtemperatur. De uorganiske saltene ble deretter filtrert fra og løsningsmidlet ble fjernet. Residuet ble oppløst i mettet natriumbikarbonat-løsning og ekstrahert med etylacetat. De organiske ekstrakter ble deretter inndampet, hvilket ga 20 g bis-(2-metoksy-etyl)-prop-2-ynyl-amin: massespektrum (m/e): $M+H$ 172.

Eksempel 18

4-[Bis-(2-metoksy-etyl)-amino]-but-2-ynsyre

n-butyllitium i heksan (42 ml, 2,5 M i n-heksan) ble langsomt satt til bis-(2-metoksy-etyl)-prop-2-ynyl-amin (18 g, 105 mmol) i 80 ml tetrahydrofuran under nitrogen. Blandingen ble omrørt i 1 time ved -78°C , og deretter ble tørr karbondioksyd ført gjennom natten over. Den resulterende løsningen ble hellet i vann og vasket med etylacetat. Det vandige laget ble inndampet under redusert

trykk, hvilket ga den rå syren. Den tørre syren ble oppløst i metanol og uoppløselig salt ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble oppsamlet og tørket i vakuum, hvilket ga 18 g av 4-[bis-(2-metoksy-etyl)-amino]-but-2-ynsyre: massespektrum (m/e):M-H 214.

Eksempel 19

1-metyl-4-prop-2-ynyl-piperazin

Propargylbromid (23,8 g, 200 mmol) ble satt dråpevis til en blanding av 1-metyl-piperazin (20 g, 200 mmol) og cesiumkarbonat (65 g, 200 mmol) i 350 ml aceton. Blandingen ble omrørt natten over under nitrogen ved romtemperatur. De uorganiske saltene ble deretter filtrert fra og løsningsmidlet ble fjernet. Residuet ble oppløst i mettet natriumbikarbonat-løsning og ekstrahert med etylacetat. De organiske ekstrakter ble deretter inndampet, hvilket ga 7,5 g av 1-metyl-4-prop-2-ynyl-piperazin: massespektrum (m/e): M+H 139.

Eksempel 20

4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-but-2-ynsyre

n-butyllitium i heksan (17,2 ml, 2,5M i n-heksan) ble langsomt satt til 1-metyl-4-prop-2-ynyl-piperazin (6,0 g, 43,5 mmol) i 40 ml tetrahydrofuran under nitrogen. Blandingen ble omrørt i 1 time ved -78°C, og deretter ble tørr karbondioksyd ført gjennom natten over. Den resulterende løsningen ble helle i vann og vasket med etylacetat. Det vandige laget ble inndampet under redusert trykk, hvilket ga den rå syren. Den tørre syren ble oppløst i metanol og uoppløselig salt ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble oppsamlet og tørket i vakuum, hvilket ga 7 g 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-but-2-ynsyre: massespektrum (m/e):M-H 181.

Eksempel 21

(2-metoksy-etyl)-metyl-prop-2-ynyl-amin

Propargylbromid (26,8 g, 225 mmol) ble satt dråpevis til en blanding av N-(2-metoksyetyl)metylamin (20 g, 225 mmol) og cesiumkarbonat (73 g, 225 mmol) i 350 ml aceton. Blandingen ble omrørt natten over under nitrogen ved romtemperatur. De uorganiske saltene ble deretter filtrert fra og løsningsmidlet ble fjernet. Residuet ble oppløst i mettet natriumbikarbonat-løsning og ekstrahert med etylacetat. De

organiske ekstrakter ble deretter inndampet, hvilket ga 14 g (2-metoksy-etyl)-metyl-prop-2-ynyl-amin: massespektrum (m/e): M+H 127.

Eksempel 22

5 4-[(2-metoksy-etyl)-metyl-amino]-but-2-ynsyre

n-butyllitium i heksan (37,8 ml, 2,5 M i n-heksan) ble langsomt satt til (2-metoksy-etyl)-metyl-prop-2-ynyl-amin (12,0 g, 94,5 mmol) i 90 ml tetrahydrofuran under nitrogen. Blandingen ble omrørt i 1 time ved -78°C, og deretter ble tørr karbondioksyd ført gjennom natten over. Den resulterende løsning ble hellet i vann og vasket med etylacetat. Det vandige laget ble inndampet under redusert trykk, hvilket ga den rå syren. Den tørre syren ble oppløst i metanol og uoppløselig salt ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble oppsamlet og tørket i vakuum, hvilket ga 15 g of 4-[(2-metoksy-etyl)-metyl-amino]-but-2-ynsyre: massespektrum (m/e): M-H 170.

15 Eksempel 23

Allyl-metyl-prop-2-ynyl-amin

Propargylbromid (33,4 g, 281 mmol) ble satt dråpevis til en blanding av isopropyl-metylamin (20 g, 281 mmol) og cesiumkarbonat (90 g, 281 mmol) i 350 ml aceton. Blandingen ble omrørt natten over under nitrogen ved romtemperatur. De uorganiske saltene ble deretter filtrert fra og løsningsmidlet ble fjernet. Residuet ble oppløst i mettet natriumbikarbonat-løsning og ekstrahert med etylacetat. De organiske ekstrakter ble deretter inndampet, hvilket ga 4,6 g allyl-metyl-prop-2-ynyl-amin: massespektrum (m/e): M+H 110.

25 Eksempel 24

4-(allyl-metyl-amino)-but-2-ynsyre

n-butyllitium i heksan (16,4 ml, 2,5M i n-heksan) ble langsomt satt til allyl-metyl-prop-2-ynyl-amin (4,5 g, 46 mmol) i 50 ml tetrahydrofuran under nitrogen. Blandingen ble omrørt i 1 time ved -78°C, og deretter ble tørr karbondioksyd ført gjennom natten over. Den resulterende løsningen ble hellet i vann og vasket med etylacetat. Det vandige laget ble inndampet under redusert trykk, hvilket ga den rå syren. Den tørre syren ble oppløst i metanol og uoppløselig salt ble fjernet ved

filtrering. Filtratet ble oppsamlet og tørket i vakuum, hvilket ga 4,1 g 4-(allyl-metyl-amino)-but-2-ynsyre: massespektrum (m/e): M-H 152.

Eksempel 25

5 4-metoksymetoksy-but-2-ynsyre

Til en suspensjon av 8,2 g 60% natriumhydrid i mineralolje i 271 ml tetrahydrofuran ved 0°C med omrøring under nitrogen ble tilsatt dråpevis 10 g propargylalkohol over 15 min. Blandingen ble omrørt i ytterligere 30 min. Til den omrørte blandingen ved 0°C ble satt 15,8 g klormetylmetyleter. Omrøring ble fortsatt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble filtrert og løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet. Residuet ble destillert (35-38°C, 4 mm), hvilket ga 8,5 g av en væske. Destillatet ble oppløst i 200 ml eter. Løsningen ble omrørt under nitrogen og avkjølt til -78°C mens 34,1 ml 2,5 molar n-butyllitium i heksaner ble tilsatt over 15 min. Omrøring ble fortsatt i ytterligere 1,5 timer. Tørr karbondioksyd fikk passere over overflaten av reaksjonsblandingen under omrøring mens den ble oppvarmet fra -78°C til romtemperatur. Blandingen ble omrørt under karbondioksydatmosfære natten over. Blandingen ble hellet i en blanding av 14 ml saltsyre og 24 ml vann. Det organiske laget ble separert og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet ble holdt ved 100°C ved 4 mm i 1 time, hvilket ga 10,4 g 4-metoksymetoksy-but-2-ynsyre.

Eksempel 26

4-brom-krotonsyre

Etter metoden ifølge Braun [Giza Braun, J. Am. Chem. Soc. 52, 3167 (1930)], ble 11,76 ml (17,9 gram 0,1 mol) metyl-4-brom-krotonat i 32 ml etanol og 93 ml vann avkjølt til -11°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig og 15,77 g (0,05 mol) finpulverisert bariumhydroksyd ble tilsatt porsjonsvis over en periode på ca. en time. Avkjøling og kraftig omrøring ble fortsatt i ca. 16 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med 100 ml eter. Det vandige laget ble behandlet med 2,67 ml (4,91 g; 0,05 mol) konsentrert svovelsyre. Den resulterende blanding ble ekstrahert med 3-100 ml porsjoner av eter. De samlede eteriske ekstrakter ble vasket med 50 ml saltvann, og deretter tørket over natriumsulfat. Løsningen ble bragt til en olje i

vakuum . Denne oljen ble tatt opp i ca. 400 ml kokende heptan, hvilket ga en gummi. Heptan-løsningen ble separert og kokt ned til ca. 50 ml. Avkjøling ga 3,46 g produkt.

Eksempel 27

4-(2-metoksy-etoksy)-but-2-ynsyre

Til en suspensjon av 6,04 g (151 mmol) 60% natriumhydrid i 200 ml tetrahydrofuran ved 0°C ble satt 10 g (131,4 mmol) 2-metoksyetanol dråpevis over 15 min. Etter 1 time ble 19,54 g (131,4 mmol) 80% propargyl-bromid tilsatt dråpevis. Etter omrøring 17 timer ved romtemperatur ble blandingen filtrert og løsningsmidlet ble fjernet. Residuet ble destillert (48-51°C, 4mm), hvilket ga 11,4 g av en fargeløs væske. Denne ble oppløst i 250 ml eter og avkjølt til -78°C med omrøring under nitrogen. Til denne løsningen ble satt 39,95 ml (99,9 mmol) 2,5M n-butyllitium-løsning i heksaner dråpevis over 15 min. Etter 1,5 timer ble tørr karbondioksyd boblet inn mens blandingen langsomt ble oppvarmet til romtemperatur. Blandingens ble holdt i en karbondioksyd-atmosfære natten over. Til blandingen ble satt 100 ml 3N saltsyre og fast natriumklorid. Det organiske laget ble separert og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet ble holdt under vakuum, hvilket ga 11,4 g av tittelforbindelsen. : massespektrum (elektrospray, m/e, negativ modus): M-H 156,8.

Eksempel 28

4-(metoksymetoksy)-but-2-ynsyre

Til en suspensjon av 8,2 g (205 mmol) 60% natriumhydrid i 271 ml tetrahydrofuran ble satt dråpevis ved 0°C med omrøring 10,0 g (178,4 mmol) propargylalkohol . Etter 30 min. ble 15,8 g (196,2 mmol) klormetylmetyleter tilsatt. Etter omrøring over weekenden ved romtemperatur ble blandingen filtrert og løsningsmidlet ble fjernet. Residuet ble destillert (35-38°C, 4mm), hvilket ga 8,54 g av en fargeløs væske. Denne ble oppløst i 200 ml eter og avkjølt til -78°C med omrøring under nitrogen. Til denne løsningen ble satt 34,1 ml (85,3 mmol) 2,5M n-butyllitium løsning i heksaner dråpevis over 15 min. Etter 1,5 time ble tørr karbondioksyd boblet inn mens blandingen langsomt ble oppvarmet til romtemperatur. Blandingens ble holdt i en karbondioksyd-atmosfære natten over. Til blandingen ble satt 14 ml saltsyre i 24 ml vann. Det organiske laget ble separert og tørket over magnesiumsulfat.

Løsningsmidlet ble fjernet og residuet ble holdt under vakuum, hvilket ga 10,4 g av tittelforbindelsen som dens salt.

Eksempel 29

4-((2S)-2-metoksymetylpyrrolidin-1-yl)butynsyre

n-butyllitium-løsning i heksan (35,9 mmol) ble over 10 min. satt til en løsning av 5,49 g (35,9 mmol) (2S)-2-metoksymetyl-1-prop-2-ynylpyrrolidin i 100 ml THF ved -78°C under N₂. Etter omrøring kaldt i 1 time ble CO₂ boblet inn i løsningen mens den langsomt kom opp til 25°C. Etter omrøring natten over ble 100 ml vann tilsatt, reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat og ekstraktene ble kastet. Reaksjonsblandingen ble regulert til pH 7 med 20% H₂SO₄ og løsningsmiddel ble fjernet. Residuet ble oppslemmet med metanol og filtrert. Filtratet ble inndampet og tørket i vakuum, hvilket ga 7,06 g 4-((2S)-2-metoksymetylpyrrolidin-1-yl)butynsyre som et brunt skum: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 198,0.

Eksempel 30

(2S)-2-metoksymetyl-1-prop-2-ynylpyrrolidin

En blanding av 4,82 g (41,9 mmol) S-2-(metoksymetyl)pyrrolidin, 13,7 g (41,9 mmol) cesiumkarbonat og 5,00 g (41,9 mmol) propargylbromid i 80 ml aceton ble omrørt ved 25°C natten over. Reaksjonsblandingen ble filtrert og løsningsmiddel ble fjernet fra filtratet. Residuet ble fortynnet med en liten mengde av vann og mettet NaHCO₃ og ekstrahert med eter. Ekstrakten ble behandlet med Darco, tørket og inndampet, hvilket ga 5,93 g (2S)-2-metoksymetyl-1-prop-2-ynylpyrrolidin som en guloransje olje: massespektrum (elektrospray, m/e): 153,8.

Eksempel 31

4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)but-2-ynsyre

n-butyllitium i heksan (55,8 mmol) ble satt dråpevis til en løsning av 10,1 g (55,8 mmol) 3-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)but-2-yn i 185 ml THF ved -78°C under N₂. Etter omrøring ved -78°C i 1 time ble CO₂ boblet inn i løsningen mens den langsomt kom opp til 25°C. Etter omrøring natten over ble reaksjonsblandingen fortynnet med 150 ml vann, ekstrahert med etylacetat og ekstraktene ble kastet. Løsningen ble regulert til pH 6 med 2 M svovelsyre og inndampet. Residuet ble

oppslemmet med metanol og filtrert. Filtratet ble inndampet og tørket i vakuum, hvilket ga 4,5 g 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)but-2-ynsyre som et brunt, amorft fast stoff: massespektrum elektropray, m/e): M+H 225,8.

Eksempel 32

3-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)but-2-yn

En blanding av 10,0 g (69,9 mmol) 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan, 22,8 g (69,9 mmol) cesiumkarbonat og 8,32 g (69,9 mmol) propargylbromid i 165 ml aceton ble omrørt natten over ved 25°C. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet ble inndampet til tørrhet. En liten mengde av vann og mettet NaHCO₃ ble satt til residuet og det ble ekstrahert med eter. De eteriske ekstrakter ble behandlet med Darco, tørket og inndampet, hvilket ga 10,8 g 3-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)but-2-yn som en guloransje olje: massespektrum (elektropray, m/e): M+H 181,8.

Eksempel 33

Metyl-4-benzyloksi-2-(dimetylaminometylenamino)-5-metoksybenzoat

En omrørt blanding av 70,0 g (244 mmol) metyl-2-amino-4-benzyloksi-5-metoksybenzoat (Phytochemistry 1976, 15, 1095) og 52 ml dimetylformamid-dimetylacetal ble oppvarmet ved 100°C i 1,5 time, avkjølt og inndampet direkte under høyvakuum, hvilket ga 81,3 g gråhvitt, fast stoff, Sm.p. 134-140°C; NMR (CDCl₃) δ 3,01 (s, Me₂N).

Eksempel 34

7-benzyloksi-4-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril

Til en omrørt løsning av 26,9 ml *n*-butyllitium (2,5 M i heksan) i 50 ml THF ved -78°C ble satt 3,51 ml acetonitril i 20 ml THF i løpet av 10 min. Etter omrøring ved -78°C i 30 min. ble blandingen behandlet med 10 g metyl-4-benzyloksi-2-(dimetylaminometylenamino)-5-metoksybenzoat i 20 ml THF i løpet av 5 min. Etter 15 min. ved -78°C ble den omrørte blandingen oppvarmet til 0°C i ytterligere 30 min. Den ble deretter behandlet med 5 ml eddiksyre, oppvarmet til 25°C og omrørt i 30 min. Blandingen ble inndampet til tørrhet og fortynnet med vandig natriumbikarbonat. Det resulterende gråhvite, faste stoffet ble filtrert, vasket med vann, etylacetat og eter. Etter tørking ble 4,5 g 7-benzyloksi-4-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril

oppnådd som et gråhvitt, fast stoff, dek. $> 255^{\circ}\text{C}$; massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 307.

Eksempel 35

5 7-benzyloksy-4-klor-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril

Til en omrørt suspensjon av 1 g 7-benzyloksy-4-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril i 10 ml metylenklorid ble satt 5 ml oksalyklorid (2M i metylenklorid) og 2 dråper N,N-dimetylformamid. Blandingen ble tilbakeløpskokt i 20 min. og den ble
10 langsomt tilsatt vandig natriumbikarbonat inntil bobling opphørte. Etter separering av lagene ble det organiske laget inndampet til et lite volum, og deretter ført gjennom en plugg av magnesol. Eluering med 50 ml metylenklorid, fulgt av inndampning ga 0,6 g 7-benzyloksy-4-klor-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril som et blekgult, fast stoff, Sm.p. $282-284^{\circ}\text{C}$; massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 325.

15 Eksempel 36

4-klor-7-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril

En omrørt suspensjon av 0,54 g 7-benzyloksy-4-klor-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril i 10 ml metylenklorid ble avkjølt til 0°C . Til denne ble satt 10 ml bortriklorid (1M i metylenklorid). Blandingen mørknet mens den ble oppvarmet til romtemperatur
20 og et fast stoff utfelt. Etter omrøring i 1 time ble ingen ytterligere reaksjon observert. Det faste stoffet (uomsatt utgangsmateriale) ble filtrert fra, og den gjenværende løsning ble avkjølt til 0°C og behandlet med dråpevis tilsetning av metanol. Etter avdampning av løsningsmidlet ble residuet oppløst i metylenklorid/metanol/acetone. Rensning av dette residuet ble utført ved anvendelse av silikagel-kromatografi, under
25 eluering med en løsningsmiddel-gradient på 1 til 5 prosent metanol/metylenklorid, hvilket ga 0,075 g 4-klor-7-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril som et gult, fast stoff, dek. $>245^{\circ}\text{C}$; massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 235,2.

Eksempel 37

30 4-klor-6-metoksy-7-(3-pyridin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril

En blanding av 0,070 g 4-klor-7-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,062 g 3-(4-pyridyl)-1-propanol og 0,235 g trifenyfosfin i 3 ml metylenklorid under nitrogen ble avkjølt til 0°C . Til denne ble satt 0,14 ml dietyl-azodikarboksylat

dråpevis. Etter 30 minutter ble reaksjonsblandingen oppvarmet til romtemperatur og videre omrørt i 2 timer. Blandingen ble konsentrert ned til 1 ml og renset ved silikagel-kromatografi, under eluering med en løsningsmiddel-gradient på 1 til 2 prosent metanol/metylenklorid, hvilket ga 0,090 g 4-klor-6-metoksy-7-(3-pyridin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril som en gråhvit gummi.

Eksempel 38

4-klor-7-metoksy-kinolin-3-karbonitril

En blanding av 4,0 g (20 mmol) 1,4-dihydro-7-metoksy-4-okso-kinolin-3-karbonitril og 8,3 g (40 mmol) fosforpentaklorid ble oppvarmet ved 165°C i 3 timer. Blandingen ble fortynnet med heksaner og det faste stoffet ble oppsamlet. Det faste stoffet ble blandet med saltvann og fortynnet natriumhydroksyd-løsning og ekstrahert mange ganger med en blanding av tetrahydrofuran og etylacetat. Løsningen ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert gjennom en pute av silikagel, hvilket ga 3,7 g 4-klor-7-metoksy-kinolin-3-karbonitril som et hvitt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 218,9.

Eksempel 39

3-karbetoksy-4-hydroksy-6,7-dimetoksykinolin

En blanding av 30,6 g 4-aminoveratrol og 43,2 g dietyl-etoksymetylenmalonat ble oppvarmet ved 100 i 2 timer og ved 165°C i 0,75 time. Det således oppnådde mellomproduktet ble oppløst i 600 ml difenyleter og den resulterende løsning ble oppvarmet ved tilbakeløpstemperatur i 2 timer, avkjølt og fortynnet med heksan. Det resulterende faste stoffet ble filtrert, vasket med heksan fulgt av eter og tørket, hvilket ga tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff, Sm.p. 275-285°C.

Eksempel 40

3-karbetoksy-4-klor-6,7-dimetoksykinolin

En blanding av 28,8 g 3-karbetoksy-4-hydroksy-6,7-dimetoksykinolin og 16,6 ml fosforoksyklorid ble omrørt ved 110°C i 30 min, avkjølt til 0°C og behandlet med en blanding av is og ammoniumhydroksyd. Det resulterende grå faste stoffet ble filtrert, vasket med vann og eter og tørket, Sm.p. 147-150°C.

Eksempel 41**Etyl-2-cyano-3-(3,4-dimetoksyfenylamino)akrylat**

En blanding av 7,66 g 4-aminoveratrole, 8,49 g etyl-etoksymetylenacyanoacetat og 20 ml toluen ble oppvarmet ved 100°C i 90 min. Toluenet ble inndampet, hvilket
5 ga et fast stoff, Sm.p. 150-155°C.

Eksempel 42**1,4-dihydro-6,7-dimetoksy-4-okso-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 40 g etyl-2-cyano-3-(3,4-dimetoksyfenylamino)akrylat og 1,2 L
10 Dowtherm® A ble tilbakeløpskøkt i 10 timer, avkjølt og fortynnet med heksan. Det resulterende faste stoffet ble filtrert, vasket med heksan fulgt av diklormetan og tørket; Sm.p. 330-350°C (dek.).

Eksempel 43**4-klor-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

En omrørt blanding av 20 g 1,4-dihydro-6,7-dimetoksy-4-okso-kinolin-3-karbonitril og 87 ml fosforoksyklorid ble tilbakeløpskøkt i 2 timer, avkjølt og dampet fri for flyktig stoff. Residuet ble omrørt ved 0°C med diklormetan-vann mens fast
natriumkarbonat ble tilsatt inntil det vandige laget hadde pH 8. Det organiske laget
20 ble separert, vasket med vann, tørket og konsentrert. Omkrystallisering fra diklormetan ga et fast stoff, Sm.p. 220-223°C.

Eksempel 44**Metyl-2-(dimetylaminometylenamino)benzoat**

25 Til en omrørt løsning av 7,56 g metyl-antranilat i 50 ml dimetylformamid ved 0°C ble satt 5,6 ml fosforoksyklorid i løpet av 15 m. Blandingen ble oppvarmet ved 55 i 45 m, avkjølt til 0 og fortynnet med diklormetan. Blandingen ble gjort basisk ved 0°C ved langsom tilsetning av kald 1N NaOH til pH 9. Diklormetanlaget ble separert, vasket med vann, tørket og konsentrert til en olje.

Eksempel 45**1,4-dihydro-4-okso-kinolin-3-karbonitril**

En omrørt blanding av 1,03 g metyl-2-(dimetylaminometylenamino)-benzoat, 0,54 g natriummetoksyd, 1,04 ml acetonitril og 10 ml toluen ble tilbakeløpskokt i 18 timer. Blandingen ble avkjølt, behandlet med vann og bragt til pH 3 ved tilsetning av fortynnet HCl. Det resulterende faste stoffet ble ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble vasket med vann, tørket og inndampet. Residuet ble omkrystallisert fra etanol, hvilket ga et fast stoff, Sm.p. 290-300°C.

Eksempel 46**4-(3-klor-propoksy)-5-metoksy-benzosyre-metylester**

En blanding av 102,4 g (411,7 mmol) 3-klorpropyl-p-toluensulfonat, 75 g (411,7 mmol) 4-hydroksy-5-metoksy-benzosyre-metylester, 75,7 g (547,5 mmol) kaliumkarbonat og 1,66 g (4,1 mmol) metyl-trikapryl-ammoniumklorid i 900 ml aceton ble omrørt raskt ved tilbakeløp i 18 timer. Blandingen ble filtrert og løsningsmidlet ble fjernet, hvilket ga 106 g av tittelforbindelsen etter omkrystallisering fra en kloroform-heksan blanding.

Eksempel 47**4-(2-klor-etoksy)-5-metoksy-benzosyre-metylester**

Ved anvendelse av en metode lik den i Eksempel 46, ble 77 g 4-hydroksy-5-metoksy-benzosyre-metylester, 99,2 g 2-kloretyl-p-toluensulfonat, 77,7 g kaliumkarbonat og 1,7 g (4,1 mmol) metyl-trikapryl-ammoniumklorid omdannet til 91,6 g av tittelforbindelsen: massespektrum (elektrospray, m/e.): M+H 245,0

Eksempel 48**4-(3-klor-propoksy)-5-metoksy-2-nitro-benzosyre-metylester**

Til en løsning av 100 g (386,5 mmol) 4-(3-klor-propoksy)-5-metoksy-benzosyre-metylester i 300 ml eddiksyre ble satt dråpevis 100 ml 70% salpetersyre. Blandingen ble oppvarmet til 50°C i 1 time og deretter hellet i isvann. Blandingen ble ekstrahert med kloroform. Den organiske løsningen ble vasket med fortynnet natriumhydroksyd og deretter tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet. Eter ble tilsatt og blandingen ble omrørt inntil fast stoff ble utfelt. Det faste

stoffet ble oppsamlet ved filtrering, hvilket ga 98 g 4-(3-klor-propoksy)-5-metoksy-2-nitro-benzosyre-metylester som hvite krystaller : massespektrum (elektrospray, m/e,): M+H 303,8; 2M+NH₄ 623,9.

Eksempel 49

4-(2-klor-etoksy)-5-metoksy-2-nitro-benzosyre-metylester

Ved anvendelse av en metode lik den i Eksempel 48, ble 85 g 4-(2-klor-etoksy)-5-metoksy-benzosyre-metylester nitrert, hvilket ga 72 g av tittelforbindelsen: massespektrum (elektrospray, m/e,): 2M+NH₄ 595,89

Eksempel 50

2-amino-4-(3-klor-propoksy)-5-metoksy-benzosyre-metylester

En blanding av 91 g (299,6 mmol) 4-(3-klor-propoksy)-5-metoksy-2-nitro-benzosyre-metylester og 55,2 g (988,8 mmol) jern ble mekanisk omrørt ved tilbakeløp i en blanding inneholdende 60,1 g ammoniumklorid, 500 ml vann og 1300 ml metanol i 5,5 timer. Blandingen ble konsentrert og blandet med etylacetat. Den organiske løsningen ble vasket med vann og mettet natriumbikarbonat. Løsningen ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert gjennom en kort kolonne av silikagel. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet ble blandet med 300 ml eter-heksan 2:1. Etter henstand ble 73,9 g av tittelforbindelsen oppnådd som et rosa, fast stoff : massespektrum (elektrospray, m/e): 2M-HCl+H 511,0; M+H 273,8

Eksempel 51

2-amino-4-(2-klor-etoksy)-5-metoksy-benzosyre-metylester

En blanding av 68,2 g (235,4 mmol) 4-(2-klor-etoksy)-5-metoksy-2-nitro-benzosyre-metylester og 52,6 g (941,8 mmol) jern ble mekanisk omrørt ved tilbakeløp i en blanding inneholdende 62,9 g ammoniumklorid, 393 ml vann og 1021 ml metanol i 15 timer. Blandingen ble konsentrert og blandet med etylacetat. Den organiske løsningen ble vasket med vann og mettet natriumbikarbonat. Løsningen ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert gjennom en kort kolonne av silikagel. Løsningen ble konsentrert til 200 ml og fortynnet med 250 varm heksan. Etter henstand ble 47,7 g av tittelforbindelsen oppnådd som et fast stoff : massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 259,8.

Eksempel 52**7-(2-klor-etoksy)-4-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 25 g (96,3 mmol) 2-amino-4-(2-klor-etoksy)-5-metoksy-benzosyre-metylester og 17,2 g (144,4 mmol) dimetylformamid-dimetylacetal ble oppvarmet til tilbakeløp i 1,5 time. Overskudd av reagenser ble fjernet ved redusert trykk hvilket lot tilbake 30,3 g av et residuum som ble oppløst i 350 ml tetrahydrofuran.

I en separat kolbe ble til en omrørt løsning av 80,9 ml 2,5M n-butyllitium i heksan i 300 ml tetrahydrofuran ved -78°C, dråpevis tilsatt 8,3 g (202,1 mmol) acetonitril over 40 min. Etter 30 min. ble løsningen ovenfor av amidin tilsatt dråpevis over 45 min ved -78°C. Etter 1 time ble 27,5 ml eddiksyre tilsatt og blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur. Løsningsmidlet ble fjernet og vann ble tilsatt. Fast stoff ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann og eter. Etter tørking i vakuum ble 18,5 g av tittelforbindelsen oppnådd som et gyldenbrunt pulver: massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 278,8.

Eksempel 53**7-(3-klor-propoksy)-4-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av metoden ifølge eksempel 52 og ved å starte med 6,01 g av det tilsvarende amidin, 1,58 g acetonitril og 15,35 ml n-butyllitium løsning, ble 3,7 g av tittelforbindelsen oppnådd som et gyldenbrunt pulver: massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 292,8; 2M+H 584,2

Eksempel 54**7-(3-klor-propoksy)-4-klor-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 3,5 g (12 mmol) 7-(3-klor-propoksy)-4-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril og 28 ml fosforoksyklorid ble tilbakeløpskokt i 1,5 timer. Overskudd av reagens ble fjernet ved redusert trykk. Residuet ble blandet med iskald fortynnet natriumhydroksyd og etylacetat. Blanding ble ekstrahert med en kombinasjon av etylacetat og tetrahydrofuran. De samlede ekstrakter ble vasket med en mettet løsning av natriumbikarbonat, tørket over magnesiumsulfat og filtrert

gjennom en kort kolonne av silikagel. Løsningsmidler ble fjernet, hvilket ga 3,2 g av tittelforbindelsen som et rosa, fast stoff som ble anvendt med ytterligere rensning.

Eksempel 55

7-(2-klor-etoksy)-4-klor-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 8 g (28,7 mmol) 7-(2-klor-etoksy)-4-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril og 18,2 g (143,5 mmol) oksalyklorid i 80 ml metylenklorid inneholdende 0,26 g dimetylformamid ble omrørt ved tilbakesløp i 2,5 timer. Løsningsmidlet ble fjernet. Residuet ble blandet med kald fortynnet natriumhydroksyd og ekstrahert mange ganger med etylacetat og tetrahydrofuran. De samlede ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat og løsningen ble ført gjennom en kort silikagel-kolonne. Løsningsmidlene ble fjernet, hvilket ga 6,0 g av tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff som blir anvendt uten ytterligere rensning.

Eksempel 56

4-klor-6-etoksy-7-metoksykinolin-3-karbonitril

En blanding av 7,95 g (32,6 mmol) 6-etoksy-7-metoksy-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karbonitril og 50 ml fosforoksyklorid ble tilbakesløpskoker i 3 timer 40 min. Fosforoksykloridet ble fjernet i vakuum og residuet ble oppslemmet med isvann. Fast NaHCO_3 ble tilsatt (pH8) og produktet ble oppsamlet ved filtrering, vasket godt med vann og tørket i vakuum (40°C). Utbyttet var 7,75 g 4-klor-6-etoksy-7-metoksykinolin-3-karbonitril som et gyldenbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 262,8, 264,8.

Eksempel 57

6-etoksy-7-metoksy-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karbonitril

En løsning av 10,2 g (45,3 mmol) metyl-2-amino-5-etoksy-4-metoksy-benzoat og 10,8 g (90,7 mmol) dimetylformamid-dimetylacetal i 50 ml dimetylformamid ble tilbakesløpskoker i 3 timer. Flyktig materiale ble fjernet og residuet ble azeotrop-behandlet med toluen og tørket i vakuum, hvilket ga formamidinet som en blå-rød sirup.

n-butyllitium (100 mmol) i heksan ble fortynnet med 60 ml tetrahydrofuran ved -78°C . En løsning av 4,18 g (102 mmol) acetonitril i 80 ml tetrahydrofuran ble tilsatt over 15 min. og løsningen ble omrørt i 20 min. Det rå formamidin ble oppløst i 80 ml tetrahydrofuran og satt dråpevis til den kalde løsningen over 0,5 time. Etter omrøring i 2 timer ble reaksjonen ble stanset ved -78°C med 13 ml eddiksyre. Blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og flyktig materiale ble fjernet i vakuum. Residuet ble oppslemmet med vann og råproduktet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket. Dette materialet ble deretter vasket med kloroform og tørket, hvilket ga 7,95 g 6-etoksy-7-metoksy-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karbonitril som gule krystaller: massespektrum (elektrospray, m/e): M-H 243,2.

Eksempel 58

Metyl-2-amino-5-etoksy-4-metoksybenzoat

En blanding av 17,0 g (66,7 mmol) metyl-5-etoksy-4-metoksy-2-nitrobenzoat, 13,1 g (233 mmol) pulverisert jern og 17,7 g (334 mmol) ammoniumklorid i 95 ml vann og 245 ml metanol ble tilbakeløpskokt i 4,5 timer. Ytterligere 13,1 g jern ble tilsatt fulgt av tilbakeløpsbehandling i 2,5 timer. Deretter ble ytterligere 13,1 g jern og 17,7 g ammoniumklorid tilsatt og tilbakeløpsbehandling ble fortsatt i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite og metanol ble fjernet fra filtratet. Filtratet ble ekstrahert med kloroform og ekstraktene ble behandlet med Darco, inndampet og tørket i vakuum (50°C). Utbyttet var 11,0 g metyl-2-amino-5-etoksy-4-metoksybenzoat som gyldenbrune krystaller: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 225,9.

Eksempel 59

Metyl-5-etoksy-4-metoksy-2-nitrobenzoat

En blanding av 15,0 g (74,1 mmol) metyl-3-etoksy-4-metoksybenzoat i 45 ml eddiksyre ble behandlet med 15 ml kons. salpetersyre dråpevis over 12 min. Reaksjonsblandingen ble holdt ved 55°C i 45 min, avkjølt til 25°C og hellet i isvann. Produktet ble ekstrahert inn i metylenklorid og ekstraktene ble vasket med vann og fortynnet natriumhydroksyd, tørket og inndampet. Utbyttet var 17,8 g metyl 5-etoksy-4-metoksy-2-nitrobenzoat som gule krystaller: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 256,0.

Eksempel 60**Metyl-3-etoksy-4-metoksybenzoat**

En blanding av 24,3 g (134 mmol) metyl-3-hydroksy-4-metoksybenzoat, 36,8 g (267 mmol) vannfri kaliumkarbonat og 31,4 g (201 mmol) etyljodid i 500 ml dimetylformamid ble omrørt ved 100°C i 5,5 timer. En ytterligere mengde av etyljodid (31,4 g) og kaliumkarbonat (18,4 g) ble tilsatt og oppvarming ble fortsatt i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og flyktig materiale ble fjernet fra filtratet i vakuum. Residuet ble oppslemmet med vann og filtrert for å oppsamle produktet, som ble vasket med vann og tørket. Omkrystallisering fra heptan ga 15,6 g metyl-3-etoksy-4-metoksybenzoat som hvite krystaller: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 210,9.

Eksempel 61**Metyl-3-hydroksy-4-metoksybenzoat**

En løsning av 30,8 g (183 mmol) 3-hydroksy-4-metoksybenzosyre og 6 ml kons. svovelsyre i 600 ml metanol ble tilbakesløpskokt natten over. Mesteparten av løsningsmidlet ble fjernet og den gjenværende løsning ble hellet i 600 ml vann inneholdende 25 g natriumbikarbonat. Produktet ble ekstrahert inn i eter, behandlet med Darco, tørket og inndampet. Utbyttet var 31,8 g metyl-3-hydroksy-4-metoksybenzoat som blekgule krystaller.

Eksempel 62**N'-(2-karbetoksy-4,5-bis(2-metoksyetoksy)fenyl)-N,N-dimetylformamidin**

Til en omrørt løsning av 15,7 g (50 mmol) etyl-2-amino-4,5-bis(2-metoksyetoksy)benzoat (WO-96130347) i 50 ml DMF ved 0°C ble satt fosforoksyklorid (5,6 ml, 60 mmol) i løpet av 15 m. Den resulterende løsning ble oppvarmet ved 55°C i 45 m, avkjølt, fortynnet med metylenklorid og behandlet ved 0°C med 200 ml N/1 natriumhydroksyd i løpet av 2 m. Det organiske laget ble separert og vasket ved 0°C med vann. Løsningen ble tørket og inndampet med tilsatt toluen til stede, hvilket ga 18,4 g av en ravgul olje; NMR (CDCl₃) δ 3,02 (s, Me₂N).

Eksempel 63**1,4-dihydrokinolin-5,6-bis(2-metoksyetoksy)-3-karbonitril**

Til en omrørt løsning av n-butyllitium (44 ml 2,5 M i heksan; 110 mmol) i 65 ml THF ved -78°C ble satt en løsning av acetonitril (5,85 ml, 112 mmol) i 110 ml THF i løpet av 10 m. Etter omrøring ved -78°C i 15 m. ble blandingen behandlet med en
 5 løsning av N'-[2-karbetoksy-4,5-bis(2-metoksyetoksy)fenyl]-N,N-dimetylformamidin i 75 ml THF i løpet av 20 m. Etter 30 m. ved -78°C ble den omrørte blandingen behandlet med eddiksyre (14,3 ml, 250 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 25°C og omrørt i 2 timer. Blandingen ble inndampet til tørrhet og fortynnet med vann. Det
 10 resulterende hvite, faste stoff ble filtrert, vasket med vann og tørket, hvilket ga 10,7 g; massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 319,2.

Eksempel 64**4-klor-5,6-bis(2-metoksyetoksy)-kinolin-3-karbonitril**

En omrørt blanding av 1,4-dihydrokinolin-5,6-bis(2-metoksyetoksy)-3-karbonitril 9,68 g, 30,4 mmol) og 30 ml fosforoksyklorid ble tilbakeløpskoke i 1,5 timer. Den resulterende løsning ble konsentrert under vakuum og residuet ble omrørt med metylenklorid ved 0°C mens is-vann og natriumkarbonat ble tilsatt inntil pH i
 15 blandingen var 8-9. Det organiske laget ble separert, vasket med vann, tørket og konsentrert, hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff; massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 337,1, 339,1.

Eksempel 65**Metyl-4-metoksy-3-(3-morfolin-4-yl-propoksy))benzoat**

En omrørt blanding av metyl-isovanillat (22,6 g, 124 mmol), N-(3-klorpropyl)-morfolin (25,4 g, 155 mmol), kaliumkarbonat (18,8 g, 136 mmol), tetrabutylammoniumjodid (0,92 g, 2,5 mmol) og 248 ml 2-butanon ble tilbakeløpskoke i 20 timer. 2-butanonet ble avdampet og residuet ble omrørt med vann ved 0°C. Det
 25 resulterende hvite, faste stoff ble filtrert fra, vasket suksessivt med vann og heksan og tørket; Sm.p. 90-94°C.

Eksempel 66**Metyl-4-metoksy-5-(3-morfolin-4-yl-propoksy))-2-nitrobenzoat**

Til en omrørt løsning av metyl-4-metoksy-3-(3-morfolin-4-yl-propoksy))benzoat (30,9 g, 100 mmol) i 100 ml eddiksyre ved 25°C ble satt 50 ml 70% salpetersyre i løpet av 30 m. Løsningen ble oppvarmet til 45°C på hvilket punkt reaksjonen startet og var selvoppretholdende ved denne temperatur. Etter totalt 1,5 time ved 45-50°C ble blandingen avkjølt til 0°C, behandlet med is-vann og 240 g (1,75 mol) kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble vasket med vann, tørket og konsentrert, hvilket ga et gult, fast stoff, Sm.p. 78-82°C.

Eksempel 67**Metyl-2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolin-4-yl-propoksy))benzoat**

En løsning av metyl-4-metoksy-3-(3-morfolin-4-yl-propoksy))-2-nitrobenzoat (32,5 g, 91,7 mmol) i 110 ml metanol og 220 ml etylacetat ble hydrogenert ved 3,85 kg/cm² i nærvær av 2,0 g 10% Pd på karbon katalysator ved 25°C. Etter 4 timer ble blandingen filtrert og filtratet ble inndampet til tørrhet. Residuet ble omkrystallisert fra aceton-heksan, hvilket ga et gyldenbrunt, fast stoff, Sm.p. 78-82°C.

Eksempel 68**Etyl-2-(dimetylaminometylenamino)-4-metoksy-5-(3-morfolin-4-yl-propoksy))-benzoat**

En blanding av metyl-2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolin-4-yl-propoksy))benzoat (6,49 g, 20 mmol) og dimetylformamid-dimetylacetal (4,25 ml, 30 mmol) ble oppvarmet ved 100°C i 1,5 time. Alt flyktig materiale ble avdampet direkte ved 70°C, hvilket ga en sirup; massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 380,5.

Eksempel 69**1,4-dihydrokinolin-7-metoksy-6-(3-morfolin-4-yl-propoksy))-4-okso-3-karbonitril**

Til en omrørt løsning av n-butyllitium (17,6 ml 2,5 M i heksan; 44 mmol) i 26 ml THF ved -78°C ble satt en løsning av acetonitril (1,85 ml, 45 mmol) i 44 ml THF i løpet av 10 m. Etter omrøring ved -78°C i 15 m. ble blandingen behandlet med en løsning av etyl-2-(dimetylaminometylenamino)-4-metoksy-5-(3-morfolin-4-yl-propoksy))benzoat (7,6 g, 20 mmol) i 30 ml THF i løpet av 20 m. Etter 90 m. ved -78°C ble blandingen behandlet med karbondioksyd under langsom oppvarmning til

25°C og deretter inndampet til tørrhet. Residuet ble fordelt med n-butanol (200 ml) og halv-mettet NaCl-løsning (40 ml). Det organiske laget ble separert, vasket med mettet NaCl-løsning og inndampet til tørrhet. Det resulterende faste stoffet ble utgnidd suksessivt med kokende aceton og metanol, filtrert og tørket, hvilket ga et
 5 gyldenbrunt, fast stoff, Sm.p. 255-260°C.

Eksempel 70

4-klor-7-metoksy-6-(3-morfolin-4-yl-propoksy))-kinolin-3-karbonitril

En omrørt blanding av 1,4-dihydrokinolin-7-metoksy-6-(3-morfolin-4-yl-propoksy))-4-okso-3-karbonitril (4,75 g, 13,8 mmol), 0,10 ml DMF og 55 ml
 10 tionylklorid ble tilbakeløpskokt i 3 timer. Flyktig materiale ble fjernet ved inndampning ved 30°C og residuet ble omrørt ved 0°C med en blanding av metylenklorid og vann inneholdende kaliumkarbonat, hvilket ga pH 9-10. Det organiske laget ble separert, vasket med vann, tørket og konsentrert, hvilket ga et brunt, fast stoff; massespektrum
 15 (elektrospray, m/e) M+H 362,4, 364,4.

Eksempel 71

4-klor-7-etoksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril

122 mg (0,50 mmol) 7-etoksy-1,4-dihydro-6-metoksy-4-okso-kinolin-3-karbonitril og 2,0 ml metylenklorid ble blandet under N₂ og holdt ved en temperatur
 20 nær 25°C. Tilsetning av 218 µl (2,5 mmol) oksalyklorid og 10 µl (0,125 mmol) DMF. Omrøring natten over, fortynning med kloroform og omrøring i mettet natriumbikarbonat inntil basisk. Separering av lagene og tørking av det organiske lag med magnesiumsulfat, fjerning av løsningsmiddel og tørking i vakuum, ga 117 mg
 25 gyldenbrunt, fast stoff; massespektrum (elektrospray m/e): M+H = 262,8, 264,8.

Eksempel 72

7-etoksy-1,4-dihydro-6-metoksy-4-okso-kinolin-3-karbonitril

Tilsetning av 54,0 ml (135 mmol) n-butyllitium til 150 ml THF og avkjøling til -
 30 78°C under N₂. Dråpevis tilsetning over 20 minutter av 7,05 ml (135 mmol) acetonitril i 200 ml THF. Omrøring i 15 minutter og dråpevis tilsetning av en løsning av 17,99 g (64,2 mmol) metyl-4-etoksy-5-metoksy-2-(dimetylaminometylenamino)benzoat i 150 ml THF over 20 minutter. Omrøring i 0,5

time ved -78°C . Tilsetning av 11,0 ml (193 mmol) eddiksyre og gradvis oppvarmning til 25°C . Etter 2,5 timer ga fjerning av løsningsmiddel, oppslemning av residuet med vann, oppsamling av faste stoffer og tørking i vakuum, 13,025 g gult fast stoff: massespektrum (elektrospray m/e): $M+H = 245,2$.

Eksempel 73

Metyl-4-etoksy-5-metoksy-2-(dimetylaminometylenamino)benzoat

En blanding av 15,056 g (66,9 mmol) metyl-2-amino-4-etoksy-5-metoksybenzoat og 14,1 ml (100 mmol) N,N-dimetylformamid-dimetylacetal ble oppvarmet til 100°C under N_2 . Etter 4,5 timer ble ytterligere 4,7 ml (33,3 mmol) DMF/DMA tilsatt og varmen fjernet etter 5 timer. Fjerning av løsningsmiddel, azeotrop-behandling med toluen og tørking i vakuum, ga 18,211 g grå-brunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray m/e): $M+H = 281,3$.

Eksempel 74

Metyl-2-amino-4-etoksy-5-metoksybenzoat

En blanding av 24,110 g (94,5 mmol) metyl-4-etoksy-5-metoksy-2-nitrobenzoat, 15,81 g (283 mmol) jernpulver, 25,28 g (472 mmol) ammoniumklorid, 135 ml vann og 350 ml metanol ble oppvarmet til tilbakeløp under N_2 . Etter 3 og 5,5 timer tilsetning av samme mengde av jern og ammoniumklorid. Fjerning av varme etter 6,5 timer, tilsetning av etylacetat og mettet natriumbikarbonat, filtrering gjennom celite og separering av lagene. Vasking av organisk lag med mettet natriumbikarbonat, tørking med magnesiumsulfat, fjerning av løsningsmiddel og tørking i vakuum, ga 17,594 g rosa, fast stoff: massespektrum (elektrospray m/e): $M+H = 226,2$.

Eksempel 75

Metyl-4-etoksy-5-metoksy-2-nitrobenzoat

Oppløsning av 5,00 g (23,7 mmol) metyl-4-etoksy-3-metoksybenzoat i 25 ml eddiksyre under N_2 og dråpevis tilsetning av 6,1 ml (95,1 mmol) 69% salpetersyre over 30 minutter. Oppvarming til 50°C i 1,5 timer og helling i isbad. Ekstrahering med kloroform, vasking med fortynnet natriumhydroksyd-løsning og filtrering gjennom

magnesiumsulfat. Fjerning av løsningsmiddel og tørking i vakuum, ga 5,268 gråhvitt, fast stoff: massespektrum (elektrospray m/e): $M+H = 255,8$.

Eksempel 76

5 Metyl-4-etoksy-3-metoksybenzoat

En blanding av 25,0 g (137 mmol) metyl-vanillat, 38,87 g (274 mmol) kaliumkarbonat, 500 ml DMF og 16,5 ml (206 mmol) etyljodid ble oppvarmet til 100°C under N_2 . Etter 2,5 timer, avkjøling og fjerning av faste stoffer. Fjerning av løsningsmiddel og fordeling mellom vann og metylenklorid. Fjerning av
10 løsningsmiddel og tørking i vakuum, ga 25,85 g hvitt, fast stoff: massespektrum (EI m/e): $M = 210,0$.

Eksempel 77

7-etoksy-4-hydroksy-kinolin-3-karbonitril

15 En blanding av 10 g (73 mmol) 3-etoksy-anilin og 12,3 g (73 mmol) etyl-(etoksymetylen)-cyanoacetat ble oppvarmet i 90 ml Dowther ved 140°C i 7 timer. Til denne blandingen ble satt 250 ml Dowther. Løsningen ble omrørt og tilbakeløpskokt under nitrogen i 12 timer med periodisk avdestillering av etanol. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og det faste stoffet ble oppsamlet og vasket med heksan.
20 Det rå, faste stoffet ble behandlet med kokende etanol og deretter filtrert, hvilket ga 9,86 g brunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): $M+H 214,7$.

Eksempel 78

7-etoksy-4-hydroksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril

25 Til en suspensjon av 5 g (23 mmol) 7-etoksy-4-hydroksy-kinolin-3-karbonitril i 75 ml trifluoroeddiksyreanhydrid ble satt 5,5 g (69 mmol) ammonium-nitrat over en periode på 6 timer ved romtemperatur. Overskudd av anhydrid ble fjernet ved redusert trykk ved 45°C. Residuet ble omrørt med 300 ml vann. Det faste stoffet ble oppsamlet og behandlet med kokende etanol, hvilket ga 3,68 g fast stoff:
30 massespektrum (elektrospray, m/e) $M+H 259,8$.

Eksempel 79**4-klor-7-etoksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 3,45 g (13 mmol) 7-etoksy-4-hydroksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril, 5,55 g (26 mmol) fosforpentaklorid og 10 ml fosforoksyklorid ble
5 tilbakeløpskocht i 3 timer. Blandingen ble fortynnet med heksan og det faste stoffet ble oppsamlet. Det faste stoffet ble oppløst i 500 ml etylacetat og vasket med kald fortynnet natriumhydroksyd-løsning. Løsningen ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert gjennom en pute av silikagel. Løsningsmidlet ble fjernet, hvilket ga 2,1 g beige fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 277,7.

Eksempel 80**8-metoksy-4-hydroksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 12,6 g (75 mmol) 2-metoksy-4-nitroanilin og 12,7 g (75 mmol) etyl-(etoksymetylen)-cyanoacetat ble oppvarmet i 100 ml Dowther ved 120°C natten
15 over og 180°C i 20 timer. Til denne blandingen ble satt 300 ml Dowther. Løsningen ble omrørt og tilbakeløpskocht under nitrogen i 12 timer med periodisk avdestillering av etanol. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og det faste stoffet ble oppsamlet og vasket med heksan. Det rå, faste stoffet ble behandlet med kokende etanol og deretter filtrert, hvilket ga 12 g brunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e):
20 M+H 245,8.

Eksempel 81**4-klor-8-metoksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 4 g (16 mmol) 8-metoksy-4-hydroksy-6-nitro-kinolin-3-karbonitril, 6,66 g (32 mmol) fosforpentaklorid og 15 ml fosforoksyklorid ble
25 tilbakeløpskocht i 2,5 timer. Blandingen ble fortynnet med heksan og det faste stoffet ble oppsamlet. Det faste stoffet ble oppløst i 500 ml etylacetat og vasket med kald fortynnet natriumhydroksyd-løsning. Løsningen ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert gjennom en pute av silikagel. Løsningsmidlet ble fjernet, hvilket ga 2,05 g av et gyldenbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 263,7.

Eksempel 82**4-hydroksy-6,7,8-trimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 4,82 g metyl-3,4,5-trimetoksy-antranilat i 20 ml N,N-dimetylformamid-dimetylacetal ble tilbakeløpskokt i 18 timer og konsentrert i vakuum. Det rå amidinprodukt ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

Til 25 ml tetrahydrofuran ved -78°C ble satt 17,6 ml 2,5M n-butyllitium i heksaner.

Deretter ble 2,35 ml acetonitril i 45 ml tetrahydrofuran dråpevis tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -78°C i 15 minutter. Deretter ble en løsning av det rå amidin i 30 ml tetrahydrofuran dråpevis tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -78°C i 30 minutter, og deretter ble 5,7 ml eddiksyre tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og 100 ml vann ble tilsatt. Produktet ble oppsamlet, vasket med vann og tørket, hvilket ga 4,14 g 4-hydroksy-6,7,8-trimetoksy-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 280°C (dekomponert); massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 261,2.

Eksempel 83**4-klor-6,7,8-trimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

En omrørt blanding av 1,30 g 4-hydroksy-6,7,8-trimetoksy-kinolin-3-karbonitril, 10 ml fosforoksyklorid og 1 dråpe N,N-dimetylformamid ble tilbakeløpskokt i 10 minutter og dampet fri for flyktig stoff. Residuet ble omrørt med 20 ml 5% metylalkohol i etylacetat. Produktet ble oppsamlet og tørket, hvilket ga 1,12 g 4-klor-6,7,8-trimetoksy-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 161-163°C; massespektrum (EI, m/e): M 278,0452.

Eksempel 84**2-(dimetylamino-metylenamino)-3,6-dimetoksy-benzosyre-metylester**

En blanding av 3,46 g 2-amino-3,6-dimetoksybenzosyre (Manouchehr Azadi-Ardakani og Timothy W. Wallace, Tetrahedron, Vol. 44, No. 18, s. 5939 til 5952, 1988) i 20 ml N,N-dimetylformamid-dimetylacetal ble tilbakeløpskokt i 18 timer og konsentrert i vakuum. Til residuet ble satt 180 ml etylacetat. Blandingen ble filtrert og 200 ml heksaner ble satt til filtratet. Blandingen ble deretter konsentrert til 100 ml. Produktet ble oppsamlet og tørket, hvilket ga 3,25 g 2-(dimetylamino-metylenamino)-3,6-dimetoksy-benzosyre-metylester som et fast stoff, Sm.p. 81-83°C; massespektrum (EI, m/e): M 266,1263.

Eksempel 85**4-hydroksy-5,8-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

Til 12,5 ml tetrahydrofuran ved -78°C ble satt 8,8 ml 2,5M n-butyllitium i
5 heksaner. Deretter ble 1,18 ml acetonitril i 25 ml tetrahydrofuran tilsatt dråpevis.
Blandingen ble omrørt ved -78°C i 15 minutter. Deretter ble en løsning av 2-
(dimetylamino-metylenamino)-3,6-dimetoksy-benzosyre-metylester i 62 ml
tetrahydrofuran tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt ved -78°C i 10 minutter, og
deretter oppvarmet til romtemperatur i 15 minutter. Eddiksyre (3 ml) ble tilsatt, fulgt
10 av 200 ml vann. Produktet ble oppsamlet, vasket med vann og tørket, hvilket ga 1,57
g 4-hydroksy-5,8-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 300-305°C;
massespektrum (EI, m/e): M 230,0685.

Eksempel 86**4-klor-5,8-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

En omrørt blanding av 1,30 g 4-hydroksy-5,8-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril,
10 ml fosforoksyklorid og 2 dråper N,N-dimetylformamid ble tilbakesløpskokt i 10
minutter og dampet fri for flyktig stoff. Residuet ble omrørt med 50 ml vann.
Produktet ble oppsamlet og tørket, hvilket ga 1,74 g 4-klor-5,8-dimetoksy-kinolin-3-
20 karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 165-167°C; massespektrum (EI, m/e): M 248,0346.

Eksempel 87**Metyl-2-(dimetylaminometylenamino)-4,5-dietoksybenzoat**

Til en omrørt løsning av metyl-2-amino-4,5-dietoksybenzoat (4,79 g, 20 mmol)
25 i 20 ml DMF ved 0°C ble satt fosforoksyklorid (2,24 ml, 24 mmol) i løpet av 15 m.
Blandingen ble oppvarmet til 55°C og omrørt i 45 m. Den resulterende løsning ble
fortynnet med metylenklorid, avkjølt til 0°C og behandlet med 80 ml forhåndsavkjølt
N/1 natriumhydroksyd i løpet av 5 m. Det organiske laget ble separert og vasket ved
0°C med vann. Løsningen ble tørket og konsentrert, hvilket ga en ravgul olje; NMR
30 (CDCl₃) δ 3,00(s, Me₂N).

Eksempel 88**1,4-dihydrokinolin-6,7-dietoksy-4-okso-3-karbonitril**

Til en omrørt løsning av n-butyllitium (17,6 ml 2,5 M i heksan; 44 mmol) i 25 ml THF ved -78°C ble satt en løsning av acetonitril (2,35 ml, 45 mmol) i 44 ml THF i løpet av 10 m. Etter omrøring ved -78°C i 15 m. ble blandingen behandlet med en løsning av etyl-2-(dimetylaminometylenamino)-4,5-dietoksybenzoat (5,83 g, 19,8 mmol) i 30 ml THF i løpet av 30 m. Etter 30 m. ved -78°C ble blandingen behandlet med 5,7 ml (100 mmol) eddiksyre og inndampet til tørrhet. Residuet ble omrørt i vann og det resulterende utfelte stoff ble filtrert fra, vasket med vann og tørket, hvilket ga 4,01 g gråhvitt, fast stoff; NMR (DMSO-d₆) δ 8,58(s, 2-H).

Eksempel 89**4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril**

På samme måte som i Eksempel 64 ga behandling av 1,4-dihydrokinolin-6,7-dietoksy-4-okso-3-karbonitril med fosforoksyklorid tittelforbindelsen som et rosa, fast stoff, Sm.p. 170-175°C.

Eksempel 90**2-(dimetylamino-metylenamino)-3-metoksy-benzosyre-metylester**

En reaksjonsblanding av 5,0 g (29,9 mmol) 2-amino-3-metoksy-benzosyre i 25,0 ml DMF-DMA ble oppvarmet ved 100-105°C i 2,5 timer og deretter ble løsningsmidlet fjernet, hvilket ga en rød-blårød viskøs olje. Etter henstand i kjøleskap stivnet oljen, hvilket ga 5,8 g av produktet som et rødt-blårødt fast stoff i 82,8 % utbytte, massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 236,9

Eksempel 91**1,4-dihydro-8-metoksy-4-okso-kinolin-3-karbonitril**

Til 35,0 ml THF ble satt 26,6 ml (66,4 mmol) n-BuLi-løsning i løpet av 5 min. ved -78°C. Til den omrørte løsning ble satt en løsning av 3,55 ml (67,9 mmol) CH₃CN i 65 ml THF i løpet av 10 min. på hvilket tidspunkt løsningen ble en hvit suspensjon og deretter ble omrøring fortsatt i 15 min. ved -78° C. Til suspensjonen ble satt en løsning av 5,8 g (24,5 mmol) 2-(dimetylamino-metylenamino)-3-metoksy-benzosyre-metylester i 45 ml THF i løpet av 30 min. og deretter ble omrøring fortsatt i

30 min. ved -78°C , i løpet av hvilken tid blandingen gradvis ble klar. Løsningen ble behandlet med 8,5 ml HOAc. Den resulterende tykke oppslemning ble omrørt og oppvarmet til romtemperatur. Etter at mesteparten av løsningsmidlet ble avdampet ble residuet fortynnet med kaldt vann. Det separerte fast stoff ble oppsamlet ved
5 filtrering og vasket med vann. Etter tørking i vakuum ga dette 3,8 g av produktet som et gråhvitt, fast stoff i 77,6 % utbytte, sm.p. 270°C (dek.), massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 201,1

Eksempel 92

10 4-klor-8-metoksy-kinolin-3-karbonitril

En blanding av 3,8 g (19 mmol) 1,4-dihydro-8-metoksy-4-okso-kinolin-3-karbonitril og 40 ml fosforoksyklorid og 5 dråper DMF ble tilbakeløpskokt i 0,5 time. Blanding ble inndampet til tørrhet og fortynnet med heksan. Det faste stoffet ble
15 oppsamlet og blandet med kald fortynnet natriumkarbonat-løsning og ekstrahert mange ganger med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og filtrert gjennom en pute av silikagel. Fjerning av løsningsmidlet ga 3,8 g 4-klor-8-metoksy-kinolin-3-karbonitril som et gråhvitt, fast stoff i 91% utbytte, massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 219,1.

20 Eksempel 93

4-klor-7-metoksy-kinolin-3-karbonitril

På samme måte som i Eksempel 64 ga behandling av 1,4-dihydrokinolin-7-metoksy-4-okso-3-karbonitril med fosforoksyklorid tittelforbindelsen som et
gyldenbrunt, fast stoff; massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 219,2, 221,2.

25 Eksempel 94

7-benzylloksy-4-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril

Til en omrørt løsning av 26,9 ml *n*-butyllitium (2,5 M i heksan) i 50 ml THF ved -78°C ble satt 3,51 ml acetonitril i 20 ml THF i løpet av 10 min. Etter omrøring ved -78°C i 30 min. ble blandingen behandlet med 10 g L17741-150 (B. Floyd) i 20 ml
30 THF i løpet av 5 min. Etter 15 min. ved -78°C ble den omrørte blandingen oppvarmet til 0°C i ytterligere 30 min. Den ble deretter behandlet med 5 ml eddiksyre, oppvarmet til 25°C og omrørt i 30 min. Blanding ble inndampet til tørrhet og

fortynnet med vandig natriumbikarbonat. Det resulterende gråhvite, faste stoffet ble filtrert, vasket med vann, etylacetat og eter. Etter tørking ble 4,5 g 7-benzyloksy-4-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril oppnådd som et gråhvitt, fast stoff, dek. >255°C; massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 307.

Eksempel 95

7-benzyloksy-4-klor-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril

Til en omrørt suspensjon av 1 g 7-benzyloksy-4-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril i 10 ml metylenklorid ble satt 5 ml oksalyklorid (2M i metylenklorid) og 2 dråper N,N-dimetylformamid. Blandingen ble tilbakeløpskokt i 20 min. og til den ble langsomt tilsatt vandig natriumbikarbonat inntil boblingen opphørte. Etter separering av lagene ble det organiske laget inndampet til et lite volum, og deretter ført gjennom en plugg av magnesol. Eluering med 50 ml metylenklorid, fulgt av inndampning ga 0,6 g 7-benzyloksy-4-klor-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril som et blekgult, fast stoff, Sm.p. 282-284°C; massespektrum (elektrospray, m/e) M+H 325.

Eksempel 96

4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 400 mg (1,44 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril og 258 mg (1,88 mM) 6-aminoindolin-dihydrokloridsalt i 10 ml etanol ble tilbakeløpskokt i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C, og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C. Det faste stoffet ble oppløst i 50/50 metanol/kloroform og tørket på silikagel og renset ved kromatografi ved anvendelse av en gradient på 20% til 50% aceton i heksan, hvilket ga 496 mg av tittelforbindelsen som et gyldenbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 375,1, Sm.p. = 121-124°C.

Eksempel 97

4-(benzotiazol-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril-HCl-salt

En løsning av 500 mg (1,8 mM) av 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril og 353 mg (2,35 mM) av 6-aminobenzotiazol i 15 ml etanol ble tilbakeløpskokt i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 2 dråper konsentrert HCl og prøven ble oppvarmet i

5 minutter ved 100°C, og deretter ble det faste stoffet isolert ved filtrering. Det faste stoffet ble tatt opp i 20 ml etanol og fordøyet i 1 time. Den varme løsningen ble filtrert og det isolerte faste stoffet ble vasket med etanol og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 666 mg 4-(benzotiazol-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril-HCl-salt som et gyldenbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 391,0, Sm.p. = 285-287°C.

Eksempel 98

4-(benzo[1,3]dioksol-5-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 400 mg (1,44 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril og 258 mg (1,88 mM) 3,4-(metylendioksy)-anilin i 10 ml etanol ble tilbakeskutt i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 526 mg 4-(benzo[1,3]dioksol-5-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril som et gyldenbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 378,0, Sm.p. = 200-203°C.

Eksempel 99

6,7-dietoksy-4-(1H-indazol-6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 400 mg (1,44 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril og 250 mg (1,88 mM) 6-aminoindazol i 10 ml etanol ble tilbakeskutt i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 448 mg 6,7-dietoksy-4-(1H-indazol-6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril som et gyldenbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 374,1, Sm.p. = 143-145°C.

Eksempel 100

6,7-dietoksy-4-(4-metyl-2-okso-2H-kromen-7-ylamino)-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 400 mg (1,44 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril og 330 mg (1,88 mM) 7-amino-4-metyl-kumarin i 15 ml 2-metoksyetanol ble

tilbakeløpskokt i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 431 mg 6,7-dietoksy-4-(4-metyl-2-okso-2H-kromen-7-ylamino)-kinolin-3-karbonitril som et gyldenbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 416,0, Sm.p. = 282-284°C.

Eksempel 101

6,7-dietoksy-4-(1H-indol-6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 964 mg (3,50 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril og 830 mg (6,29 mM) 6-aminoindol i 5 ml 2-metoksyetanol ble tilbakeløpskokt i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 712 mg 6,7-dietoksy-4-(1H-indol-6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril som et gult, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 373,0, Sm.p. = 128-130°C.

Eksempel 102

6,7-dimetoksy-4-(1H-indazol-6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 500 mg (2,00 mM) 4-klor-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril og 975 mg (2,61 mM) 6-aminoindazol i 15 ml 2-metoksyetanol ble tilbakeløpskokt i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 738 mg av tittelforbindelsen som et gyldenbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 345,9, Sm.p. = 180-183°C.

Eksempel 103

4-(1H-benzotriazol-5-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 1,07 mg (3,87 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril og 675 mg (5,00 mM) 5-aminobenzotriazol i 15 ml 2-metoksyetanol ble tilbakeløpskokt i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Løsningen ble

gjort sur ved tilsetning av konsentrert HCl og det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C. Det faste stoffet ble tatt opp i 200 ml metanol og 500 µl 5N natriumhydroksyd og kokt i 20 minutter. Til denne heterogene blandingen ble satt 100 ml iseddik og volumet ble redusert til totalt 100 ml ved koking. Til blandingen med romtemperatur ble satt 500 ml iskaldt vann og det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 738 mg 4-(1H-benzotriazol-5-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril som et brunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 375,0, Sm.p. = Dekomponert ved 115°C.

Eksempel 104

4-(1,3-diokso-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 400 mg (1,44 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril og 305 mg (1,88 mM) 4-aminoftalimid i 10 ml etanol ble tilbakeløpskokt i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 348 mg 4-(1,3-diokso-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril som et gult, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 402,9, Sm.p. = 248-251°C.

Eksempel 105

4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 400 mg (1,44 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril og 232 mg (1,54 mM) 1,4-benzodioksan-6-amin i 15 ml 2-metoksyetanol ble tilbakeløpskokt i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 526 mg 4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril som et gult, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 402,9, Sm.p. = 225-227°C.

Eksempel 106**4-(1H-indazol-6-ylamino)-6,7-bis-(2-metoksy-etoksy)-kinolin-3-karbonitril**

En løsning av 400 mg (1,19 mM) 4-klor-6,7-(2-metoksyetoksy)-kinolin-3-karbonitril og 174 mg (1,31 mM) 6-aminoindazol i 12 ml 2-metoksyetanol ble
5 tilbakeløpskokt i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 362 mg 4-(1H-indazol-6-ylamino)-6,7-bis-(2-metoksy-etoksy)-kinolin-3-karbonitril som et oransje, fast stoff: massespektrum (elektrospray,
10 m/e): M+H 434,0, Sm.p. = 105-110°C.

Eksempel 107**4-(1,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-ftalazin-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril**

En løsning av 400 mg (1,44 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril og
15 273 mg (1,54 mM) 4-aminoftalhydrazidhydrat i 15 ml 2-metoksyetanol ble tilbakeløpskokt i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Løsningen ble gjort sur ved tilsetning av konsentrert HCl og det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C. Det
20 faste stoffet ble tatt opp i 200 ml metanol og 500 µl 5N natriumhydroksyd og kokt i 20 minutter. Til denne heterogene blandingen ble satt 100 ml iseddik og volumet ble redusert til totalt 100 ml ved koking. Til blandingen med romtemperatur ble satt 500 ml iskaldt vann og det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C. Det faste stoffet ble tatt opp i 400 ml etanol inntil
25 volumet var redusert til 150 ml. Den varme løsningen ble filtrert og det faste stoffet ble vasket med etanol og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 121 mg av tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 418,0, Sm.p. = >270°C.

Eksempel 108**6,7-dietoksy-4-(indan-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril**

En løsning av 400 mg (1,44 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril og 205 mg (1,54 mM) 5-aminoindan i 12 ml 2-metoksyetanol ble tilbakeløpskoke i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C. Det brune, faste stoffet ble oppløst og tatt opp i 200 ml etanol og volumet ble redusert til 100 ml. Det faste stoffet ble isolert fra den varme løsningen og vasket med etanol fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 435 mg 6,7-dietoksy-4-(indan-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril som et brunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 374,0, Sm.p. = 85-88°C.

Eksempel 109**4-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oksazin-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril**

En løsning av 400 mg (1,44 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril, 274 mg (1,54 mM) 5-aminoisatoinisyre-anhydrid og 161 mg (1,44 mM) pyridin- hydroklorid i 15 ml 2-metoksyetanol ble tilbakeløpskoke i 3 timer. Den varme løsningen ble filtrert og det faste stoffet ble vasket med etanol og tørket under vakuum ved 60°C, hvilket ga 482 mg av HCl-saltet av 4-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oksazin-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril som et grått, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 418,9, Sm.p. = >270°C.

Eksempel 110**6,7-dietoksy-4-(1-okso-indan-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril**

En løsning av 400 mg (1,44 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril, 227 mg (1,54 mM) 6-amino-1-indanon og 161 mg (1,44 mM) pyridin- hydroklorid i 12 ml 2-metoksyetanol ble tilbakeløpskoke i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 483 mg 6,7-dietoksy-4-(1-okso-indan-5-

ylamino)-kinolin-3-karbonitril som et hvitt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 388,0, Sm.p. = dekomponert ved 263°C.

Eksempel 111

6,7-dietoksy-4-(3-okso-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 400 mg (1,44 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril, 230 mg (1,54 mM) 6-aminoftalid og 161 mg pyridin-hydroklorid i 12 ml 2-metoksyetanol ble tilbakeløpskocht i 3 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 535 mg 6,7-dietoksy-4-(3-okso-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril som et hvitt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 390,1, Sm.p. = 280-284°C.

Eksempel 112

4-(1,1-diokso-1H-benzo[b]tiofen-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 400 mg (1,44 mM) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril, 230 mg (1,54 mM) 6-amino-1,1-dioksobenzo[b]tiofen og 161 mg pyridin-hydroklorid i 12 ml 2-metoksyetanol ble tilbakeløpskocht i 6 timer. Til den varme løsningen ble satt 1 ml 1M natriumkarbonat og prøven ble oppvarmet i 5 minutter ved 100°C og deretter hellet i 300 ml isvann. Det faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C. Det faste stoffet ble oppløst i aceton og tørket på silikagel under høyvakuum. Rensning av forbindelsen ble oppnådd ved kromatografi ved anvendelse av en gradient av 30% til 50% aceton i heksan. Den første av de tre komponenter av blandingen isolert fra kolonnen var det ønskede produkt. Fjerning av løsningsmidlet ved inndampning ga 69 mg 4-(1,1-diokso-1H-benzo[b]tiofen-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril som et gult, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 421,9, Sm.p. = 155-160°C.

Eksempel 113

4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-6,7-metoksy-kinolin-3-karbonitril

En løsning av 400 mg (1,61 mM) 4-klor-6,7-metoksy-kinolin-3-karbonitril og 366 mg (1,77 mM) 6-aminoindolin-dihydroklorid i 12 ml 2-metoksyetanol ble

tilbakeløpskokt i 3 timer. Den varme løsningen ble filtrert for å isolere det resulterende faste stoff som deretter ble vasket med vann fulgt av eter og tørket under vakuum ved 80°C. Det faste stoffet ble oppløst i 1 til 1 metanol og kloroform og tørket på silikagel under høyvakuum. Rensning av forbindelsen ble oppnådd ved kromatografi ved anvendelse av en gradient av 30% til 60% aceton i heksan. Den første av de tre komponenter av blandingen isolert fra kolonnen var det ønskede produkt. Kolonne-fraksjonene ble redusert til et volum på 10 ml og deretter fortynnet med 250 ml heksan. Det resulterende faste stoffet ble isolert, vasket med heksan og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 16 mg 4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-6,7-metoksy-kinolin-3-karbonitril som et gyldenbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 347,0, Sm.p. = dekomponert ved 175°C.

Eksempel 114

4-(1H-indol-5-ylamino)-6-nitro-kinolin-3-karbonitril

En blanding av 5,00 g (21,5 mmol) 4-klor-6-nitro-3-kinolinkarbonitril, 200 ml etanol og 3,40 g (25,8 mmol) 5-aminoindol ble oppvarmet til tilbakeløp under N₂ i 3,5 timer. Varmer ble fjernet, blandingen ble gjort basisk med mettet natriumbikarbonat, løsningsmidler ble fjernet; azeotrop-behandling med etanol. Oppsamling av faste stoffer og vasking med heksan og deretter vann. Oppløsning av faste stoffer i 200 ml etylacetat, tilsetning av Darco og filtrering. Fjerning av løsningsmiddel og tørking i vakuum natten over (50°C). Vasking ytterligere to ganger med eter for fjerning av aminoindol-utgangsmateriale ga 4,372 g rød-brunt, fast stoff: massespektrum (m/e elektrospray): M+H = 330,2.

Eksempel 115

7-etoksy-4-(indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril

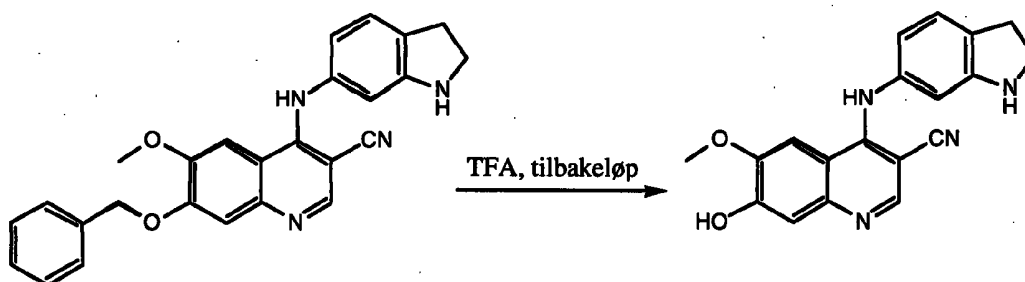
En blanding av 500 mg (1,90 mmol) 4-klor-7-etoksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril, 30 ml etanol og 304 mg (2,28 mmol) 6-aminoindazol ble oppvarmet til tilbakeløp under N₂. Varmen ble fjernet etter 4 timer og blandingen gjort basisk med mettet natriumbikarbonat. Fjerning av løsningsmidler, oppslemning av residuet med heksan, oppsamling av faste stoffer og tørking. Vasking med vann og tørking i vakuum ga 546 mg gyldenbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray m/e): M+H = 359,9.

Eksempel 116**7-benzyloksy-4-klor-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Totalt 500 mg (1,63 mM) 7-benzyloksy-4-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril ble tatt opp i 3 ml oksalyklorid (2M i CHCl_3) og fikk stå i 15 min. fulgt av tilbakeløpsbehandling i 1 time. Løsningen fikk avkjøles og ble deretter fortynnet med 300 mg heksan, hvilket ga et grønt, fast stoff. Det faste stoffet ble isolert og vasket med overskudd av heksan og tørket under vakuum ved 40°C , hvilket ga 586 mg 7-benzyloksy-4-klor-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril som hydrogenkloridsaltet. Denne forbindelsen ble anvendt umiddelbart i neste trinn.

Eksempel 117**7-benzyloksy-4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

En løsning av 586 mg (1,60 mM) 7-benzyloksy-4-klor-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril, 560 mg (1,70 mM) 6-aminoindolin-dihydrkloridsalt og 208 mg (1,80 mM) pyridin-hydroklorid i 13 ml 2-metoksyetanol ble tilbakeløpskokt i 3 timer. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og det resulterende faste stoffet ble isolert og vasket med overskudd av etanol og tørket under vakuum ved 80°C . Det resulterende faste stoffet ble tatt opp i 300 ml etanol og volumet ble redusert til 100 ml. Det faste stoffet ble isolert fra den varme løsningen og opptaksprosessen ble gjentatt en andre gang. Det faste stoffet ble igjen isolert fra den varme løsningen, hvilket ga 206 mg 7-benzyloksy-4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril som et gyldenbrunt, fast stoff.



Eksempel 118**4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-7-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Til 5 ml trifluoreddiksyre ble satt 206 mg 7-benzyloksi-4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril og reaksjonen ble tilbakeløpskokt i 1,5 timer. TFA ble fjernet under vakuum og den resulterende film ble oppløst i 7 ml metanol fulgt av tilsetning av 50 ml iskald mettet natriumbikarbonat. Løsningen fikk stå ved 10°C i 1 time. Det resulterende faste stoffet ble isolert, vasket med overskudd av vann og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 107 mg 4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-7-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril. Denne forbindelsen ble anvendt direkte i neste trinn uten rensning.

Eksempel 119**4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-6-metoksy-7-(3-pyridin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril**

Til en 0°C løsning bestående av 2 ml kloroform, 1 ml tetrahydrofuran, 167 mg (0,64 mM) trifenylfosfin, 52 µl (0,40 mM) 4-hydroksypropylpyridin og 107 mg (0,32 mM) 4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-7-hydroksy-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril, ble langsomt satt 101 µL (0,64 mM) DEAD. Reaksjonen fikk løpe ved 0°C i 15 min. og blandingen fikk deretter oppvarmes til romtemperatur. Den heterogene løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 7 timer. TCL og ES MS viste ingen tegn til produktdannelse. Ytterligere 1 ml kloroform og 500 ml tetrahydrofuran ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i 14 timer. Nok en gang ble ingen tegn til produktdannelse sett. Volumet av reaksjonsblandingen ble redusert til 1 ml ved oppvarmning og deretter bragt til 4 ml ved tilsetning av tetrahydrofuran. Da reaksjonsblandingen var avkjølt til romtemperatur ble ytterligere 80 mg (0,32 mM) trifenylfosfin, 25 µl (0,20 mM) 4-hydroksypropylpyridin tilsatt, fulgt av langsom tilsetning av 50 µL (0,32 mM) DEAD. Reaksjonsblandingen ble raskt til en klar brun løsning. Etter seks timer ved romtemperatur viste TLC og massespektrum at reaksjonen var fullstendig. Til reaksjonsblandingen ble satt 10 ml 1N HCl fulgt av 20 ml vann. Løsningen ble ekstrahert fem ganger med 25 ml porsjoner av kloroform. Vannlaget fikk stå i tre timer ved romtemperatur og det resulterende brune, faste stoffet ble isolert ved filtrering. Filtratet ble behandlet med fast natriumbikarbonat inntil et gult, fast stoff ble utfelt fra løsning. Fellingen ble isolert og vasket med

overskudd av vann fulgt av 1 ml dietyler og tørket under vakuum ved 80°C, hvilket ga 57 mg 4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-6-metoksy-7-(3-pyridin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril som et gult, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): 452,3 M+H, 226,7 M+2H/2, Sm.p. = 100-105°C.

Eksempel 120

2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-karboksylysyre-metylester

En løsning av 19,6 g (109 mmol) 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-karboksylysyre (*J. Chem. Soc.*, 3445, 1957) i 400 ml MeOH inneholdende 4 ml H₂SO₄ ble tilbakeløpskocht natten over. Natriumbikarbonat (18 g) ble tilsatt, løsningsmidlet ble fjernet og residuet ble utnidd mange ganger med Et₂O. Vaskingene ble samlet, filtrert gjennom vannfri MgSO₄ og inndampet, hvilket ga 20,7 g av tittelforbindelsen som en blekgul olje: massespektrum (elektron impact, m/e): 194.

Eksempel 121

7-nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-karboksylysyre-metylester

Salpetersyre (18 ml) ble satt dråpevis til en løsning av 15,0 g (77,3 mmol) 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-karboksylysyre-metylester i 45 ml HOAc. Løsningen ble oppvarmet ved 60°C i 1,5 timer. Ytterligere 9 ml HNO₃ ble deretter tilsatt og oppvarmning ble fortsatt i 1,5 timer ved 70°C. Reaksjonsblandingen ble hellet i is-H₂O og det faste produktet ble oppsamlet, vasket godt med H₂O og tørket. Omkrystallisering fra heptan-toluen ga 16,8 g av tittelforbindelsen som gule krystaller: massespektrum (elektronstøt, m/e): 239.

Eksempel 122

7-amino-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-karboksylysyre-metylester

En blanding av 12,0 g (50,2 mmol) 7-nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-karboksylysyre-metylester, 11,2 g (201 mmol) pulverisert Fe og 13,3 g (257 mmol) NH₄Cl i 175 ml MeOH og 70 ml H₂O ble tilbakeløpskocht i 5,5 timer. Ytterligere 11,2 g Fe og 13,3 g NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet i ytterligere 5,5 timer. Til slutt ble 5,5 g Fe og 6,5 g NH₄Cl tilsatt og blandingen ble oppvarmet i 4 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite, puten ble vasket godt med MeOH og filtratet og vaskevæsker ble samlet. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet

ble oppslemmet i H₂O og oppsamlet. Råproduktet ble filtrert gjennom silika (CHCl₃), hvilket ga 9,5 g av tittelforbindelsen som gyldenbrune krystaller: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 209,9.

5 Eksempel 123

9-okso-2,3,6,9-tetrahydro-[1,4]dioksino[2,3-g]kinolin-8-karbonitril

En løsning av 9,71 g (46,5 mmol) 7-amino-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-karboksytsyre-metylester og 11,1 g (92,9 mmol) dimetylformamid-dimetylacetal i 45 ml DMF ble tilbakeløpskocht under N₂ i 6 timer. Flyktig materiale ble fjernet og
10 residuet ble azeotrop-behandlet med toluen og tørket i vakuum, hvilket ga formamidin som en blå-rød sirup.

n-butyllitium (102 mmol) i heksan ble fortynnet med 70 ml THF ved -78°C under N₂.

En løsning av 4,31 g (105 mmol) acetonitril i 85 ml THF ble tilsatt over 15 min. og

løsningen ble omrørt i 25 min. Det rå formamidin ble oppløst i 90 ml THF og satt
15 dråpevis til den kalde løsningen over 0,5 time. Etter omrøring i 1,25 timer ble

reaksjonen ble stanset ved -78°C med 13,4 ml eddiksyre. Blandingen fikk

oppvarmes til romtemperatur og flyktig materiale ble fjernet i vakuum. Residuet ble

opslemmet med H₂O og råproduktet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med H₂O

og tørket. Det faste materialet ble kokt med MeOH, oppsamlet og tørket i vakuum
20 (50°C), hvilket ga 7,62 g av tittelforbindelsen som et gyldenbrunt pulver:

massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 228,8.

Eksempel 124

9-klor-2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-g]kinolin-8-karbonitril

25 En blanding av 7,06 g (31,0 mmol) WAY 170839 og 35 ml POCl₃ ble

tilbakeløpskocht i 3,5 timer. POCl₃ ble fjernet og is-H₂O ble tilsatt fulgt av fast

NaHCO₃ til pH 8. Produktet ble oppsamlet, vasket godt med H₂O og tørket i vakuum,

hvilket ga 7,42 g 9-klor-2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-g]kinolin-8-karbonitril som et

gyldenbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 246,8.

Eksempel 125**9-(1H-indazol-6-ylamino)-2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-g]kinolin-8-karbonitril**

En blanding av 1,00 g (4,07 mmol) 9-klor-2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-g]kinolin-8-karbonitril og 0,649 g (4,88 mmol) 6-aminoindazol i 25 ml EtOH ble tilbakeløpskokt under N₂ i 5,7 timer. Mettet NaHCO₃ ble tilsatt og løsningsmidlet ble fjernet. Residuet ble oppslemmet med H₂O, filtrert, vasket med H₂O og kald EtOH og tørket. Råproduktet ble kokt med EtOH, filtrert og tørket i vakuum (50°C), hvilket ga 1,06 g 9-(1H-indazol-6-ylamino)-2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-g]kinolin-8-karbonitril som gyldenbrune krystaller: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 344,3.

Eksempel 126**6-etoksy-4-(1H-indazol-6-ylamino)-7-metoksykinolin-3-karbonitril**

En blanding av 1,00 g (3,82 mmol) 4-klor-6-etoksy-7-metoksykinolin-3-karbonitril og 0,609 g (4,58 mmol) 6-aminoindazol i 20 ml EtOH ble tilbakeløpskokt under N₂ i 8 timer. Mettet NaHCO₃ ble tilsatt, løsningsmiddel ble fjernet og residuet ble azeotrop-behandlet to ganger med EtOH. Det faste stoffet ble oppslemmet med kald EtOH, oppsamlet, vasket to ganger med H₂O og tørket. Omkrystallisering fra EtOH ga 0,646 g 6-etoksy-4-(1H-indazol-6-ylamino)-7-metoksykinolin-3-karbonitril som gyldenbrune krystaller: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 359,9.

Eksempel 127**6,7-dietoksy-4-(1-metyl-2,5-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]-diazepin-7-ylamino)-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,5 g (1,8 mmol) 4-klor-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,35 g (1,8 mmol) 7-amino-1-metyl-2,5-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin og 0,21 g pyridin-hydroklorid ble tilbakeløpskokt i etoksyetanol i 5 timer. Løsningsmidlet ble fjernet ved redusert trykk. Residuet ble omrørt med ammoniumhydroksyd og det uoppløselige materialet ble oppsamlet, hvilket ga 0,8 g tittelforbindelse som et gyldenbrunt, fast stoff. krystaller: massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 446,0.

Eksempel 128**4-(1H-indazol-6-ylamino)-6,7,8-trimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,279 g 4-klor-6,7,8-trimetoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,147 g 6-aminoindazol, 0,020 pyridin-hydroklorid og 15 ml etoksyetanol ble omrørt under nitrogen ved tilbakeløpstemperatur i 1 time. Blandingen ble avkjølt og satt til 100 ml vann. Til denne blandingen ble satt natriumkarbonat til pH 9. Produktet ble oppsamlet, vasket med vann og tørket, hvilket ga 0,332 g 4-(1H-indazol-6-ylamino)-6,7,8-trimetoksy-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 243-245°C; massespektrum (EI, m/e): M 375,1331.

Eksempel 129**6,7-dimetoksy-4-(4-metyl-2-okso-1,2-dihydro-kinolin-7-ylamino)-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,249 g 4-klor-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,174 g karbostyrl 124, 0,020 g pyridinhydroklorid og 10 ml etoksyetanol ble omrørt under nitrogen ved tilbakeløpstemperatur i 30 minutter. Blandingen ble avkjølt og satt til 40 ml vann. Til denne blandingen ble satt natriumkarbonat til pH 9. Produktet ble oppsamlet, vasket med vann og tørket, hvilket ga 0,356 g 6,7-dimetoksy-4-(4-metyl-2-okso-1,2-dihydro-kinolin-7-ylamino)-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. >300°C; massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 387,1446.

Eksempel 130**6,7-dimetoksy-4-(2-metyl-benzotiazol-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,249 g 4-klor-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,237 g 5-amino-2-metylbenzotiazol-dihydroklorid, 0,158 g pyridin og 10 ml etoksyetanol ble omrørt under nitrogen, ved tilbakeløpstemperatur i 20 minutter. Blandingen ble avkjølt og satt til 40 ml vann. Til denne blandingen ble satt natriumkarbonat til pH 9. Produktet ble oppsamlet, vasket med vann og tørket, hvilket ga 0,356 g 6,7-dimetoksy-4-(2-metyl-benzotiazol-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 118-120°C; massespektrum (EI, m/e): M 376,0973.

Eksempel 131**6,7-dimetoksy-4-(2-okso-2,3-dihydro-benzotiazol-6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,249 g 4-klor-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,166 g 6-amino-2-benzotiazolinon, 0,020 g pyridin-hydroklorid og 10 ml etoksyetanol ble
5 omrørt under nitrogen ved tilbakeløpstemperatur i 20 minutter. Blandingen ble
avkjølt og satt til 40 ml vann. Til denne blandingen ble satt natriumkarbonat og
konsentrert saltsyre for å regulere pH til 7. Produktet ble oppsamlet, vasket med
vann og tørket, hvilket ga 0,326 g 6,7-dimetoksy-4-(2-okso-2,3-dihydro-benzotiazol-
6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 285-287°C; massespektrum
10 (elektrospray, m/e): M+H 379,0858.

Eksempel 132**6,7-dimetoksy-4-(kinolin-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,249 g 4-klor-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,288 g 5-
15 aminokinolin, 0,020 g pyridin-hydroklorid og 10 ml etoksyetanol ble oppvarmet under
nitrogen i et forseglet rør ved 200°C i 2 timer. Blandingen ble avkjølt og satt til 100
ml vann. Til denne blandingen ble satt natriumkarbonat til pH 9. Produktet ble
oppsamlet, vasket med vann og tørket, hvilket ga 0,132 g 6,7-dimetoksy-4-(kinolin-5-
ylamino)-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 115°C (dekomponert);
20 massespektrum (EI, m/e): M 356,1276.

Eksempel 133**4-(isokinolin-5-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,249 g 4-klor-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,288 g 5-
25 aminoisokinolin, 0,020 g pyridinhydroklorid og 10 ml etoksyetanol ble oppvarmet
under nitrogen i et forseglet rør ved 200°C i 2 timer. Blandingen ble avkjølt og satt til
100 ml vann. Til denne blandingen ble satt natriumkarbonat til pH 9. Produktet ble
oppsamlet, vasket med vann og tørket, hvilket ga 0,100 g 4-(isokinolin-5-ylamino)-
6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 140°C (dekomponert);
30 massespektrum (EI, m/e): M 356,1279.

Eksempel 134**6,7-dimetoksy-4-(kinolin-8-ylamino)-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,249 g 4-klor-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,288 g 8-aminokinolin, 0,020 g pyridinhydroklorid og 10 ml etoksyetanol ble oppvarmet under nitrogen i et forseglet rør ved 200°C i 2 timer. Blandingen ble avkjølt og satt til 100 ml vann. Til denne blandingen ble satt natriumkarbonat til pH 9. Produktet ble oppsamlet, vasket med vann og tørket, hvilket ga 0,167 g 6,7-dimetoksy-4-(kinolin-8-ylamino)-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 150°C (dekomponert); massespektrum (EI, m/e): M 356,1271.

Eksempel 135**4-(8-hydroksy-kinolin-5-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,249 g 4-klor-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,233 g 5-amino-8-hydroksykinolin dihydroklorid, 0,158 g pyridin og 10 ml etoksyetanol ble omrørt under nitrogen ved tilbakeløpstemperatur i 2 timer. Blandingen ble avkjølt og satt til 40 ml vann. Til denne blandingen ble satt natriumkarbonat og konsentrert saltsyre for å regulere pH til 7. Produktet ble oppsamlet, vasket med vann og tørket, hvilket ga 0,210 g 4-(8-hydroksy-kinolin-5-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 150°C (dekomponert); massespektrum (EI, m/e): M 372,1228.

Eksempel 136**4-(1H-indol-4-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,249 g 4-klor-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,132 g 4-aminoindol, 0,020 g pyridinhydroklorid og 10 ml etoksyetanol ble omrørt under nitrogen ved tilbakeløpstemperatur i 2 timer. Blandingen ble avkjølt og satt til 40 ml vann. Til denne blandingen ble satt natriumkarbonat og konsentrert saltsyre for å regulere pH til 7. Produktet ble oppsamlet, vasket med vann og tørket, hvilket ga 0,249 g 4-(1H-indol-4-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 260°C (dekomponert); massespektrum (EI, m/e): M 344,1282.

Eksempel 137**4-(1H-indazol-5-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,249 g 4-klor-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,132 g 5-aminoindazol, 0,020 g pyridin-hydroklorid og 10 ml etoksyetanol ble omrørt under nitrogen ved tilbakeløpstemperatur i 2 timer. Blandingen ble avkjølt og satt til 40 ml vann. Til denne blandingen ble satt natriumkarbonat og konsentrert saltsyre for å regulere pH til 7. Produktet ble oppsamlet, vasket med vann og tørket, hvilket ga 0,252 g 4-(1H-indazol-5-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 290-295°C; massespektrum (EI, m/e): M 345,1217.

Eksempel 138**4-(1H-indazol-6-ylamino)-5,8-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,148 g 4-klor-5,8-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,093 g 6-aminoindazol og 5 ml etoksyetanol ble omrørt under nitrogen ved tilbakeløpstemperatur i 30 minutter. Blandingen ble avkjølt og satt til 50 ml vann. Til denne blandingen ble satt natriumkarbonat til pH 9. Produktet ble oppsamlet, vasket med vann, tørket og vasket med 10 ml heksaner-etylacetat (4:1), hvilket ga 0,189 g 4-(1H-indazol-6-ylamino)-5,8-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril som et fast stoff, Sm.p. 302-305°C; massespektrum (EI, m/e): M 345,1223.

Eksempel 139**4-(1H-indazol-6-ylamino)-7-metoksy-6-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril-hydroklorid**

En blanding av 0,362 g 4-klor-7-metoksy-6-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril, 0,267 g 6-aminoindazol og 10 ml etoksyetanol ble omrørt under nitrogen ved tilbakeløpstemperatur i 30 minutter. Blandingen ble avkjølt og satt til 50 ml av en blanding av etylacetat/acetone/metylalkohol (5:5:2). Produktet ble oppsamlet, vasket med vann, tørket og vasket med 10 ml heksaner-etylacetat (4:1), hvilket ga 0,189 g 4-(1H-indazol-6-ylamino)-7-metoksy-6-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril hydroklorid som et fast stoff, Sm.p. 100°C (dekomponert); massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 459,2146.

Eksempel 140**4-(3H-benzotriazol-5-ylamino)-7-metoksy-6-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril-hydroklorid**

En blanding av 0,362 g 4-klor-7-metoksy-6-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril, 0,268 g 5-aminobenzotriazol og 10 ml etoksyetanol ble omrørt under nitrogen ved tilbakeløpstemperatur i 30 minutter. Blandingen ble avkjølt og satt til 50 ml av en blanding av etylacetat/acetone/metylalkohol (5:5:2). Produktet ble oppsamlet, vasket med vann, tørket og vasket med 10 ml heksan-etylacetat (4:1), hvilket ga 0,142 g 4-(3H-benzotriazol-6-ylamino)-7-metoksy-6-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril-hydroklorid som et fast stoff, Sm.p. 260°C (dekomponert); massespektrum (elektrospray, m/e): M+H 460,2096.

Eksempel 141**4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Til en suspensjon av 218,6 mg (1,0 mmol) 4-klor-6-metoksy-3-kinolinkarbonitril og 159,8 mg (1,2 mmol) 6-aminoindazol i 10 ml 2-etoksyetanol ble satt 115,6 mg (1,0 mmol) pyridin-hydroklorid. Den resulterende reaksjonsblanding ble tilbakeløpskokt i 1 time. Etter avkjøling ble mesteparten av løsningsmidlet avdampet og residuet ble fortynnet med eter. Fellingen ble oppsamlet ved filtrering og tatt opp i vann. Den vandige suspensjonen ble nøytralisert til PH 7-8 ved tilsetning av mettet natriumkarbonat vandig løsning og omrørt i 15 min. Det separerte faste stoffet ble filtrert fra og vasket med vann og eter. Etter tørking i vakuum ble 297,5 mg (94,3 %) av produktet oppnådd som et dypgult fast stoff, sm.p. > 250°C, masse (elektrospray, m/e): M+H 315,8. HRCIMS m/z: beregnet 315,112 for C₁₈H₁₃N₅O (M⁺), funnet 315,1124

Eksempel 142**4-(3H-benzotriazol-5-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 141, ble 218,6 mg (1 mmol) 4-klor-6-metoksy-3-kinolinkarbonitril i 10 ml 2-etoksyetanol og i nærvær av 115,6 mg (1 mmol) pyridin-hydroklorid, omsatt med 161,0 mg (1,2 mmol) 5-aminobenzotriazol, hvilket ga 302,9 mg (95,8 %) av produktet som et gult, fast

stoff, sm.p. $>250^{\circ}\text{C}$, masse (elektrospray, m/e): M+H 316,9. HRCIMS beregnet: 316,107 for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$ (M^+), funnet 316,1081

Eksempel 143

4-(1H-indazol-6-ylamino)-7-metoksy-kinolin-3-karbonitril

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 141, ble 200,0 mg (0,914 mmol) 4-klor-7-metoksy-3-kinolinkarbonitril i 10 ml 2-etoksyetanol og i nærvær av 105,6 mg (0,914 mmol) pyridin-hydroklorid, omsatt med 147,8 mg (1,1 mmol) 6-aminoindazol, hvilket ga 280,0 mg (97,3 %) av produktet som et dypgult fast stoff, sm.p. $>250^{\circ}\text{C}$, masse (elektrospray, m/e): M+H 315,9. HRCIMS: beregnet 315,112 for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ (M^+), funnet 315,1124.

Eksempel 144

4-(3H-benzotriazol- 5-ylamino)-7-metoksy-kinolin-3-karbonitril

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 141, ble 218,6 mg (1,0 mmol) 4-klor-7-metoksy-3-kinolinkarbonitril i 10 ml 2-etoksyetanol og i nærvær av 115,6 mg (1,0 mmol) pyridin-hydroklorid omsatt med 161,0 mg (1,2 mmol) 5-aminobenzotriazol, hvilket ga 231,0 mg (73,1 %) av produktet som et lysebrunt, fast stoff, sm.p. $>250^{\circ}\text{C}$, masse (elektrospray, m/e): M+H 316,9 HRCIMS: beregnet 316,107 for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$ (M^+), funnet 316,1063.

Eksempel 145

7-hydroksy-4-(1H-indazol- 6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril

En reaksjonsblanding av 1,74 g (5,52 mmol) 4-(1H-indazol-6-ylamino)-7-metoksy-kinolin-3-karbonitril og 15,3 g pyridin-hydroklorid ble oppvarmet ved 200-210 $^{\circ}\text{C}$ i 1,5 time. Etter avkjøling ble blandingen tatt opp i 3% NH_4OH vandig løsning. Fellingen ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann. Tørking i vakuum ga 1,66 g (63,8 %) av produktet som dypbrunt, fast stoff, sm.p. $>250^{\circ}\text{C}$, masse (elektrospray, m/e): M+H 301,9. HRCIMS: beregnet 302,1042 for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ (M^+) funnet 302,1079.

Eksempel 146**4-(1H-indol-5-ylamino)- 7-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 141, ble 1,0 g (4,57 mmol) 4-klor-7-metoksy-3-kinolinkarbonitril, 724,8 mg (5,48 mmol) 5-aminoindol og 528,3 mg (4,57 mmol) 5-aminoindol i 35 ml 2-etoksyetanol oppvarmet ved 120°C i 2 timer. Opparbeidingen ga 1,38 g produktet som et grønnaktig, grått fast stoff, sm.p. >250°C, masse (elektrospray, m/e): M+H 314,9 HRCIMS: beregnet 314,117 for C₁₉H₁₄N₄O (M⁺), funnet 314,1135.

Eksempel 147**7-hydroksy-4-(3H-benzotrizol-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 145, ble 1,45 g (4,58 mmol) 4-(3H-benzotrizol-5-ylamino)-7-metoksy-kinolin-3-karbonitril og 10 g pyridin-hydroklorid oppvarmet i 1 time. Opparbeidingen ga 1,04 g (75,4 %) av produktet som et mørkebrunt, fast stoff, sm.p. >250°C, masse (elektrospray, m/e): M+H 303,3. HRCIMS: beregnet 301,0838 for C₁₆H₁₀N₆O (M⁺), funnet 301,0833.

Eksempel 148**4-(1H-indazol- 6-ylamino)-8-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 141, ble 328,0 mg (1,5 mmol) 4-klor-8-metoksy-3-kinolinkarbonitril, 219,7 mg (1,65 mmol) 6-aminoindazol og 105,6 mg (173,3 mmol) pyridin-hydroklorid i 15 ml 2-etoksyetanol oppvarmet ved 100°C i 2 timer. Opparbeidingen ga 373,8 mg (79 %) av produktet som et gult, fast stoff, sm.p. 242°C (dek.), masse (elektrospray, m/e): M+H 315,9. HRCIMS: beregnet 315,112 for C₁₈H₁₃N₅O (M⁺), funnet 315,1126.

Eksempel 149**4-(3H-benzotriazol- 5-ylamino)-8-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 141, ble 218,6 mg (1 mmol) 4-klor-8-metoksy-3-kinolinkarbonitril, 161,0 mg (1,2 mmol) 5-aminobenzotriazol og 115,6 mg (1 mmol) pyridin-hydroklorid i 10 ml 2-etoksyetanol oppvarmet ved 100°C i 1 time. Opparbeidingen ga 213,5 mg (67,6 %) av produktet

som et gult, fast stoff, sm.p. $>250^{\circ}\text{C}$, masse (elektrospray, m/e): M+H 316,9.

HRCIMS: beregnet 316,107 for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$ (M^+), funnet 316,1079.

Eksempel 150

5 4-(1H-indol-5-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 141, ble 248,7 mg (1 mmol) 4-klor-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril, 158,6 mg (1,2 mmol) 5-aminindol og 115,6 mg (1 mmol) pyridin-hydroklorid i 10 ml 2-etoksyetanol tilbakeløpskocht i 0,5 time. Opparbeidingen ga 338,7 mg (98,5 %) av produktet som
10 et gult, fast stoff, sm.p. $>250^{\circ}\text{C}$, masse (elektrospray, m/e): M+H 344,9. HRCIMS: beregnet 344,127 for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ (M^+), funnet 344,1277.

Eksempel 151

4-(1H-benzoimidazol-5-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril

15 Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 150, ble 248,7 mg (1 mmol) 4-klor-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril, 159,8 mg (1,2 mmol) 5-aminobenzoimidazol og 115,6 mg (1 mmol) pyridin-hydroklorid i 10 ml 2-etoksyetanol tilbakeløpskocht i 1 time. Opparbeidingen ga 233,6 mg (67,7 %) av produktet som et brunt, fast stoff, sm.p. 230°C (dek.), masse (elektrospray, m/e): M+H 345,9.
20 HRCIMS: beregnet 346,1304 for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ (M^+), funnet 346,1325.

Eksempel 152

6,7- dimetoksy-4-(2- metyl-1H-benzoimidazol-5- ylamino)-kinolin-3-karbonitril

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 150, ble
25 248,7 mg (1 mmol) 4-klor-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril, 294,4 mg (2,0 mmol) 2-metyl-5-aminobenzimidazol og 115,6 mg (1 mmol) pyridin- hydroklorid i 10 ml 2-etoksyetanol tilbakeløpskocht i 4 timer. Opparbeidingen ga 220,2 mg (61,3 %) av produktet som et sandfarget, fast stoff, sm.p. 207°C (dek.), masse (elektrospray, m/e): M+H 359,9. HRCIMS: beregnet 359,138 for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ (M^+), funnet
30 359,1403.

Eksempel 153**6,7-dimetoksy-4-(kinolin-6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 150, ble 248,7 mg (1 mmol) 4-klor-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril, 173,8 mg (1,2 mmol) 6-aminokinolin og 115,6 mg (1 mmol) pyridin-hydroklorid i 15 ml 2-etoksyetanol tilbakesløpskocht i 6 timer. Opparbeidingen ga 212,5 mg (59,5 %) av produktet som et oransje, fast stoff, sm.p. 241-243°C, masse (elektrospray, m/e): M+H 356,8. HRCIMS: beregnet 356,127 for C₂₀H₁₇N₅O₂ (M⁺), funnet 356,1275.

Eksempel 154**4-(4-klor-naftalen-1-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 150, ble 248,7 mg (1 mmol) 4-klor-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril, 213,2 mg (1,2 mmol) 1-amino-4-klornaftalenen og 115,6 mg (1 mmol) pyridin-hydroklorid i 12 ml 2-etoksyetanol tilbakesløpskocht natten over. Opparbeidingen ga 290,1 mg (74,4 %) av produktet som et gulgrønt fast stoff, sm.p. >250°C, masse (elektrospray, m/e): M+H 390,2. HRCIMS: beregnet 389,093 for C₂₂H₁₆N₃O₂Cl(M⁺), funnet 389,0938.

Eksempel 155**6,7-dimetoksy-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-ylamino)-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 150 ble 248,7 mg (1 mmol) 4-klor-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril, 176,7 mg (1,2 mmol) 1-amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalen og 115,6 mg (1 mmol) pyridin-hydroklorid i 12 ml 2-etoksyetanol tilbakesløpskocht i 2 timer. Opparbeidingen ga 195,1 mg (54,3 %) av produktet som et gult, fast stoff, sm.p. 248°C (dek.), masse (elektrospray, m/e): M+H 360,1. HRCIMS: beregnet 359,163 for C₂₂H₁₆N₃O₂Cl(M⁺), funnet 359,1632.

Eksempel 156**4-(3H-benzotriazol-5-ylamino)-6,7,8-trimetoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 150 ble 278,7 mg (1 mmol) 4-klor-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril, 161,3 mg (1,2 mmol) 5-aminobenzotriazol og 115,6 mg (1 mmol) pyridin-hydroklorid i 10 ml 2-etoksyetanol

tilbakekøpskokt i 10 min. Opparbeidingen ga 246,3 mg (65,4 %) av produktet som et gult, fast stoff, sm.p. 205°C (dek.), masse (elektrospray, m/e): M+H 376,9. HRCIMS: beregnet 376,128 for $C_{19}H_{16}N_6O_3(M^+)$, funnet 376,1264.

Eksempel 157

4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-7-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-etoksy]-kinolin-3-karbonitril

En reaksjonsblanding av 196,5 mg (0,5 mmol) 7-(2-klor-etoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril, 500,9 mg (5 mmol) 1-metyl-piperazin og 74,5 mg (0,5 mmol) natriumjodid i 10 ml DME ble oppvarmet ved 135°C i 15 timer under N_2 i et forseglet rør. Etter avkjøling ble løsningsmidlet fjernet og residuet ble tatt opp i 15 ml saltvann. Den vandige løsningen ble ekstrahert med 15% metanol/metylenklorid. Det organiske løsningsmidlet ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert. Fjerning av løsningsmidlet ga fast råprodukt. Rensning av råproduktet på preparativ TLC (utviklings-løsningsmiddel: 15 % metanol/metylenklorid), hvilket ga et gult skumaktig fast stoff. Utgledning av det skumaktige faste stoff med eter ga 117,9 mg (51,6%) av produktet som et gult, fast stoff, sm.p. 179°C (dek.), masse (elektrospray, m/e): M+H 458,0.

Eksempel 158

7-[2-[(2-hydroksy-etyl)-amino]-etoksy]-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 157 ble 196,5 mg (0,5 mmol) 7-(2-klor-etoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril, 375,6 mg (5,0 mmol) 2-(metyl-amino)-etanol og 75,0 mg (0,5 mmol) natriumjodid i 5 ml DME oppvarmet ved 135°C i 15 timer. Opparbeidingen ga 116,4 mg (54,0 %) av produktet som et gult, fast stoff, sm.p. 179°C (dek.), masse (elektrospray, m/e): M+H 433,0.

Eksempel 159**7-[2-[bis-(2-hydroksy-etyl)-amino]-etoksy]-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 157 ble
5 196,5 mg (0,5 mmol) 7-(2-klor-etoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril, 525,7 mg (5,0 mmol) dietanolamin og 75,0 mg (0,5 mmol) natriumjodid i 6 ml DME oppvarmet ved 135°C i 15 timer. Opparbeidingen ga 109,1 mg (47,2 %) av produktet som et gult, fast stoff, sm.p. 150° C (dek.), masse (elektrospray, m/e): M+H 463,0.

Eksempel 160**7-[2-(4-hydroksy-piperidin-1-yl)-etoksy]-4-(indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 157 ble
15 196,5 mg (0,5 mmol) 7-(2-klor-etoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril, 505,8 mg (5,0 mmol) 4-hydroksypiperidin og 75,0 mg (0,5 mmol) natriumjodid i 5 ml DME oppvarmet ved 135° C i 16 timer. Opparbeidingen ga 97,9 mg (42,8 %) av produktet som et gråhvitt, fast stoff, sm.p. 174° C (dek.), masse (elektrospray, m/e): M+H 459,0.

Eksempel 161**7-[2-[4-(2-hydroksy-etyl)-piperazin-1-yl]-etoksy]-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 157 ble
25 196,5 mg (0,5 mmol) 7-(2-klor-etoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril, 651,0 mg (5,0 mmol) 1-(2-hydroksyetyl)piperazin og 75,0 mg (0,5 mmol) natriumjodid i 5 ml DME oppvarmet ved 135°C i 16 timer. Opparbeidingen ga 90,5 mg (37,1 %) av produktet som et gult, fast stoff, sm.p. 174° C (dek.), masse (elektrospray, m/e): M+H 488,0.

Eksempel 162**7-[2-(1,4-dioksa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-yl)-etoksy]-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 157 ble
 5 196,5 mg (0,5 mmol) 7-(2-klor-etoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril, 716,0 mg (5,0 mmol) 1,4-dioksa-8-azapir[4,5]dekan og 75,0 mg (0,5 mmol) natriumjodid i 5 ml DME oppvarmet ved 135°C i 16 timer. Opparbeidingen ga 173,1 mg (69,2 %) av produktet som et gråhvitt fast stoff, sm.p. 245°C (dek.), masse (elektrospray, m/e): M+H 501,0.

Eksempel 163**4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-7-(2-tiomorfolin-4-yl-etoksy)-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 157 ble
 173,0 mg (0,44 mmol) 7-(2-klor-etoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-
 15 3-karbonitril, 454,0 mg (4,4 mmol) tiomorfolin og 66,0 mg (0,44 mmol) natriumjodid i 4 ml DME oppvarmet ved 135°C i 16 timer. Opparbeidingen ga 108,4 mg (53,5 %) av produktet som et lysegult, fast stoff, sm.p. 213-215°C., masse (elektrospray, m/e): M+H 461,0.

Eksempel 164**7-[2-([1,3]dioksolan-2-ylmetyl-metyl-amino)-etoksy]-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 157 ble
 173,0 mg (0,44 mmol) 7-(2-klor-etoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-
 25 3-karbonitril, 515,5 mg (4,4 mmol) 2-([1,3]-dioksolan-2-ylmetyl-metylamin og 66,0 mg (0,44 mmol) natriumjodid i 4 ml DME oppvarmet ved 135°C i 16 timer. Opparbeidingen ga 136,1 mg (65,2 %) av produktet som et gult, fast stoff, sm.p. 185-187°C., masse (elektrospray, m/e): M+H 475,1

Eksempel 165**7-[2-(3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etoksy]-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 157 ble
 5 173,0 mg (0,44 mmol) 7-(2-klor-etoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-
 3-karbonitril, 586,0 mg (4,4 mmol) 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin og 66,0 mg (0,44
 mmol) natriumjodid i 4 ml DME oppvarmet ved 135°C i 16 timer. Opparbeidingen ga
 109,3 mg (50,6 %) av produktet som et gult, fast stoff, sm.p. 170-173° C., masse
 (elektrospray, m/e): M+H 491,0

Eksempel 166**7-(2-kloretoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksykinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,50 g (1 ekvivalent) 7-(2-klor-etoksy)-4-klor-6-metoksy-kinolin-
 3-karbonitril, 0,25 g (1,1 ekvivalenter) 6-aminoindazol, 0,22 g (1,1 ekvivalenter)
 15 pyridin-hydroklorid og 15 ml 2-metoksyetanol ble oppvarmet i 120°C oljebad i 2 timer.
 Reaksjonsutviklingen ble overvåket ved tynnskiktskromatografi (aceton/heksan 1:1).
 Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur; totalt 25 ml 1M
 natriumbikarbonat ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. Det
 resulterende, utfelte stoff ble oppsamlet, vasket med vann og tørket i vakuum ved
 20 60°C natten over, hvilket ga 0,645 g (97%) av det ønskede produkt: massespektrum
 (elektrospray m/e): M+H = 393,9 (M+H)⁺; Analyse beregnet for C₂₀H₁₆ClN₅O₂ : 2
 H₂O: Beregnet C:55,88; H:4,69; N:16,29 ;Funnet C:55,63; H:4,78; N:15,24

Eksempel 167**7-(2-dimetylaminoetoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksykinolin-3-karbonitril**

En blanding av 0,67 g (1 ekvivalent) 7-(2-kloretoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-
 6-metoksykinolin-3-karbonitril, 0,097 g (0,4 ekvivalent) natriumjodid og 15 ml 2M
 dimetylamin i tetrahydrofuran ble oppvarmet ved 135°C i 14 timer i et forseglet rør.
 Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med mettet
 30 natriumbikarbonat og det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat og
 konsentrert, hvilket ga 0,50 g. Råproduktet ble renset ved kromatografi (Silikagel:

etylacetat, etylacetat/metylalkohol/trietylamin 6:4:0,1), hvilket ga 0,312 g (46%) rent produkt.

SM.P. 218-219°C :massespektrum (elektrospray m/e): $M+H = 402,9$.

5 Eksempel 168

4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)kinolin-3-karbonitril

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved metoden ifølge Eksempel 167 ved anvendelse av 0,616 g 7-(2-kloretoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksykinolin-3-karbonitril, 0,094 g natriumjodid og 2,03 ml morfolin, hvilket etter rensning ved
10 kromatografi (Silikagel: etylacetat, etylacetat/metylalkohol/trietylamin 6:4:0,1) ga 0,196 g (28%) av det ønskede produkt. SM.P. 133-135°C :massespektrum (elektrospray m/e): $M+H = 445,0$.

Eksempel 169

15 4-(3H-benzotriazol-5-ylamino)-7-(2-kloretoksy)-6-metoksykinolin-3-karbonitril

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved metoden ifølge Eksempel 166 ved anvendelse av 0,442 g 7-(2-klor-etoksy)-4-klor-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,22 g 5-amino-benzotriazol, 0,190 g pyridin-hydroklorid og 15 ml 2-metoksyetanol, hvilket ga 0,48 g (82%) av det ønskede produkt: massespektrum (elektrospray m/e): $M+H =$
20 394,8.

Eksempel 170

7-(3-klorpropoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksykinolin-3-karbonitril

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved metoden ifølge Eksempel 166 ved
25 anvendelse av 0,311 g 7-(3-klor-propoksy)-4-klor-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril, 0,147 g 6-aminoimidazol, 0,128 g pyridin-hydroklorid og 12 ml etoksyetanol, hvilket ga 0,367 g (90%) av det ønskede produkt. SM.P. 280-285°C :massespektrum (elektrospray m/e): $M+H = 407,9$.

30 Eksempel 171

4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-7-(3-morfolin-4-ylpropoksy)kinolin-3-karbonitril

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved metoden ifølge Eksempel 167 ved anvendelse av 0,408 g -(3-klorpropoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksykinolin-

3-karbonitril, 1,4 ml morfolin, 0,060 g natriumjodid og 12 ml etylenglykol dimetyleter, hvilket ga 0,255 g (56%) av det ønskede produkt. SM.P. 143-145°C; HRMS: $C_{25}H_{26}N_6O_3$: m/z 458,2084; δ (mu) -1,7

Eksempel 172

4-[3-klor-4-(1-metyl-2-imidazolyltio)fenylamino]-6,7-dietoksy-3-kinolinkarbonitril

På samme måte som i Eksempel 141 ga omsetning av 4-klor-6,7-dietoksy-3-kinolinkarbonitril med 3-klor-4-(1-metyl-2-imidazolyltio)anilin (WO-9615118) tittelforbindelsen som et gyldenbrunt, fast stoff, Sm.p. 285-290°C.

Eksempel 173

4-[3-klor-4-(1-metyl-2-imidazolyltio)fenylamino]-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril

På samme måte som i Eksempel 141 ga omsetning av 4-klor-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril med 3-klor-4-(1-metyl-2-imidazolyltio)anilin (WO-9615118) tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff, Sm.p. 302-307°C.

Eksempel 174

4-[3-klor-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-fenylamino]-6-nitro-kinolin-3-karbonitril

En blanding av 5,00 g (21,5 mmol) 4-klor-6-nitro-3-kinolinkarbonitril, 250 ml etanol og 6,18 g (25,8 mmol) 3-klor-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-anilin (WO-9615118) ble oppvarmet til tilbaketilgang under N_2 . Varmen ble fjernet etter 3 ½ timer og blandingen ble gjort basisk med en løsning av mettet natriumbikarbonat. Fjerning av løsningsmidler og azeotrop-behandling med etanol. Oppslemning av residuet med heksan og oppsamling av faste stoffer. Vasking med vann, tørking i vakuum. Koking av faste stoffer i heksan for å fjerne overskudd av anilin, lufttørking. Koking i 2 L etylacetat og på grunn av ekstrem uoppløselighet, oppsamling av faste stoffer og tørking i vakuum, ga 5,90 g gult fast stoff: massespektrum (elektrospray m/e): $M+H = 437,2, 439,1$.

Eksempel 175**6-amino-4-[3-klor-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-fenylamino]-kinolin-3-karbonitril**

En blanding av 5,734 g (13,1 mmol) 4-[3-klor-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-fenylamino]-6-nitro-kinolin-3-karbonitril, 250 ml etanol og 14,83 g (65,6 mmol) tinnklorid-dihydrat ble oppvarmet til tilbakesløp under N₂. Fjerning av varme etter 2 ½ timer og tilsetning av et stort volum av isvann. Blandingen ble gjort basisk med natriumbikarbonat og omrørt i 2 timer. Med blandingen fortsatt basisk, ekstrahering med kloroform, omrøring av organisk lag med Darco, tørking med natriumsulfat og filtrering. Fjerning av løsningsmiddel og tørking i vakuum ga 2,86 g gulbrunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray m/e): M+H = 407,3, 409,3.

Eksempel 176**N-[4-[3-klor-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-fenylamino]-3-cyano-kinolin-6-yl]-akrylamid**

Oppløsning av mesteparten av 1,00 g (2,46 mmol) 6-amino-4-[3-klor-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-fenylamino]-kinolin-3-karbonitrilet i 3,5 ml varm DMF, tilsetning av 12 ml THF og avkjøling til 0°C. Tilsetning av 377 µl trietylamin og 225 µl (2,70 mmol) akryloylchlorid. Fjerning av isbad etter 15 minutter og fjerning av løsningsmiddel etter 2 timer. Oppslemning av residuet i vann, oppsamling av faste stoffer og lufttørking natten over. Koking i etylacetat, oppsamling av faste stoffer og tørking i vakuum ga 670 mg gul-brunt, fast stoff: massespektrum (elektrospray m/e): M+H = 461,1, 462,2.

Eksempel 177**6-amino-4-(1H-indol-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril**

200 mg 10% palladium på karbon ble dekket med 75 ml etanol. Tilsetning av 2,00 g (6,07 mmol) 4-(1H-indol-5-ylamino)-6-nitro-kinolin-3-karbonitril og 477 µl (15,2 mmol) hydrazin. Oppvarmning til tilbakesløp under N₂ i 2 timer. Filtrering varmt gjennom celite og vasking med varm metanol. Fjerning av løsningsmiddel og tørking i vakuum (50°C) ga 1,89 g brunt, fast stoff: massespektrum (m/e elektrospray): M+H = 300,2.

Eksempel 178**3-klor-4-(1,3-tiazol-2-ylsulfanyl)anilin**

Til en suspensjon av 3,8 g natriumhydrid (60% i mineralolje) i 100 ml dimetylformamid ble langsomt satt en løsning av 10,0 g 2-merkaptotiazol i 100 ml dimetylformamid. Etter 15 min. ble en løsning av 15,0 g 3-klor-4-fluor-nitrobenzen i 50 ml dimetylformamid tilsatt. Etter 4 timer ble blandingen hellet i vann. Det resulterende faste stoffet ble oppsamlet, vasket med vann og tørket i vakuum. Dette materialet ble mekanisk omrørt ved tilbakeløp i en blanding av 830 ml metanol, 230 ml vann, 37,0 g ammoniumklorid og 30,1 g jempulver i 4 timer. Den kokende blandingen ble filtrert. Løsningsmidlet ble fjernet fra filtratet og residuet ble ekstrahert med varm etylacetat. Etylacetat-løsningen ble filtrert gjennom en kort silikagelkolonne. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet ble omkrystallisert fra eter:heksan, hvilket ga 17,7 g av et gråhvitt, fast stoff. : massespektrum elektropray, m/e): M+H 243,1.

Ved anvendelse av en prosedyre lignende den beskrevet ovenfor, kan de følgende mellomprodukter som er nødvendige for å fremstille noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, fremstilles.

3-klor-4-(1H-imidazol-1-yl)anilin

2-[(4-amino-2-klorfenyl)sulfanyl]-4(3H)-kinazolinon

N-(4-amino-2-klorfenyl)-N-(3-pyridinylmetyl)acetamid

2-klor-N~1~-[5-(trifluormetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl]-1,4-benzendiamin

3-klor-4-[(4,6-dimetyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]anilin

3-klor-4-[(4-metyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]anilin

4-[(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)sulfanyl]-3-(trifluormetyl)anilin

4-[(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)sulfanyl]-3-(klor)anilin

Eksempel 179**1-(2-klor-4-aminobenzyl)-1H-imidazol**

En løsning av 10 g 4-brommetyl-3-klor-nitrobenzen og 5,44 g imidazol i 125 ml tetrahydrofuran ble tilbakeløpskokt i 4 timer. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet ble oppløst i etylacetat. Løsningen ble vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet ble ekstrahert mange ganger med eter. Eter-ekstraktene ble fortynnet med to volumer heksaner. 1-(2-klor-

4-nitrobenzyl)-1H-imidazol (4,3 g) krystalliserte som et hvitt, fast stoff. En 4 g
 porsjon av dette materialet ble mekanisk omrørt ved tilbakeløp med 153 ml metanol,
 52 ml vann, 8,1 g ammoniumklorid og 6,6 g jernpulver i 2 timer. Den varme
 blandingen ble filtrert og faste stoffer ble vasket med varme metanol-tetrahydrofuran-
 5 blandinger. Løsningsmidler ble fjernet fra de samlede filtrater. Residuet ble
 ekstrahert mange ganger med varm etylacetat. Etylacetat-løsningen ble behandlet
 med magnesiumsulfat og aktivert trekull. Filtering og fjerning av løsningsmidlet ga
 3,9 g av tittelforbindelsen.

Ved anvendelse av metodene beskrevet i Eksempler 1-179 ovenfor og
 10 metodene beskrevet i patentsøknadene WO-98/43960 og WO-99/09016, ble
 forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse angitt i Tabell 5 fremstilt.

Tabell 5

Eks.	Forbindelse	sm.p. (°C)	masse- spektrum
180	4-(2-hydroksy-naftalen-1-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril	240 dek	371,9 (M+H)
181	4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril	200-201	364,0 (M+H)
182	4-(2-Merkapto-benzotiazol-6-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril	>255 dek	394,8 (M+H)
183	4-(6-hydroksy-naftalen-1-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril	205 dek	372,0 (M+H)
184	4-(1H-indazol-6-ylamino)-5-metoksy-kinolin-3-karbonitril	>260	315,8 (M+H)
185	4-(2-klor-5-metoksy-anilino)-5-metoksykinolin-3-karbonitril	185-187	339,9 (M+H)
186	4-[(2-amino-4-klorfenyl)amino]-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril	215 dek	354,9 (M+H)
187	4-[(3-hydroksy-2-naftyl)amino]-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril	277-282 dek	372,2 (M+H)
188	4-[3-klor-4-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]anilino]-7-metoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril		467,2 (M+H)
189	6-amino-4-[3-klor-4-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]anilino]-7-metoksy-3-kinolinkarbonitril		437,0 (M+H)
190	(E)-N-(4-[3-klor-4-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]anilino]-3-cyano-7-metoksy-6-kinoliny)-4-(dimetylamino)-2-butenamid		548,1 (M+H), 274,7 (M+2H) ⁺²
191	4-[3-klor-4-(1,3-tiazol-2-ylsulfanyl)anilino]-		470,0 (M+H)

	7-metoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril		
192	6-amino-4-[3-klor-4-(1,3-tiazol-2-ylsulfany)anilino]-7-metoksy-3-kinolinkarbonitril		440,1 (M+H)
193	(E)-N-{4-[3-klor-4-(1,3-tiazol-2-ylsulfany)anilino]-3-cyano-7-metoksy-6-kinoliny}-4-(dimetylamino)-2-butenamid		551,1 (M+H), 276,2 (M+2H) ⁺²
194	4-[3-klor-4-(1H-imidazol-1-yl)anilino]-7-metoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril		421,3 (M+H), 211,1 (M+2H) ⁺²
195	6-amino-4-[3-klor-4-(1H-imidazol-1-yl)anilino]-7-metoksy-3-kinolinkarbonitril		391,2 (M+H), 196,2 (M+2H) ⁺²
196	(E)-N-{4-[3-klor-4-(1H-imidazol-1-yl)anilino]-3-cyano-7-metoksy-6-kinoliny}-4-(dimetylamino)-2-butenamid		502,4 (M+H), 251,7 (M+2H) ⁺²
197	4-[3-klor-4-[(4-okso-3,4-dihydro-2-kinazoliny)sulfany]anilino]-7-metoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril		531,2 (M+H), 266,2 (M+2H) ⁺²
198	6-amino-4-[3-klor-4-[(4-okso-3,4-dihydro-2-kinazoliny)sulfany]anilino]-7-metoksy-3-kinolinkarbonitril		501,3 (M+H), 251,1 (M+2H) ⁺²
199	(E)-N-(4-{3-klor-4-[(4-okso-3,4-dihydro-2-kinazoliny)sulfany]anilino}-3-cyano-7-metoksy-6-kinoliny)-4-(dimetylamino)-2-butenamid		612,4 (M+H), 306,7 (M+2H) ⁺²
200	6-metoksy-7-[3-(4-morfoliny)propoksy]-4-[4-(4-pyridinylmetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	139-141	510,2 (M+H), 255,7 (M+2H) ⁺²
201	6-metoksy-7-[3-(4-morfoliny)propoksy]-4-[4-(3-pyridinylmetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	112-114	510,3 (M+H), 255,7 (M+2H) ⁺²
202	6-metoksy-7-[3-(4-morfoliny)propoksy]-4-[4-(2-pyridinylmetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	168-170	510,2 (M+H), 255,7 (M+2H) ⁺²
203	(E)-N-(4-{4-[acetyl(3-pyridinylmetyl)amino]-3-kloranilino}-3-cyano-7-metoksy-6-kinoliny)-4-(dimetylamino)-2-butenamid		584,1 (M+H), 292,7 (M+2H) ⁺²
204	N-[2-klor-4-[(3-cyano-7-metoksy-6-nitro-4-kinoliny)amino]fenyl]-N-(3-pyridinylmetyl)acetamid		503,1 (M+H), 252,1 (M+2H) ⁺²
205	N-[4-[(6-amino-3-cyano-7-metoksy-4-kinoliny)amino]-2-klorfenyl]-N-(3-pyridinylmetyl)acetamid		473,1 (M+H), 237,2 (M+2H) ⁺²
206	N-[4-[(6-(acetylamino)-3-cyano-7-metoksy-4-kinoliny)amino]-2-klorfenyl]-N-(3-pyridinylmetyl)acetamid		515,1 (M+H)
207	4-[3-klor-4-(1,3-dimetyl-2,4,6-trioksoheksahydro-5-pyrimidiny)anilino]-7-metoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril	270-272	509,2 (M+H)

208	4-{3-klor-4-[(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)sulfanyl]anilino}-7-metoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril	256-262	546,2 (M+H)
209	6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-4-[4-(3-tienylmetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	152-153	515,3 (M+H), 258,3 (M+2H) ⁺²
210	6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-4-[4-(2-tienylmetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	152-154	515,3 (M+H), 258,3 (M+2H) ⁺²
211	6-metoksy-4-(4-fenoksyanilino)-7-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)etoksy]-3-kinolinkarbonitril	154-155	479,3 (M+H)
212	6-metoksy-4-(4-fenoksyanilino)-7-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoksy]-3-kinolinkarbonitril	188-189	479,3 (M+H)
213	4-(4-benzylanilino)-6-metoksy-7-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)etoksy]-3-kinolinkarbonitril	167-170	477,4 (M+H)
214	4-(4-benzylanilino)-6-metoksy-7-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoksy]-3-kinolinkarbonitril		477,5 (M+H)

215	6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-4-[4-(2-pyridinyloksy)anilino]-3-kinolinkarbonitril	127-130	512,6 (M+H), 256,8 (M+2H) ⁺²
216	4-{3-klor-4-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]anilino}-6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	234-235	565,4 (M+H), 283,5 (M+2H) ⁺²
217	4-[4-(2-furylmetyl)anilino]-6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	149-151	499,5 (M+H), 250,3 (M+2H) ⁺²
218	6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-4-[4-(tetrahydro-2-furanylmetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	132-134	503,4 (M+H), 252,4 (M+2H) ⁺²
219	4-[4-(3-furylmetyl)anilino]-6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	163-165	499,5 (M+H), 250,3 (M+2H) ⁺²
220	6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-4-[4-(tetrahydro-3-furanylmetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	123-125	503,4 (M+H), 252,2 (M+2H) ⁺²
221	4-(3-klor-4-[[5-(trifluormetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl]amino]anilino)-7-etoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril		536,1 (M+H)
222	(E)-N-[4-(3-klor-4-[[5-(trifluormetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl]amino]anilino)-3-cyano-7-etoksy-6-kinoliny]-4-(dimetylamino)-2-butenamid		617,3 (M+H), 309,3 (M+2H) ⁺²
223	4-[3-klor-4-(4-pyridinyloksy)anilino]-7-etoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril		462,2 (M+H), 231,6 (M+2H) ⁺²
224	6-amino-4-[3-klor-4-(4-pyridinyloksy)anilino]-7-etoksy-3-kinolinkarbonitril		432,4 (M+H), 216,6 (M+2H) ⁺²
225	(E)-N-[4-[3-klor-4-(4-pyridinyloksy)anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinoliny]-4-(dimetylamino)-2-butenamid		543,4 (M+H), 272,2 (M+2H) ⁺²
226	4-(3-klor-4-[(3-		461,3 (M+H),

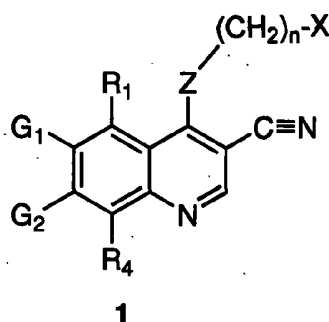
	pyridinylmetyl)amino]anilino]-7-metoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril		231,4 (M+2H) ⁺²
227	6-amino-4-{3-klor-4-[(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)sulfanyl]anilino]-7-metoksy-3-kinolinkarbonitril	166-172	516,2 (M+H)
228	6-amino-4-(3-klor-4-[[5-(trifluormetyl)-1,3,4-tiadiazol-2-yl]amino]anilino)-7-etoksy-3-kinolinkarbonitril		506,3 (M+H)
229	6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-4-[4-(2-fenyletyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	106-108	523,5 (M+H), 262,4 (M+2H) ⁺²
230	(E)-N-(4-{3-klor-4-[(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)sulfanyl]anilino]-3-cyano-7-metoksy-6-kinoliny)-4-(dimetylamino)-2-butenamid	154-157	627,3 (M+H), 314,3 (M+2H) ⁺²
231	4-[3-klor-4-(1H-imidazol-1-yl)anilino]-6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	130-133	519,3 (M+H), 260,3 (M+2H) ⁺²
232	6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-4-[4-(3-pyridinyloksy)anilino]-3-kinolinkarbonitril	135-137	512,2 (M+H), 256,7 (M+2H) ⁺²
233	4-[3-klor-4-(4-pyridinyloksy)anilino]-6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	174 dek	546,1 (M+H), 273,8 (M+2H) ⁺²
234	6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-4-[4-(4-pyridinyloksy)anilino]-3-kinolinkarbonitril	129-131	512,1 (M+H), 256,8 (M+2H) ⁺²
235	4-[2-klor-4-(1,3-tiazol-2-ylsulfanyl)anilino]-6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	122	568,0 (M+H), 284,7 (M+2H) ⁺²
236	N-[2-klor-4-({3-cyano-6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-4-kinoliny)amino]fenyl]-N-(3-pyridinylmetyl)acetamid	120 dek	601,1 (M+H), 301,3 (M+2H) ⁺²
237	6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-4-[4-(1H-tetraazol-5-ylmetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	208 dek	501,2 (M+H), 251,0 (M+2H) ⁺²
238	6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ylmetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	186-187	500,3 (M+H), 250,8 (M+2H) ⁺²
239	6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	200-201	500,2 (M+H), 250,7 (M+2H) ⁺²
240	4-(2,4-diklor-5-metoksyanilino)-6-metoksy-7-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)etoksy]-3-kinolinkarbonitril	223-226	485,1 (M+H)
241	4-(2,4-diklor-5-metoksyanilino)-6-metoksy-7-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoksy]-3-kinolinkarbonitril	196-197	485,1 (M+H)
242	7-etoksy-6-nitro-4-[4-[(4-fenyl-1,3-tiazol-2-		594,0 (M+H)

	yl)sulfanyl]-3-(trifluormetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril		
243	6-amino-7-etoksy-4-[4-[(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)sulfanyl]-3-(trifluormetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril		564,0 (M+H)
244	(E)-N-{3-cyano-7-etoksy-4-[4-[(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)sulfanyl]-3-(trifluormetyl)anilino]-6-kinoliny]-4-(dimetilamino)-2-butenamid		675,0 (M+H), 338,3 (M+2H) ⁺²
245	4-[3-klor-4-(1H-imidazol-1-ylmetyl)anilino]-7-etoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril		449,1 (M+H), 225,2 (M+2H) ⁺²
246	6-amino-4-[3-klor-4-(1H-imidazol-1-ylmetyl)anilino]-7-etoksy-3-kinolinkarbonitril		419,2 (M+H), 210,3 (M+2H) ⁺²
247	(E)-N-{4-[3-klor-4-(1H-imidazol-1-ylmetyl)anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinoliny]-4-(dimetilamino)-2-butenamid		530,2 (M+H), 265,8 (M+2H) ⁺²
248	4-[3-klor-4-[(4-metyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]anilino]-7-etoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril		493,0 (M+H)
249	6-amino-4-[3-klor-4-[(4-metyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]anilino]-7-etoksy-3-kinolinkarbonitril		463,1 (M+H)
250	(E)-N-(4-{3-klor-4-[(4-metyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]anilino}-3-cyano-7-etoksy-6-kinoliny)-4-(dimetilamino)-2-butenamid		574,1 (M+H), 287,8 (M+2H) ⁺²
251	4-[3-klor-4-[(4,6-dimetyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]anilino]-7-etoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril		507,1 (M+H)
252	6-amino-4-[3-klor-4-[(4,6-dimetyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]anilino]-7-etoksy-3-kinolinkarbonitril		477,1 (M+H)
253	(E)-N-(4-{3-klor-4-[(4,6-dimetyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]anilino}-3-cyano-7-etoksy-6-kinoliny)-4-(dimetilamino)-2-butenamid		588,1 (M+H), 294,8 (M+2H) ⁺²
254	4-[4-(1H-imidazol-2-ylmetyl)anilino]-6-metoksy-7-[3-(4-morfoliny)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	156-158	499,3 (M+H), 250,3 (M+2H) ⁺²
255	6-metoksy-7-[3-(4-morfoliny)propoksy]-4-[4-(1H-tetraazol-1-ylmetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	180 dek	501,3 (M+H), 251,3 (M+2H) ⁺²
256	6-metoksy-7-[3-(4-morfoliny)propoksy]-4-[4-(2H-tetraazol-2-ylmetyl)anilino]-3-kinolinkarbonitril	123 dek	501,2 (M+H), 251,3 (M+2H) ⁺²
257	4-[3-klor-4-[(4,6-dimetyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]anilino]-6-metoksy-7-[3-(4-morfoliny)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	110-113	591,1 (M+H), 296,2 (M+2H) ⁺²

258	4-{3-klor-4-[(4-metyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]anilino}-6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	10-113	577,1 (M+H), 289,2 (M+2H) ⁺² 577,1 (M+H), 289,2 (M+2H) ⁺²
259	(E)-N-[4-(3-klor-4-[(2-(fenylsulfanyl)acetyl)amino]anilino)-3-cyano-7-metoksy-6-kinolinyl]-4-(dimetylamino)-2-butenamid	194-198	601,3 (M+H), 301,1 (M+2H) ⁺²
260	4-[4-(2,6-dimetoksyfenoksy)anilino]-6-metoksy-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	160-162	571,4 (M+H)
261	6-metoksy-4-[4-(3-metoksyfenoksy)anilino]-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	132-134	541,5 (M+H)
262	6-metoksy-4-[4-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]anilino]-7-[3-(4-morfolinyl)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	208-210	531,4 (M+H)
263	(E)-N-{4-[3-klor-4-(1,3-tiazol-2-yl)sulfanyl]anilino}-3-cyano-7-metoksy-6-kinolinyl]-4-[(2-metoksyetyl)(metyl)amino]-2-butenamid		595,1 (M+H), 298,1 (M+2H) ⁺²
264	(E)-N-(4-{3-klor-4-[(5-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)sulfanyl]anilino}-3-cyano-7-metoksy-6-kinolinyl)-4-(dimetylamino)-2-butenamid		627,1 (M+H), 314,1 (M+2H) ⁺²
265	(E)-N-(4-{3-klor-4-[(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)sulfanyl]anilino}-3-cyano-7-metoksy-6-kinolinyl)-4-(dimetylamino)-2-butenamid		641,3 (M+H), 321,2 (M+2H) ⁺²
266	4-{3-klor-4-[(4,6-dimetyl-2-pyrimidinyl)sulfanyl]anilino}-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril	173-176	478,4 (M+H)
267	6,7-dimetoksy-4-[(6-[(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)sulfanyl]-3-pyridinyl)amino]-3-kinolinkarbonitril	250 (dek)	498,3 (M+H)
268	4-{3-klor-4-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]anilino}-6-metoksy-7-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	232-234	547,3 (M+H)
269	4-{3-klor-4-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]anilino}-6-metoksy-7-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoksy]-3-kinolinkarbonitril	208-210	547,3 (M+H)

PATENTKRAV

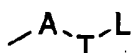
1. Forbindelse med formel 1, karakterisert ved strukturen:



hvor:

X er naftalen, 1,2,3,4-tetrahydronaftalen, indan, 1-okso-indan, 1,2,3,4-tetrahydrokinolin, benzofuran, 3-okso-1,3-dihydro-isobenzofuran, benzotiofen, 1,1-dioksobenzotiofen, indol, 2,3-dihydroindol, 1,3-diokso-2,3-dihydro-1-H-isoindol, benzotriazol, 1-H-indazol, indolin, 1,3-benzodioksol, kumarin, 2-oksochromen, kinolin, isokinolin, benzimidazol, 2-okso-2,3-dihydro-benzotiazol, 2-oksindol, benzotiazol, 1,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-ftalazin, 2-okso-1,2-dihydro-kinolin, 2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oksazin, 2,5-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin, benzodioksin, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin eventuelt mono-substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, alkyl med 1-3 karbonatomer, alkoksy med 1-3 karbonatomer, alkyltio med 1-3 karbonatomer, hydroksy, amino; hvor X alltid er bundet til Z via et karbonatom i benzodelen av det kondenserte ringsystemet, eller

X er en rest som har formelen:



hvor A er en fenyling; hvor fenylingen eventuelt kan være mono-substitueret med halogen;

T er -S-;

L er imidazol eventuelt mono-substitueret med en alkyl med 1-3 karbonatomer;

n er 0;

Z er -NH-;

G₁, G₂, R₁ og R₄ er hver uafhængig, kloretoxy, hydrogen, alkoxsy med 1-6 karbonatomer, akrylamid, O(CH₂)₁₋₆Het eller O(CH₂)₁₋₇R₇, eller hvis noen av substituentene R₁, G₁, G₂ eller R₄ sitter på påfølgende karbonatomer, da kan de sammen utgjøre den divalente rest -O-C(R₆)₂-O-;

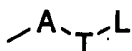
R₇ er -NR₆R₆, -OR₆;

Het er valgt fra gruppen bestående av morfolin, tiomorfolin, pyridin;

R₆ er hydrogen, alkyl med 1-6 karbonatomer;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at X er resten:



og A er en fenyling eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1 og 2, karakterisert ved at R₁ og R₄ er hydrogen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den er:

- a) 4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- b) 4-(benzotiazol-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- c) 4-(benzo[1,3]dioksol-5-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- d) 6,7-dietoksy-4-(1H-indazol-6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- e) 6,7-dietoksy-4-(4-metyl-2-okso-2H-chromen-7-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- f) 6,7-dietoksy-4-(1H-indol-6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- g) 6,7-dimetoksy-4-(1H-indazol-6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- h) 4-(1,3-diokso-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- i) 4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- j) 4-(1H-indazol-6-ylamino)-6,7-bis-(2-metoksy-etoksy)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- k) 4-(1,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-ftalazin-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- l) 6,7-dietoksy-4-(indan-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- m) 4-(2,4-diokso-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oksazin-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- n) 6,7-dietoksy-4-(3-okso-1,3-dihydro-isobenzofuran-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- o) 4-(1,1-diokso-1H-benzo[b]tiøfen-6-ylamino)-6,7-dietoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- p) 4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

- q) 7-etoksy-4-(indazol-6-ylamino)-6-metoksy-3-kinolinkarbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- r) 4-(2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamino)-6-metoksy-7-(3-pyridin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 5 s) 9-(1H-indazol-6-ylamino)-2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-g]kinolin-8-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- t) 6,7-dietoksy-4-(1-metyl-2,5-diokso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 10 u) 4-(1H-indazol-6-ylamino)-6,7,8-trimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- v) 6,7-dimetoksy-4-(4-metyl-2-okso-1,2-dihydro-kinolin-7-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- w) 6,7-dimetoksy-4-(2-metyl-benzotiazol-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 15 x) 6,7-dimetoksy-4-(2-okso-2,3-dihydro-benzotiazol-6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- y) 6,7-dimetoksy-4-(kinolin-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 20 z) 4-(isokinolin-5-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- aa) 6,7-dimetoksy-4-(kinolin-8-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- bb) 4-(8-hydroksy-kinolin-5-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 25 cc) 4-(1H-indol-4-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- dd) 4-(1H-indazol-5-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 30 ee) 4-(1H-indazol-6-ylamino)-5,8-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- ff) 4-(1H-indazol-6-ylamino)-7-metoksy-6-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

- gg) 4-(3H-benzotriazol-5-ylamino)-7-metoksy-6-(3-morfolin-4-yl-propoksy)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- hh) 4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 5 ii) 4-(3H-benzotriazol-5-ylamino)-6-metoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- jj) 4-(1H-indazol-6-ylamino)-7-metoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- kk) 4-(3H-benzotriazol-5-ylamino)-7-metoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 10 ll) 4-(1H-indol-5-ylamino)-7-metoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- mm) 4-(1H-indazol-6-ylamino)-8-metoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 15 nn) 4-(3H-benzotriazol-5-ylamino)-8-metoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- oo) 4-(1H-indol-5-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- pp) 4-(1H-benzimidazol-5-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 20 qq) 6,7-dimetoksy-4-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- rr) 6,7-dimetoksy-4-(kinolin-6-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 25 ss) 4-(4-klor-naftalen-1-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- tt) 6,7-dimetoksy-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-ylamino)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- uu) 4-(3H-benzotriazol-5-ylamino)-6,7,8-trimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 30 vv) 4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-7-(2-tiomorfolin-4-yl-etoksy)-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

- ww) 7-(2-kloretoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksykinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- xx) 7-(2-dimetylaminooetoksy)-4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksykinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 5 yy) 4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- zz) 4-(3H-benzotriazol-5-ylamino)-7-(2-kloretoksy)-6-metoksykinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- aaa) 4-(1H-indazol-6-ylamino)-6-metoksy-7-(3-morfolin-4-ylpropoksy)kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 10 bbb) 4-[3-klor-4-(1-metyl-2-imidazolyltio)fenylamino]-6,7-dietoksy-3-kinolinkarbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- ccc) 4-[3-klor-4-(1-metyl-2-imidazolyltio)fenylamino]-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 15 ddd) N-{4-[3-klor-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]-fenylamino}-3-cyano-kinolin-6-yl}-akrylamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- eee) 4-(2-hydroksy-naftalen-1-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- fff) 4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 20 ggg) 4-(6-hydroksy-naftalen-1-ylamino)-6,7-dimetoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- hhh) 4-(1H-indazol-6-ylamino)-5-metoksy-kinolin-3-karbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 25 iii) 4-[(3-hydroksy-2-naftyl)amino]-6,7-dimetoksy-3-kinolinkarbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- jjj) 4-{3-klor-4-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]anilino}-7-metoksy-6-nitro-3-kinolinkarbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- kkk) 6-amino-4-{3-klor-4-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]anilino}-7-metoksy-3-kinolinkarbonitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 30 lll) (E)-N-(4-{3-klor-4-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]anilino}-3-cyano-7-metoksy-6-kinoliny)-4-(dimetyl-amino)-2-butenamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

5. Anvendelse av en forbindelse med formel 1 ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av, hemning av veksten av eller fjerning av neoplasmer hos et pattedyr med behov for dette.

5

6. Anvendelse ifølge krav 5 hvor neoplasmen er i bryst, nyre, blære, munn, strupehode, spiserør, mage, kolon, eggstokk eller lunge.

10

7. Anvendelse av en forbindelse med formel 1 ifølge krav 1 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av, hemning av progresjonen av eller fjerning av polycystisk nyresykdom hos et pattedyr med behov for dette.

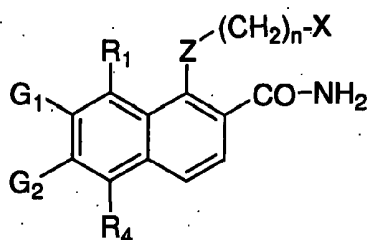
8. Farmasøytisk preparat, karakterisert ved at det omfatter en forbindelse med formelen 1 ifølge krav 1 og en farmasøytisk bærer.

15

9. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som definert i krav 1, karakterisert ved at den omfatter

20

(a) omsetning av en forbindelse som har formelen



25

hvor R₁, G₁, G₂, R₄, Z, n og X er som definert ovenfor, med et dehydratiseringsmiddel for å omdanne aminokarbonylgruppen til en cyanogruppe, eller

(b) omsetning av en forbindelse som har formelen



5 eller et salt derav, med en forbindelse som har formelen



10 hvor Q er en utgående gruppe og A1, A2 og A3 er slik at A1-NA2-A3 er en forbindelse som samsvarer med formel 1; eller

(c) omsetning av en forbindelse som har formelen



15

eller et salt derav med en forbindelse som har formelen



20 hvor Q er som definert ovenfor og A4 og A5 er slik at A4-O-A5 er en forbindelse som samsvarer med formel 1; eller

(d) tilsetning av en syre til en forbindelse som har formel 1 slik at et syreaddisjonssalt blir fremstilt.