PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.05.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.05.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0101675**
(33) Země priority: **SE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 6/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/SE2002/000875**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/092571**

(21) Číslo dokumentu:
2003-3034
(13) Druh dokumentu: **A3**
(51) Int. Cl.[7] :
C 07 D 215/54
C 07 D 401/12
C 07 D 413/12
C 07 D 417/12
A 61 K 31/47
A 61 P 37/00
A 61 P 11/06

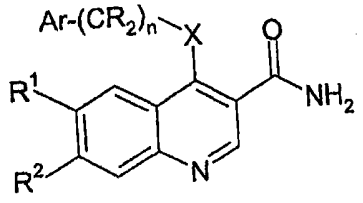
(71) Přihlašovatel:
ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE

(72) Původce:
Larsson Joakim, Lund, SE
Sjö Peter, Lund, SE

(74) Zástupce:
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Nové 4-anilinochinolin-3-karboxamidy

(57) Anotace:
Sloučeniny obecného vzorce IA, ve kterém n je 0 nebo 1, X je skupina NR_3 nebo atom kyslíku, Ar je případně substituovaný fenyl, tetrahydronaftenyl, indolyl, pyrazolyl, dihydroindenyl, 1-oxo2,3-dihydroindenyl nebo indazolyl, R_1 a R_2 jsou nezávisle zvoleny např. z atomu vodíku, halogenu, z nitroskupiny, kyanoskupiny, R_1 a R_2 mohou také být spojeny do skupiny $-OCH_2O-$ nebo OCH_2CH_2O-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli, které jsou inhibitory JAK3-kinázy, způsoby jejich přípravy a farmaceutické prostředky s jejich obsahem.



(I)

CZ 2003 - 3034 A3

26.03.04

Nové 4-anilinochinolin-3-karboxamidy

PV 2003-3034

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových sloučenin, které jsou inhibitory JAK3-kinázy, způsobů jejich přípravy, meziproduktů a farmaceutických prostředků s jejich obsahem.

Dosavadní stav techniky

Janusova kináza 3 (JAK3) je členem Janusovy rodiny proteinkináz. Ačkoliv ostatní členové této rodiny jsou exprimováni v podstatě ve všech tkáních, exprese JAK3 je omezena na hematopoetické buňky. To je v souladu s jejich esenciální rolí při signalizaci prostřednictvím receptorů pro IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13 a IL-15 nekovalentní asociací JAK3 s gama řetězcem, který je těmto víceřetězcovým receptorům společný. Tyto cytokiny mají všechny sdílenou funkci spočívající v tom, že se účastní diferenciace a proliferace lymfocytů. U populace pacientů s XSCID bylo nalezeno výrazné snížení hladin proteinu JAK3 nebo genetické defekty společného gama řetězce, což naznačuje, že k imunosupresi by mohlo docházet v důsledku blokády signalizace, která probíhá cestou JAK3. Studie na zvířatech naznačují, že JAK3 nehraje pouze rozhodující roli při zrání B- a T-lymfocytů, ale že je konstitučně vyžadován k udržování funkce T-buněk. Modulace imunitní aktivity prostřednictvím tohoto nového mechanismu se může prokázat jako užitečné při léčení poruch proliferace T-buněk, jako jsou odmítnutí štěpu nebo autoimunitní choroby.

26.03.04

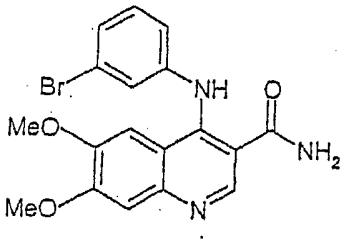
Role JAK3 v mastocytech byla popsána u myší s vyřazeným genem. Degranulae a uvolnění mediátoru indukované IgE/antigenem bylo tedy v mastocytech vytvořených myšmi s deficitem JAK3 podstatně sníženo. Deficit JAK3 nepostihuje proliferaci mastocytů in vitro, rovněž bylo ukázáno, že hladiny receptorů IgE a obsah mediátorů jsou u mastocytů JAK3-/- a JAK3 +/+ identické. JAK3 se tudíž jeví jako esenciální pro úplnou odpověď mastocytů stimulovaných IgE. Role JAK3 při aktivaci mastocytů byla dobře popsána v myším systému, avšak neexistují žádná publikovaná data o funkci mastocytů u pacientů s AR-SCID. Ovlivňění JAK3 poskytuje základ pro nové a účinné léčení alergických reakcí zprostředkovaných mastocyty.

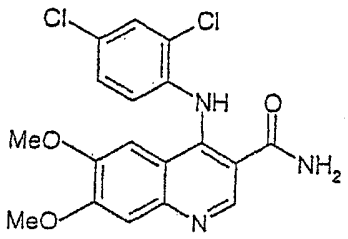
Dosud byly popsány četné inhibitory JAK3, mezi nimiž jsou chinazoliny (Sudbeck, E. A., a kol., Clinical Cancer Res., 5, 1569 až 1582 (1999), WO 00/0202) a pyrrolo[2,3-d]pyrimidiny (Blumenkopf, T. A. a kol., WO 99/65909).

V této přihlášce jsou nárokovány sloučeniny, 4--anilinochinolin-3-karboxamidy, jako inhibitory JAK3. Strukturně příbuzné sloučeniny byly dříve popsány jako inhibitory kinázy, např. WO 00/18761 a WO 98/43960 popisují substituované deriváty chinolin-3-karbonitrilu. V současné publikaci (Boschelli, D. H. a kol., J. Med. Chem., 44, 822 až 833 (2001)) se jedna sloučenina podle tohoto vynálezu prokázala jako prostá inhibiční aktivity vůči aktivitě proteinové tyrosinkinázy Src. JAK3 není zmíněna v žádném z výše uvedených příkladů literatury.

26.03.04

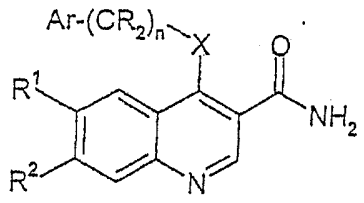
Dříve byly popsány dvě sloučeniny a jejich syntéza týkající se tohoto vynálezu (Boschelli, D. H. a kol., J. Med. Chem., 44, 822 až 833 (2001) a Wissner a kol. WO 98/43960).





Podstata vynálezu

Předložený vynález tedy poskytuje sloučeninu obecného vzorce (I) pro použití při výrobě léčiva k léčení choroby zprostředkované JAK3



(I)

ve kterém

n je 0 nebo 1,

X je skupina NR^3 nebo atom kyslíku,

Ar je zvolen z fenylu, tetrahydronaftenylu, indolylu, pyrazolylu, dihydroindenylu, 1-oxo-2,3--dihydroindenylu nebo indazolylu, každý z nich může být případně substituován jednou nebo více skupinami zvolenými z atomu halogenu,

28.03.04

hydroxyskupiny, kyanoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, skupiny CO_2R^8, $CONR^9R^{10}$, alkyl--O-alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkyl-NR^8-alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkyl--$CONR^8$-alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupiny alkyl-$CONR^9R^{10}$ s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny NR^8CO-alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, thioalkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku (samotné případně substituované jednou nebo více hydroxyskupinami nebo kyanoskupinami nebo atomy fluoru) nebo alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku;

skupiny R jsou nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku;

R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny z atomu vodíku, atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, arylu, skupiny $Y(CR^{11}_2)_pNR^4R^5$, skupiny $Y(CR^{11}_2)_pCONR^4R^5$, skupiny $Y(CR^{11}_2)_pCO_2R^6$, skupiny $Y(CR^{11}_2)_pOR^6$, skupiny $Y(CR^{11}_2)_pR^6$;

nebo R^1 a R^2 jsou spolu spojeny jako skupina $-OCH_2O-$ nebo skupina OCH_2CH_2O- ;

skupiny R^{11} jsou nezávisle atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupina nebo atom halogenu;

26.03.04

p je 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5;

Y je atom kyslíku, skupina CH_2 nebo skupina NR^7;

R^3 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku;

R^4 a R^5 každý nezávisle představují atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo R^4 a R^5 dohromady s atomem dusíku, na který jsou připojeny, tvoří 4- až 7-členný nasycený nebo aromatický heterocyklický kruhový systém případně obsahující další atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR^6 nebo jeden z R^4 a R^5 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku a druhý je 5- nebo 6-členný heterocyklický kruhový systém případně obsahující další atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku;

R^6 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

R^7 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku;

R^8 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku;

R^9 a R^{10} jsou každý nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

26.03.04

Pojem alkyl, ať je použit samotný nebo jako součást jiné skupiny, jako je alkoxyskupina, znamená jakoukoli alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Pojem aryl zahrnuje fenylovou a naftylovou skupinu.

Vhodně jsou skupiny R nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, výhodně atom vodíku nebo methyl, a nejvýhodněji obě skupiny R jsou atom vodíku.

Vhodně X je skupina NR^3 nebo atom kyslíku. Výhodně X je skupina NR^3, kde R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji X je skupina NH.

Vhodně n je 0 nebo 1, výhodně n je 0.

Vhodně p je 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5, výhodně p je 1 až 4, výhodněji p je 2 nebo 3.

Vhodně Ar je zvolen z fenylu, tetrahydronaftenylu, indolylu, pyrazolylu, dihydroindenylu, 1-oxo-2,3-dihydroindenylu nebo indazolylu případně substituovaných podle výše uvedeného popisu. Substituenty mohou být přítomny v jakékoli vhodné poloze skupiny Ar. Může být přítomen více než jeden substituent, přičemž tyto substituenty mohou být stejné nebo rozdílné. Výhodně Ar je indolyl nebo fenyl, nejvýhodněji fenyl.

Výhodněji skupina Ar je nesubstituovaná nebo má jeden nebo více substituentů včetně těch sloučenin, které jsou zde příkladmo uvedeny, jako je methyl, ethyl, propyl,

28.03.04

butyl, thiomethyl, hydroxymethyl, brom, fluor, hydroxyskupina, skupina CO_2H, skupina $CONH_2$, skupina CF_3, methoxymethyl, butoxymethyl, kyanomethyl, ethylamino-methyl, aminomethyl, ethylamino-2-oxoethyl, hydroxyethyl, 2-amino-2-oxoethyl, skupina CO_2CH_3, methoxyskupina nebo ethoxyskupina. Když Ar je fenyl, pak jedna nebo dvě substituující skupiny jsou výhodné. Ještě výhodnější substituenty zahrnují ethyl, n-propyl, isopropyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, thiomethyl, aminomethyl, brom a skupinu CO_2H. Nejvýhodnějšími substituenty jsou methyl, ethyl a hydroxymethyl.

Vhodně R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny z atomu vodíku, atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, skupiny $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, skupiny $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, skupiny $Y(CH_2)_pCO_2R^5$, skupiny $Y(CH_2)_pOR^5$, skupiny $Y(CH_2)_pR^6$ nebo R^1 a R^2 jsou spolu spojeny jako skupina $-OCH_2O-$ nebo skupina $-OCH_2CH_2O-$. Výhodně R^1 a R^2 jsou atom vodíku, atom chloru, methoxyskupina, ethoxyskupina, skupina $O(CH_2)_2NR^4R^5$, skupina $O(CH_2)_3NR^4R^5$, skupina $NH(CH_2)_2NR^4R^5$ nebo skupina $NH(CH_2)_2NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 jsou atom vodíku nebo methyl nebo jeden je methyl a druhý je pyridyl nebo R^4 a R^5 tvoří morfolinový, 3,5-dimethyl-morfolinový, thiomorfolinový, pyrrolidinový, piperazinový (případně substituovaný), piperidinový, triazolový nebo imidazolylový kruh nebo R^4 a R^5 jsou nezávisle skupina $O(CH_2)_3CO_2CH_3$, benzyl, 1-benzyl-4-piperidinylaminoskupina, skupina $O(CH_2)_2NMe_2$, skupina OCH_2CONH_2, skupina $O(CH_2)_2NHMe$, skupina $O(CH_2)_3NH_2$, nitroskupina nebo kyanoskupina nebo R^1 a R^2 jsou spolu spojeny jako skupina $-OCH_2O-$ nebo skupina $-OCH_2CH_2O$.

26.03.04

Kde R^4 a R^5 tvoří 4- až 7-členný nasycený nebo aromatický heterocyklický kruhový systém, vhodné příklady takových kruhů zahrnují morfolin, 3,5-dimethylmorfolin, 2,6-dimethylmorfolin, thiomorfolin, pyrrolidin, piperazin (případně substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku), piperidin, triazol nebo imidazolyl.

Kde jeden R^4 a R^5 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku a druhý je 5- nebo 6-členný heterocyklický kruhový systém případně obsahující další atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku, příklady takových kruhů zahrnují thienyl, furyl, pyrimidyl, imidazolyl, pyridyl a pyrazol.

Nejvýhodněji R^1 je methoxyskupina, ethoxyskupina, skupina OCH_2CONH_2, skupina $O(CH_2)_2OMe$, skupina $O(CH_2)_3OH$, skupina $O(CH_2)_3CO_2Me$, skupina $O(CH_2)_2NR^4R^5$, skupina $O(CH_2)_3NR^4R^5$, skupina $O(CH_2)_4NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 jsou oba atom vodíku nebo methyl nebo dohromady s atomem dusík, na který jsou připojeny, tvoří piperidinový nebo morfolinový kruh, nebo R^1 je skupina $NH(CH_2)_3NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 spolu s atomem dusíku, na který jsou připojeny, tvoří imidazolový kruh.

Nejvýhodněji R^2 je methoxyskupina, ethoxyskupina, skupina OCH_2CONH_2, skupina $O(CH_2)_2OMe$, skupina $O(CH_2)_3OH$, skupina $O(CH_2)_3CO_2Me$, skupina $O(CH_2)_2NR^4R^5$, skupina $O(CH_2)_3NR^4R^5$ nebo skupina $O(CH_2)_4NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 je methyl a druhý je pyridyl, nebo R^4 a R^5 jsou zvoleny z atomu vodíku nebo methylu nebo dohromady s atomem dusíku, na který jsou připojeny, tvoří thiomorfolinovou, piperidinovou, morfolinovou, imidazolovou, triazolovou nebo 2,6-dimethylmorfolinovou skupinu.

26.03.04

Nejvýhodnějšími sloučeninami jsou sloučeniny, kde R^1 a/nebo R^2 jsou oba methoxyskupina nebo ethoxyskupina, nebo jeden je methoxyskupina a druhý je ethoxyskupina.

Zvláště výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny uvedené zde příkladmo, jak ve volné formě, tak jako farmaceuticky přijatelné soli.

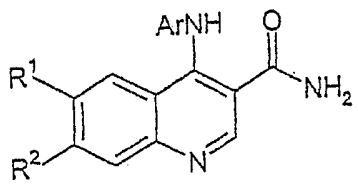
Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou vytvářet farmaceuticky přijatelné solváty a soli. Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou tvořit adiční soli s kyselinami, jako jsou obvyklé farmaceuticky přijatelné kyseliny, například kyselina maleinová, chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, octová, fumarová, salicylová, citrónová, mléčná, mandlová, vinná, trifluoroctová a methansulfonová.

Tento vynález také poskytuje způsob léčení nebo prevence choroby zprostředkované JAK3, který zahrnuje podávání savci sloučeniny obecného vzorce (I), jak je definováno výše.

V dalším aspektu vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce (I), jak je definováno výše, kromě sloučenin 4-(2-bromanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid a 4-(1,5-dichloranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid pro použití při léčení.

O jistých sloučeninách obecného vzorce (I) se má za to, že jsou nové a tudíž všechny nové sloučeniny tvoří další aspekt tohoto vynálezu. Tento vynález tudíž poskytuje sloučeninu obecného vzorce (IA):

26.03.04



(IA)

ve kterém

Ar je fenyl substituovaný ethylem, propylem, hydroxymethylem nebo skupinou CO_2H nebo disubstituovaný methylem a hydroxymethylem;

R^1 je methoxyskupina, ethoxyskupina nebo skupina OCH_2CONH_2, skupina $OCH_2CH_2OCH_3$ nebo skupina $O(CH_2)_pNR^4R^5$, kde p je 2 nebo 3 a R^4 a R^5 jsou atom vodíku, methyl, ethyl nebo propyl nebo dohromady s R^4 a R^5 tvoří pyrrolidinový, imidazolový nebo morfolinový kruh;

R^2 je methoxyskupina, ethoxyskupina nebo skupina $O(CH_2)_pNR^4R^5$, kde p je 2, 3 nebo 4 a R^4 a R^5 jsou atom vodíku, methyl nebo ethyl nebo jeden z R^4 nebo R^5 je methyl a druhý je pyridyl nebo pyrazol nebo R^4 a R^5 tvoří piperidinový, hydroxypiperidinový, thiomorfolinový, morfolinový, pyrrolidinový, 2,6-dimethyl-morfolinový, imidazolový nebo triazolový kruh,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty,

za předpokladu, že když A je fenyl substituovaný ethylem nebo propylem nebo disubstituovaný methylem, pak R^1 a R^2 nejsou oba methoxyskupina, R^1 a R^2 nejsou oba ethoxyskupina

28.03.04

nebo jeden z R^1/R^2 není methoxyskupina když druhý je ethoxyskupina.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce (IA) jsou ty nové sloučeniny, které jsou zde příkladmo uvedeny:

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-{2-[methyl(4-pyridinyl)-amino)ethoxy}-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-7-[3-(4--thiomorfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-7-[3-(1--piperidinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-7-[3-(4--morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

7-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-(2-ethylanilino)-6-methoxy--3-chinolinkarboxamid,

7-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-[3-(hydroxymethyl)-2--methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

7-{3-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]6-methoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]--3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[4-(4-morfolinyl)butoxy]-3--chinolinkarboxamid,

26.03.04

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-{3-[methyl(4-pyridyl)-amino]propoxy}-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-6-[2-(methylamino)ethoxy]-3--chinolinkarboxamid,

7-{3-[(2S,6S)-2,6-dimethylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-7-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

6-(2-aminoethoxy)-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

6-methoxy-4-[2-(methylsulfanyl)anilino]-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

6-methoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-4-(2-toluidino)-3--chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1--yl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[2-(methylamino)ethoxy]-3--chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-7-(3-hydroxypropoxy)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

26.03.04

6-methoxy-7-[2-(4-morfolinyl)ethoxý]-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-7-methoxy-6-[2-(1--pyrrolidinyl)ethoxy]-3-chinolinkarboxamid,

3-{[3-(aminokarbonyl)-6,7-dimethoxy-4-chinolinyl]amino}-2--methylbenzoová kyselina,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3--chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-7-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethoxy]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(2-hydroxyethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3--chinolinkarboxamid,

7-methoxy-6-{[2-{4-morfolinyl)ethyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-7--methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-6-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]--3-chinolinkarboxamid,

7-(3-aminopropoxy)-4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

methyl-(4-{[3-(aminokarbonyl)-6-methoxy-4-(2-toluidino)-7--chinolinyl]oxy}butanoát),

26.03.04

4-[3-(aminomethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

6-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-7-methoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-7-methoxy-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolinkarboxamid,

6-{2-(dimethylamino)ethoxy]-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy--3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(kyanmethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(2-amino-2-oxoethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy--3-chinolinkarboxamid,

6-(3-aminopropoxy)-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-7-methoxy-6-[3-(4--morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-7-methoxy-6-[2-(4--morfolinyl)ethoxy]-3-chinolinkarboxamid

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

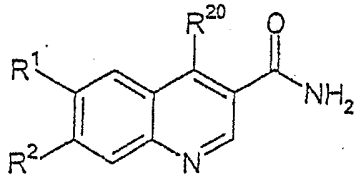
Další nové sloučeniny obecného vzorce (IA) zahrnují sloučeniny v příkladech 186 až 217.

26.03.04

Sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují všechny stereoisomery, čisté a smíšené racemáty a jejich směsi. Tautomery sloučenin obecného vzorce (I) a (IA) rovněž představují aspekt tohoto vynálezu.

V dalším aspektu tento vynález poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I), který zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce(II)



ve kterém

R^1 a R^2 mají význam definovaný u obecného vzorce (I) nebo jsou jejími chráněnými deriváty a

R^{20} je odstupující skupina

se sloučeninou obecného vzorce (III)

$$Ar(CR_2)_2\text{-}NH_2 \qquad (III)$$

ve kterém

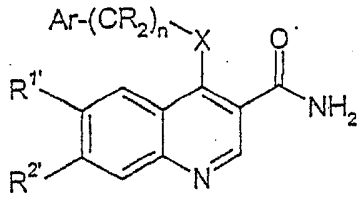
Ar a R mají význam definovaný u obecného vzorce (I) nebo jsou jejími chráněnými deriváty

nebo

26.03.04

b) *pro* sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1 a/nebo R^2 jsou skupina $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, skupina $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, skupina $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, skupina $Y(CH_2)_pOR^6$ nebo skupina $Y(CH_2)_pR^6$, kde Y je atom kyslíku

reakci sloučeniny obecného vzorce (IV)



ve kterém

$R^{1'}$ nebo $R^{2'}$ které mají být převedeny na skupinu $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, skupinu $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, skupinu $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, skupinu $Y(CH_2)_pOR^6$ nebo skupinu $Y(CH_2)_pR^6$ je hydroxyskupina a druhý $R^{1'}$ nebo $R^{2'}$ spolu s Ar mají význam definovaný výše u způsobu (a)

se sloučeninou obecného vzorce (V)

$$L-(CH_2)_pR^{21} \qquad (V)$$

ve kterém

R^{21} je skupina NR^4R^5, skupina $CONR^4R^5$, skupina CO_2R^6, skupina OR^6 nebo R^6 a R^4, R^5 a R^6 mají význam definovaný u obecného vzorce (I) nebo jsou jejími chráněnými deriváty,

a případně po způsobu (a) nebo (b)

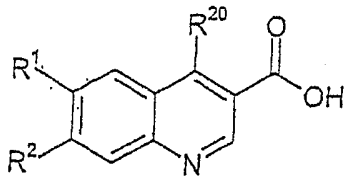
26.03.04

- odstranění jakékoli chránicí skupiny
- převedení sloučeniny obecného vzorce (I) na další sloučeninu obecného vzorce (I)
- vytvoření farmaceuticky přijatelné soli.

Ve způsobu (a) skupina R^{20} je odstupující skupinou, jako je atom halogenu, obzvláště chloru. reakce se může provádět v inertním rozpouštědle, jako je dimethylformamid, za zvýšené teploty, například při teplotě okolo 100 °C.

Ve způsobu (b) odstupující skupina L je výhodně atom halogenu, obzvláště chloru. Reakce se může provádět za přítomnosti báze, jako je uhličitan cesný, za zvýšené teploty v inertním rozpouštědle, jako je dimethylformamid nebo ethanol.

Sloučeniny obecného vzorce (II) lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce (VI)



(VI)

ve kterém

R^1, R^2 a R^{20} mají význam definovaný u obecného vzorce (II)

s chloračním činidlem, jako je thionylchlorid, a reakcí odpovídajícího chloridu kyseliny s amoniakem.

26.03.04

Sloučeniny obecného vzorce (VI) lze připravit pomocí chemické literatury.

Zjistí se, že jisté funkční skupiny mohou vyžadovat chránění pomocí standardních chránicích skupin. zavedení a odstranění chránicích skupin je například popsáno v „Protective Groups in Organic Chemistry", redigoval J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) a „Protective Groups in Organic Synthesis", 3. vydání, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Choroby zprostředkované JAK3 zahrnují zánětlivé, imunologické a bronchopulmonární poruchy.

Předložený vynález se také týká farmaceutického prostředku pro (a) léčení nebo prevenci poruchy nebo stavu zvolených z odmítnutí transplantovaného orgánu, lupusu, roztroušené sklerózy, revmatoidní artritidy, psoriázy, diabetu typu I a diabetických komplikací, rakoviny, astmatu, rhinitidy, atopické dermatitidy, autoimunitních thyroidních poruch, ulcerativní kolitidy, Crohnovy choroby, Alzheimerovy choroby, leukémie a dalších autoimunitních chorob nebo (b) inhibici proteinových tyrosinkináz nebo Janusovy kinázy 3 (JAK3) u savce, včetně člověka, zahrnující množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, účinné při takových poruchách nebo stavech a farmaceuticky přijatelného nosiče.

Výhodně se sloučeniny podle tohoto vynálezu používají k léčení asthmatu, revmatoidní arthritidy a rejekci/transplantaci hostitele proti štěpu.

26.03.04

Předložený vynález se také týká farmaceutického prostředku pro (a) léčení nebo prevenci poruchy nebo stavu zvolených odmítnutí transplantovaného orgánu, lupusu, roztroušené sklerózy, revmatoidní artritidy, psoriázy, diabetu typu I a diabetických komplikací, rakoviny, astmatu, rhinitidy, atopické dermatitidy, autoimunitních thyroidních poruch, ulcerativní kolitidy, Crohnovy choroby, Alzheimerovy choroby, leukémie a dalších autoimunitních chorob nebo (b) inhibici proteinových tyrosinkináz nebo Janusovy kinázy 3 (JAK3) u savce, včetně člověka, zahrnující množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, samotné nebo v kombinaci s imunosupresivem působícím proti T-buňkám nebo protizánětlivými činidly, účinné při takových poruchách nebo stavech a farmaceuticky přijatelného nosiče.

Předložený vynález se také týká způsobu inhibice proteinových tyrosinkináz nebo Janusovy kinázy 3 (JAK3) u savce, včetně člověka, zahrnujícího podávání uvedenému savci účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

V ještě dalším aspektu tento vynález poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce (IA) jako terapeutického činidla.

Dávka sloučeniny, která se má podat, bude záviset na relevantní indikaci, věku, hmotnosti a pohlaví pacienta a může ji určit lékař. Dávka bude výhodně v rozmezí od 0,1 do 100 mg/kg.

28.03.04

Sloučeniny lze podávat topicky, např. do plic a/nebo do dýchacích cest, ve formě roztoků, suspenzí, HFA aerosolů nebo formulací suchých prášků, např. formulací v inhalačním prostředku zdravotnické techniky známém jako Turbuhaler®; nebo systémově, např. orálním podáním ve formě tablet, pilulek, kapslí, sirupů, prášků nebo granulí, nebo parenterálním podáním, např. ve formě sterilních parenterálních roztoků nebo suspenzí, nebo rektálním podáním, např. ve formě čípků.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze podávat samotné nebo jako farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu podle tohoto vynálezu v kombinaci s farmaceuticky přijatelným ředidlem, adjuvanciem nebo nosičem. Obzvláště výhodné jsou prostředky, které neobsahují materiál schopný navodit nežádoucí, např. alergickou, reakci.

Formulace suchých prášků a stlačení HFA aerosoly sloučenin podle tohoto vynálezu lze podávat orální nebo nazální inhalací. Pro inhalaci je sloučenina jemně dělena podle potřeby. Jemně dělaná sloučenina má výhodně hmotnostní střední průměr nižší než 10 μm a může být suspendována ve vyháněcí směsi za pomoci dispergátoru, jako je mastná kyselina s 8 až 20 atomy uhlíku nebo její sůl (např. kyselina olejová), žlučová sůl, fosfolipid, alkylsacharid, perfluorovaný nebo polyethoxylovaný surfaktant ebo jiný farmaceuticky přijatelný dispergátor.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze také podávat pomocí inhalátoru suchého prášku. Inhalátorem může být jednodávkový nebo vícedávkový inhalátor, přičemž jím může být inhalátor suchého prášku spouštěný dechem.

26.03.04

Jednou z možností je smísení jemně dělené sloučeniny s nosičovou látkou, např. mono-, di- nebo polysacharidem, cukrovým alkoholem nebo jiným polyolem. Vhodnými nosiči jsou cukry, např. laktóza, glukóza, raffinóza, melezitóza, laktitol, maltitol, trehalóza, sacharóza, mannitol a škrob. Alternativně může být jemně dělená sloučenina potažena jinou látkou. Prášková směs může také být dispenzována do tvrdých želatinových kapslí, přičemž každá z nich bude obsahovat požadovanou dávku aktivní sloučeniny.

Další možností je zpracování jemně děleného prášku do kuliček, které se během inhalace rozpadnou. Tento sferonizovaný prášek může být plněn do zásobníku léčiva vícedávkového inhalátoru, např. inhalátoru známého jako Turbuhaler®, ve kterém dávkovací jednotka odměřuje potřebnou dávku, kterou pak pacient inhaluje. Tímto systémem se aktivní sloučenina, s nosičovou látkou nebo bez ní, dodá pacientovi.

Pro orální podávání může být aktivní sloučenina smísena s pomocnou látkou nebo nosičem, např. laktózou, sacharózou nebo mannitolem; škrobem, např. bramborovým škrobem, kukuřičným škrobem nebo amylopektinem; derivátem celulózy; pojivem, např. želatinou nebo polyvinyl-pyrolidonem a/nebo mazadlem, např. stearátem hořečnatým, stearátem vápenatým, polyethylenglykolem, voskem, parafínem apod., a poté slisována do tablet. Pokud jsou vyžadovány potahované tablety, mohou být jádra připravená podle výše uvedeného popisu potažena koncentrovaným roztokem cukru, který může obsahovat např. arabskou gumu, želatinu, mastek, oxid titaničitý apod. Alternativně může

26.03.04

být tableta potažena vhodným polymerem rozpuštěným ve snadno těkavém organickém rozpouštědle.

Pro přípravu měkkých želatinových kapslí může být sloučenina smísena např. s rostlinným olejem nebo polyethylenglykolem. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granule sloučeniny využívající kteroukoli z výše uvedených pomocných látek pro tablety. Do tvrdých želatinových kapslí mohou být také plněny kapalné nebo polotuhé formulace léčiva.

Kapalné prostředky pro orální aplikaci mohou být ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoků obsahujících sloučeninu, přičemž plnidlem je cukr a směs ethanolu, vody, glycerolu a propylenglykolu. Případně takové kapalné prostředky mohou obsahovat barviva, příchutě, sacharin a/nebo karboxymethylcelulózu jako zahušťovací činidlo nebo jiné pomocné látky odborníkovi v oboru známé.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou také být podávány spolu s dalšími sloučeninami používanými pro léčení výše uvedených stavů.

Pojem „lékařské léčení" jak je zde používán, je určen k zahrnutí profylaktických, diagnostických a léčebných režimů prováděných in vivo nebo ex vivo na lidech nebo jiných savcích.

Následující příklady vynález ilustrují.

Příklady provedení vynálezu

26.03.04

Obecné způsoby

Všechny reakce se provádějí ve vysušeném skleněném nádobí pod atmosférou argonu při teplotě místnosti, pokud není uvedeno jinak. Všechna činidla a rozpouštědla se použijí tak, jak se obdrží. Merck Silica gel 60 (0,040 - 0,063 mm) se použije pro preparativní silikagelovou chromatografii. Kromasil KR-100-5-C18 column (250 x 20 mm, Akzo Nobel) a směsi acetonitril/voda při rychlosti průtoku 10 ml/min se použijí pro preparativní HPLC. Reakce se monitorují při 254 nm analytickou HPLC, pomocí Kromasil C-18 column (150 x 4,6 mm) a gradientu (obsahujícího 0,1 % kyseliny trifluoroctové) 5 až 100 % acetonitrilu ve vodě při rychlosti průtoku 1 ml/min. Odpaření rozpouštědel se provádějí za sníženého tlaku pomocí rotační odparky při maximální teplotě 40 °C. Produkty se suší za sníženého tlaku při teplotě 40 °C.

^{1}H-NMR spektra se zaznamenají na přístroji Varian Inova-400 nebo Unity-500+. Centrální pík rozpouštědla chloroformu-d (δ_H 7,27 ppm), dimethylsulfoxidu-d_6 (δ_H 2,50 ppm) nebo methanolu-d_4 (δ_H 3,35 ppm) se použijí jako vnitřní reference. Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením se získají na systému Hewlett Packard 1 100 LC-MS vybaveném APCI ionizační komorou.

Merck Silikagel 60 (0,040 až 0,063 mm) se použije pro preparativní silikagelovou chromatografii. Kromasil KR-100-5-C18 column (250 x 20 mm, Akzo Nobel) a směsi acetonitril/voda při rychlosti průtoku 10 ml/min se použijí pro preparativní HPLC. Reakce se monitorují při 254 nm analytickou HPLC, pomocí Kromasil C-18 column (150 x 4,6 mm) a gradientu (obsahujícího 0,1 % kyseliny

26.03.04

trifluoroctové) 5 až 100 % acetonitrilu ve vodě při rychlosti průtoku 1 ml/min. Odpaření rozpouštědel se provádějí za sníženého tlaku pomocí rotační odparky při maximální teplotě 40 °C. Produkty se suší za sníženého tlaku při teplotě 40 °C.

Příklad 1

6-(Benzyloxy)-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

a) 1-(Benzyloxy)-2-methoxy-4-nitrobenzen

Monohydrát draselné soli 4-nitroguajakolu (25 g, 111 mmol) a uhličitan cesný (3,25 g, 10 mmol) se přenesou do 500ml láhve s jedním hrdlem a přidá se suchý dimethylformamid (200 ml), po kapkách se přidá benzylbromid (21,4 g, 125 mmol) při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku a reakční směs se silně míchá asi 3 hodiny. Rozpouštědlo a přebytek benzylbromidu se poté odpaří za sníženého tlaku. K surovému produktu se přidá voda (200 ml) a ethanol (100 ml) zahřívá se na teplotu zpětného toku 10 až 15 minut. Žlutavé krystaly se odfiltrují od studené směsi, promyjí vodou a vysuší k získání 29 g (100% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,85 (1H, dd); 7,77 (1H, d); 7,46-7,32 (5H, m); 5,26 (2H, s); -3,97 (3H, s).

b) 4-(Benzyloxy)-3-methoxyanilin

K 1-(benzyloxy)-2-methoxy-4-nitrobenzen (26 g,

26.03.04

100 mmol) rozpuštěnému v ethanolu (500 ml) ve 2-litrové láhvi s jedním hrdlem se po kapkách přidá během 30 minut roztok hydrosiřičitanu sodného ve vodě (500 ml), míchání pokračuje při teplotě místnosti 2 hodiny a poté se reakční směs zahřívá na teplotu 70 až 80 °C po dobu přibližně 4 hodin, ochladí a alkalizuje uhličitanem sodným. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Spojené vodné fáze se extrahují ethyl-acetátem. Spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší síranem sodným, zfiltrují a odpaří do sucha. Odparek se spojí se zfiltrovanou sraženinou k získání 9,3 g (41% výtěžek) produktu.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7,42-7,24 (5H, m); 6,67 (1H, d); 6,27 (1H, d); 6,02 (1H, dd); 4,86 (2H, s); 4,68 (2H, s); 3,67 (3H, s).

c) Diethyl-[2-(4-benzyloxy-3-methoxyanilino)methylen--malonát]

Směs 4-(benzyloxy)-3-methoxyanilinu (9,3 g, 40 mmol) a diethylethoxymethylen-malonátu (9,65 g, 45 mmol) se zahřívá na teplotu 120 °C po dobu 1 až 1,5 hodiny, vytvořený ethanol se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 16 g (100% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 11,0 (1H, d); 8,43 (1H, d); 7,45-7,29 (5H, m); 6,87 (1H, d); 6,67 (1H, d); 6,64 (1H, dd); 5,14 (2H, s); 4,31 (2H, q); 25 (2H, q); 3,91 (3H, s); 1,39 (3H, t); 1,32 (3H, t).

d) Ethyl-(6-benzyloxy-4-chlor-7-methoxy-3-chinolin-karboxylát

26.03.04

Směs diethyl-[2-(4-benzyloxy-3-methoxyanilino)methylen-malonátu] (16 g, 40 mmol), toluenu (100 ml) a oxychloridu fosforečného (Z5 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku pod atmosférou dusíku po dobu 5 hodin. Po ochlazení se roztok odpaří k odstranění rozpouštědel a přebytku oxychloridu fosforečného. Odparek se zpracuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a malým množstvím ethanolu a zahřívá se na teplotu zpětného toku několik minut. Po ochlazení se sraženina zfiltruje, promyje třikrát vodou a vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C k získání 12 g (81% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,97 (1H, s); 7,68 (1H, s); 7,55 (2H, široký d); 7,53 (1H, s); 7,46-7,35 (3H, m); 5,34 (2H, s); 4,40 (2H, q); 4,00 (3H, s); 1,37 (3H, t).

e) 6-(Benzyloxy)-4-chlor-7-methoxy-3-chinolinkarboxylová kyselina

Ethyl-[6-(benzyloxy)-4-chlor-7-methoxy-3-chinolinkarboxylát] (11,9 g, 32 mmol) se rozpustí ve směsi tetrahydrofuranu (THF) a methanolu (300 ml) v poměru 1:1. Přidá se vodný roztok hydroxidu sodného (2,0 M, 65 ml, 130 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Organická rozpouštědla se odpaří rotačním odpařováním a výsledný roztok se naředí dalším množstvím vody (200 ml), ochladí se na ledu a okyselí na pH 2 až 3 pomocí kyseliny chlorovodíkové za silného míchání. Sraženina se odfiltruje, promyje dvakrát vodou, dvakrát ethanolem a etherem a nakonec vysouší ve vakuu při teplotě 50 °C přes noc k získání bílé tuhé látky, 11,0 g (100% výtěžek).

26.03.04

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,66 (1H, široký s); 8,97 (1H, s); 7,68 (1H, s); 7,54 (2H, široký d); 7,52 (1H, s); 7,46-7,34 (3H, m); 5,34 (2H, s); 4,00 (3H, s).

f) 6-(Benzyloxy)-4-chlor-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 6-benzyloxy-4-chlor-7-methoxy-3-chinolinkarboxylové kyseliny (11,0 g, 32 mmol), thionylchloridu (30 ml) a toluenu (100 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 2 hodiny pod atmosférou dusíku. Po ochlazení se toluen a přebytek thionylchloridu odpaří rotačním odpařováním a odparek se suspenduje v acetonu (250 ml) a výsledná suspenze se ochladí na ledové lázni. Postupně se přidá vodný amoniak (25%, 20 ml), přičemž teplota se udržuje pod 10 °C. V míchání se pokračuje 3 hodiny a aceton se poté odpaří rotačním odpařováním. Odparek se suspenduje ve vodě (200 ml) a míchá jednu hodinu, odfiltruje, promyje dvakrát vodou, dvakrát ethanolem a etherem a nakonec vysouší ve vakuu při teplotě 50 °C přes noc k získání bělavé tuhé látky, 10,4 g (95% výtěžek).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,65 (1H, s); 8,10 (1H, s); 7,83 (1H, s); 7,59 (1H, s); 7,54 (2H, široký d); 7,50 (1H, s); 7,46-7,34 (3H, m); 5,33 (2H, s); 3,98 (3H, s).

g) 6-Benzyloxy-4-3-(hydroxymethyl-2-methylanilino)-7--methoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 6-benzyloxy-4-chlor-7-methoxy-3-chinolinkarboxamidu (1,72 g, 5 mmol), 3-amino-2-methylbenzylalkoholu (0,82 g, 6 mmol), kyseliny octové (1,2 ml) v dimethylformamidu (20 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C po

26.03.04

dobu 2 hodin. Po ochlazení se reakční směs vlije do směsi led-voda (500 ml) a alkalizuje se na pH 9 naředěným roztokem hydroxidu sodného. Výsledná sraženina se odfiltruje, promyje vodou, vysuší vzduchem, promyje dvakrát etherem a poté vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C k získání 2,15 g (97% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,82 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, s); 7,59 (1H, s); 7,37-7,20 (5H, io m); 7,14-7,04 (3H, m); 6,73 (1H, s); 6,65 (1H, d); 5,22 (IH, t); 4,61 (2H, d); 4,50 (2H, s); 3,91 (3H, s); 2,20 (3H, s).

Příklad 2

6-Hydroxy-4-3-(hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-3--chinolinkarboxamid

Směs 6-benzyloxy-4-3-(hydroxymethyl-2-methyl-anilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamidu (2,1 g, 4,7 mmol) a 10% palladia na uhlí (0,44 g) v methanolu (50 ml), dimethylformamidu (40 ml), ethyl-acetátu (40 ml) a octové kyseliny (0,5 ml) se hydrogenačně lýzuje při atmosférickém tlaku při teplotě 25 °C. Po 24 hodinách se reakční směs zfiltruje přes zátku z rozsivkové zeminy, která se následně promyje dimethylformamidem. Spojené filtráty se alkalizují vodným roztokem amoniaku a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se suspenduje v methanolu (10 ml), zfiltruje a promyje methanolem a etherem a vysouší ve vakuu při teplotě 50 °C přes noc k získání 1,1 g (66% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako žluté tuhé látky.

26.03.04

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,43 (1H, s); 9,53 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,27 (1H, s); 7,60 (1H, s); 7,27 (1H, s); 7,08 (1H, d); 6,95 (1H, t); 6,78 (1H, s); 6,40 (1H, d); 5,13 (1H, t); 4,57 (2H, d); 3,92 (3H, s); 2,29 (3H, s).

Příklad 3

4-(3-Hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-6-[3-(4--morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid

Směs 6-hydroxy-4-(3-hydroxymethyl-2-methyl-anilino)-7-methoxy-3chinolinkarboxamidu (0,071 g, 0,20 mmol), 4-(3-chlorpropyl)morfolinu (0,036 g, 0,22 mmol), uhličitanu cesného (0,13 g, 0,40 mmol) a dimethylformamidu (2,5 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C dvě hodiny. Po ochlazení se reakční směs vlije do vody a extrahuje se třikrát dichlormethanem, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odpark se chromatografuje na křemičitanu pomocí směsi dichlormethan/methanol/amoniak (200:10:1) jeko eluentu.

Frakce obsahující produkt (lehce znečištěné) se spojí a odpaří. Odparek se trituruje eluentem, čímž se získá 40 mg (38% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,91 (1H, s); 8,76 (1H, s); 7,26 (1H, s); 7,16 (1H,dd); 7,14 (1H, t); 7,04 (1H, dd); 6,74 (1H, s); 6,15 (2H, široký s); 4,69 (2H, široký s); 3,95 (3H, s); 3,79 (4H, široký t); 3,54 (2H, široký t); 3,49 (1H, s); 2,46 (4H, m); 2,32 (2H, m); 2,30 (3H, s); 1,63 (2H, qv).

26.03.04

Příklad 4

4-(3-Hydroxymethyl-2-methylanilino-7-methoxy-6-(2-methoxy-ethoxy)-3-chinolinkarboxamid

Připraví se podle způsobu popsaného v příkladu 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,81 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, s); 7,59 (1H, s); 7,25 (1H, s); 7,19 (1H, d); 7,07 (1H, t); 6,67 (1H, d); 6,65 (1H, s); 5,15 (1H, t); 4,56 (2H, d); 3,89 (3H, s); 3,47 (2H, široký t); 3,40 (2H, široký t); 3,20 (3H, s); 2,26 (3H, s).

Příklad 5

4-(3-Hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-6-oktyloxy--3-chinolinkarboxamid

Připraví se podle způsobu popsaného v příkladu 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,89 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, s); 7,58 (1H, s); 7,22 (1H, s); 7,18 (1H, d); 7,07 (1H, t); 6,70 (1H, d); 6,65 (1H, s); 5,14 (1H, t); 4,55 (2H, d); 3,88 (3H, s); 3,32 (2H, široký t); 2,24 (3H, s); 1,45 (2H, m); 1,33-1,15 (10H, m); 0,87 (3H, t).

Příklad 6

4-(3-Hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-6-[2-(4--morfolinyl)ethoxy)-3-chinolinkarboxamid

Připraví se podle způsobu popsaného v příkladu 3.

26.03.04

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,86 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, široký s); 7,59 (1H, široký s); 7,24 (1H, s); 7,18(1H, d); 7,07 (1H, t); 6,68 (1H, d); 6,67 (1H, s); 5,15 (1H, t); 4,55 (2H, d); 3,88 (3H, s); 3,54 (4H, m); 3,45 (2H, široký t); 2,43 (2H, t); 2,30 (4H, m); 2,24 (3H, s).

Příklad 7

4-(3-Hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-6-[2-(1--piperidinyl)ethoxy]-3-chinolinkarboxamid

Připraví se podle způsobu popsaného v příkladu 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,84 (1H; s); 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, široký s); 7,57 (1H, široký s); 7,22 (1H,s); 7,17 (1H,d); 7,05 (1H, t); 6,67 (1H, d); 6,65 (1H, s); 5,13 (1H, široký s); 4,54 (2H, s); 3,56 (3H, s); 3,41 (2H, široký t); 2,39 (2H, t); 2,25 (4H, m); 2,23 (3H, s); 1,45 (4H, m); 1,35 (2H, m).

Příklad 8

4-(3-Hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-6-[2-(1--pyrrolidinyl)ethoxy]-3-chinolinkarboxamid

Připraví se podle způsobu popsaného v příkladu 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,83 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, široký s); 7,58 (1H, široký s); 7,24 (1H, s); 7,18 (1H, d); 7,06 (1H, t); 6,67 (1H, s); 6,66 (1H, d); 5,16 (1H, široký t); 4,55 (2H, d); 3,88 (3H, s); 3,44 (2H, široký t); 2,51 (2H, m); 2,35 (4H, m); 2,26 (3H, s); 1,65 (4H, m).

26.03.04

Příklad 9

6-[2-(Dimethylamino)ethoxy]-4-(3-(hydroxymethyl-2-methyl-anilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Připraví se podle způsobu popsaného v příkladu 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,87 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,27 (1H, široký s); 7,60 (1H, široký s); 7,26 (1H, s); 7,19 (1H, d); 7,08 (1H, t); 6,69 (1H, d); 6,68 (1H, s); 5,14 (1H, široký s); 4,56 (2H, s); 3,89 (3H, s); 3,51 (2H, široký t); 2,62 (2H, široký t); 2,26 (6H, s); 2,25 (3H, s).

Příklad 10

6-[2-(Dimethylamino)-2-oxoethoxy]-4-(3-hydroxymethyl-2--methylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Připraví se podle způsobu popsaného v příkladu 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,81 (1H, s); 8,89 (1H, s); 8,28 (1H, široký s); 7,60 (1H, široký s); 7,27 (1H, s); 7,17 (1H, d); 7,03 (1H, t); 6,58 (1H, d); 6,48 (1H, s); 5,18 (1H, široký t); 4,57 (2H, d); 4,23 (2H, široký s); 3,91 (3H, s); 2,74 (3H, s); 2,66 (3H, s); 2,22 (3H, s).

Příklad 11

6-(2-Amino-2-oxoethoxy)-4-(3-hydroxymethyl-2-methyl-anilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Připraví se podle způsobu popsaného v příkladu 3.

26.03.04

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,71 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,26 (1H, široký s); 7,59 (1H, široký s); 7,27 (1H, s); 7,26 (1H, s); 7,18 (1H, d); 7,05 (1H, s); 7,03 (1H, t); 6,62 (1H, s); 6,58 (1H, d); 5,11 (1H, t); 4,57 (2H, d); 3,91 (3H, s); 3,85 (2H, s); 2,26 (3H, s).

Příklad 12

4-(2-Ethylanilino)-6-methoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]--3-chinolinkarboxamid

a) 4-Chlor-7-hydroxy-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 7-benzyloxy-4-chlor-6-methoxy-3-chinolinkarboxamidu (1,0 g, 2,9 mmol) připravená analogicky podle způsobu popsaného v příkladu 1 a thioanisolu (1,75 ml, 14,1 mmol) v kyselině trifluoroctové (15 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku tři hodiny. Po ochlazení se rozpouštědla odpaří za sníženého tlaku a odparek se vlije do vody a alkalizuje se vodným amoniakem. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší, čímž se získá 0,52 g (72% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

b) 4-(2-Ethylanilino)-6-methoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-7-hydroxy-6-methoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,056 g, 0,22 mmol), 2-ethylanilinu (32 µl, 0,26 mmol) a octové kyseliny (10 µl) v ethanolu (5 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku čtyři hodiny. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na křemičitanu pomocí methanolu jako

26.03.04

eluentu. Produkt se rozpustí v DMSO (5 ml) a přidá se morfolinopropylchlorid (0,018 g, 0,11 mmol) a uhličitan cesný (0,090 g, 0,28 mmol) a směs se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 20 hodin. Po ochlazení se směs vlije do vody a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem. Odparek se chromatografuje na křemičitanu pomocí směsi methylenchlorid/methanol (9/1 až 1/1) jako eluentu, čímž se získá 9 mg (9% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 11,05 (1H, s); 8,96 (1H, s); 7,35 (1H, s); 7,32 (1H, dd); 7,12 (2H, m); 6,91 (1H, dd); 6,74 (1H, s); 4,22 (2H, m); 3,68 (4H, m); 3,25 (3H, s); 2,80 (2H, m); 2,52 (2H, q); 2,44 (4H, m); 2,08 (2H, m); 1,30 (3H, t).

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 13 až 15 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 12.

Příklad 13

6-Methoxy-4-[2-(methylsulfanyl)anilino]-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,76 (1H, s); 8,89 (1H, s); 7,34 (1H, s); 7,32 (1H, d); 7,1I (1H, dd); 7,02 (1H, dd); 6,79 (1H, d); 6,75 (1H, s); 4,21 (2H, t); 3,72 (4H, t); 3,39 (3H, s); 2,55-2,42 (6H, m); 2,49 (3H, s); 2,10-2,02 (2H, m).

Příklad 14

4-[3-(Hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-7-[3-(4-

28.03.04

-morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,81 (1H, s); 8,79 (1H, s); 7,26 (1H, s); 7,20 (1H, d); 7,16 (1H, dd); 6,84 (1H, d); 6,69 (1H, s); 4,74 (2H, s); 4,15 (2H, t); 3,68 (4H, t); 3,29 (3H, s); 2,48 (2H, t); 2,42 (4H, m); 2,32 (3H, s); 2,01 (2H, m).

Příklad 15

4-(1H-Indol-4-ylamino)-6-methoxy-7-[3-(4-morfolinyl)-propoxy]-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,82 (1H, s); 7,37 (1H, d); 7,23 (1H, d); 7,15 (1H, s); 7,14 (1H, t); 6,92 (1H, s); 6,88 (1H, d); 6,21 (1H, d); 4,21 (2H, t); 3,78 (4H, t); 2,98 (3H, s); 2,98-2,88 (6H, m); 2,18 (2H, m).

Příklad 16

Methyl-(4-{[3-(aminokarbonyl)-6-methoxy-4-(2-toluidino)-7--chinolinyl]oxy}-butanoát)

Směs 7-hydroxy-6-methoxy-4-(2-toluidino)-3--chinolinkarboxamidu (0,026 g, 0,080 mmol), DMSO (2,5 ml), uhličitanu draselného (0,017 g, 0,12 mmol) a methyl-(4--chlor-butanoátu (0,011 g, 0,080 mmol) se 2 hodiny zahřívá na teplotu zpětného toku. Reakční směs se zfiltruje, odpaří a chromatografuje na křemičitanu, přičemž se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,72 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,25 (1H, široký s); 7,58 (1H, široký s); 7,28 (1H, d); 7,22 (1H,

26.03.04

s); 7,10-6,97 (2H, m); 6,68 (1H, d); 6,67 (1H, s); 4,10 (2H, t); 3,57 (3H, s); 3,26 (3H, s); 3,28 (3H, s); 2,05-1,93 (4H, m).

APCl-MS m/z: 424,1 [MH+].

Příklad 17

4-(2-Ethylanilino)-7-(3-hydroxypropoxy)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-(2-ethylanilino)-7-hydroxy-6-methoxy-3--chinolinkarboxamidu (0,12 g, 0,35 mmol), DMSO (15 ml), uhličitanu cesného (0,34 g, 1,0 mmol) a 1,3-dibrompropanu se míchá při teplotě 100 °C 2 hodiny. Reakční směs se vylije do roztoku hydrogenuhličitanu sodného (vodný) a extrahuje se dichlormethanem. Látka se chromatografuje, přičemž se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,012 g, 9 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,82 (1H, s); 8,83 (1H, s); 7,34-7,26 (2H, m); 7,09 (1H, m); 6,83 (1H, dd); 6,70 (1H, s); 4,60 (2H, t); 3,93 (2H, t); 3,28 (3H, s); 2,77 (2H, q); 2,12 (2H, m); 1,22 (3H, t).

APCl-MS m/z: 396,1 [MH+].

Příklad 18

6-Methoxy-7-[2-(4-morfolinyl)ethoxy]-4-(2-toluidino)-3--chinolinkarboxamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví

26.03.04

podle způsobu popsaného v příkladu 12.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,60 (1H, s); 8,72 (1H, s); 7,28-7,26 (2H, m); 7,07 (1H, m); 6,89 (1H, m); 6,75 (1H, s); 4,28 (2H, t); 3,72 (4H, t); 3,32 (3H, s); 2,88 (3H, t); 2,58 (4H, t); 2,36 (3H, s).

APC1-MS m/z: 437,2 [MH+].

Příklad 19

4-(2-Ethylanilino)-6-methoxy-7-(2-metholyethoxy)-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-(2-ethylanilino)-7-hydroxy-6-methoxy-3--chinolinkarboxamidu (0,22 g, 0,65 mmol), dimethylformamidu (15 ml), uhličitanu cesného (0,64 g, 1,98 mmol) a 2-bromethylmethyletheru se míchá při teplotě 100 °C 2 hodiny. Reakční směs se odpaří a chromatografuje, přičemž se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,045 g, 18 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,70 (1H, s); 8,72 (1H, s); 7,30 (1H, dd); 7,26 (1H, s); 7,08 (1H, m); 6,85 (1H, dd); 6,74 (1H, s); 4,28 (2H, t); 3,83 (2H, t); 3,45 (3H, s); 3,30 (3H, s); 2,80 (2H, q); 1,30 (3H, t).

APC1-MS m/z: 396,1 [MH+].

Příklad 20

4-(2-Ethylanilino)-6-methoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1--yl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid

26.03.04

a) Ethyl-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propanoát

K roztoku 1H-1,2,4-triazolu (5 g, 72,4 mmol), ethanolu (36 ml) a sodíku (1,66 g, 72,4 mmol) se po kapkách přidá ethyl-3-brom-propionát (9,9 ml, 79,6 mmol). Reakční směs se míchá přes noc, zfiltruje, odpaří na objem 50 ml a destiluje, čímž se získá sloučenina pojmenovaná v záhlaví (3,3 g 30 %) jako bílá tuhá látka.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,43 (1H, s); 7,90 (1H, s); 4,30 (2H, t); 3,94 (2H, q); 2,78 (2H, t); 1,05 (3H, t).

b) 3-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)-1-propanol

K roztoku ethyl-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propanoátu] (2,95 g, 17,5 mmol) v etheru (90 ml) se přidá $LiAlH_4$ (0,66 g, 17,5 mmol). Po 60 hodinách zahřívání na teplotu zpětného toku se přidá 10 ml 50% směsi methanol-voda. Reakční směs se zfiltruje a filtr se promyje 100 ml methanolu a dvakrát 100 ml horké vody. Po odpaření se získá produkt pojmenovaný v záhlaví po vyčištění pomocí preparativní HPLC.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,42 (1H, s); 7,98 (1H, s); 4,35 (2H, t); 3,47 (2H, t); 2,09 (2H, q).

c) 1-(3-Chlorpropyl)-1H-1,2,4-triazol

3-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)-1-propanol (0,160 g, 1,3 mmol) se zahřívá na teplotu zpětného toku v thionyl-chloridu (3 ml) po dobu 2 hodin. Reakční směs se odpaří, čímž se získá produkt pojmenovaný v záhlaví.

26.03.04

APCI-MS m/z: 146,1 [MH+].

d) 4-(2-Ethylanilino)-6-methoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-
e) -yl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid

Produkt pojmenovaný v záhlaví se připraví podle způsobu popsaného v příkladu 17.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,71 (1H, s); 8,70 (1H, s); 8,07 (1H, s); 7,94 (1H, s); 7,34-7,29 (1H, m); 7,20 (1H, s); 7,16-7,05 (2H, m); 6,90-6,85 (1H, m); 6,76 (1H, s); 4,44 (2H, t); 4,28 (2H, t); 3,62 (3H, s); 2,80 (2H, q); 2,46 (2H, m); 1,30 (3H, t).

APCI-MS m/z: 447,5 [MH+].

Příklad 21

4-(2-Ethylanilino)-6-methoxy-7-[4-(4-morfolinyl)butoxy]-3-
-chinolinkarboxamid

4-(2-Ethylanilino)-7-hydroxy-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid (0,064 g, 0,19 mmol) se rozpustí v DMSO (4 ml), 1-brom-4-chlorbutan (22 µl, 0,19 mmol) a přidá se uhličitan cesný (0,18 g, 0,55 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti tři dny. Směs se vlije do vody a extrahuje se methylenchloridem. Odparek se chromatografuje na křemičitanu pomocí směsi ethyl-acetát/methanol (1:0 až >1:1) jako eluentu. Výsledný olej se rozpustí v DMF, přidá se morfolin (25 µl, 0,29 mmol) a katalytické množství jodidu draselného, směs zahřívá na teplotu zpětného toku čtyři dny. Po ochlazení se směs vylije do vody a extrahuje se methylenchloridem. Surový produkt se vyčistí

26.03.04

preparativní HPLC, čímž se získá 20 mg (22% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 11,31 (1H, s); 9,02 (1H, s); 7,40 (1H, s); 7,34 (1H, d); 7,22-7,11 (2H, m); 6,95 (1H, d); 6,73 (1H, s); 4,18 (2H, t); 3,72 (4H, m); 3,29 (3H, s); 2,79 (2H, q); 2,5-2,40 (6H, m); 1,93 (2H, m); 1,69 (2H, m); 1,28 (3H, t).

Příklad 22

a) 7-(3-Chlorpropoxy)-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methyl-anilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

7-Hydroxy-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]--6-methoxy-3-chinolinkarboxamid (0,90 mg, 2,54 mmol) se rozpustí v dimethylformamidu (10 ml), přidá se 1-brom-4--chlorbutan (0,28 ml, 2,79 mmol) a uhličitan cesný (1,7 g, 5,2 mmol) a směs se míchá tři dny při teplotě místnosti. Směs se vylije do vody a extrahuje se methylenchloridem. Odparek se chromatografuje na křemičitanu pomocí směsi ethyl-acetát/methanol (1:0 až >5:1) jako eluentu, čímž se získá 550 mg (50% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,85 (1H, s); 8,83 (1H, s); 8,22 (1H, široký s); 7,30 (1H, široký s); 7,22 (1H, s); 7,10 (1H, d); 7,02 (1H, t); 6,65 (1H, d); 6,62 (1H, s); 5,18 (1H, m); 4,58 (2H, d); 4,21 (2H, t); 3,78 (2H, t); 3,22 (3H, s); 2,23 (3H, s); 2,23-2,19 (2H, m).

Příklad 23a a 23b

28.03.04

7-{3-[(cis)-2,6-Dimethylmorfolinyllpropoxy}-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid a 7-{3-[(trans)-2,6-dimethylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

7-(3-chlorpropoxy)-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid (50 mg, 0,12 mmol) se rozpustí v DME (3 ml), přidá se 2,6-dimetbylmorfolin (25 µl, 0,29 mmol) a katalytické množství jodidu draselného, směs zahřívá na teplotu zpětného toku čtyři dny. Po ochlazení se směs zfiltruje a surový produkt se vyčistí preparativní HPLC, čímž se získá 14 mg (23% výtěžek) sloučeniny v cis izoformě a 8 mg (13% výtěžek) sloučeniny v trans izoformě.

7-{3-[(cis)-2,6-dimethylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid:

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,89 (1H, s); 7,24 (1H, d); 7,20 (1H, s); 7,18 (1H, t); 6,95 (1H, d); 6,79 (1H, s); 4,68 (2H, s); 4,20 (2H, t); 3,75-3,65 (2H, m); 3,29 (3H, s); 3,0 (2H, d); 2,78 (2H, t); 2,38 (3H, s); 2,16 (2H, m); 1,95 (2H, m); 1,18 (6H, d).

7-{3-[(trans)-2,6-dimethylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid:

^{1}H NMR CD_3OD, při teplotě 55 °C: δ 8,82 (1H, s); 7,52 (1H, d); 7,35 (1H, t); 7,29 (1H, s); 7,18 (1H, d); 6,85 (1H, s); 4,78 (2H, s); 4,30 (2H, t); 4,18 (2H, m); 3,3S (3H, s); 3,21 (4H, m); 2,93 (2H, m); 2,34 (2H, m); 2,35 (3H, s); 1,35 (6H, d).

28.03.04

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 24 až 26 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 23.

Příklad 24

4-[3-(Hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-7-[3-(1--piperidinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,82 (1H, s); 7,34 (1H, d); 7,25 (1H, s); 7,18 (1H, t); 6,89 (1H, d); 6,85 (1H, s); 4,75 (2H, s); 4,22 (2H, t); 3,35 (3H, s); 3,20-3,05 (6H, m); 2,40 (3H, s); 2,28 (2H, m); 1,85 (4H, m); 1,64 (2H, m).

Příklad 25

7-{3-[(2-Ethoxyethyl)amino]propoxy}-4-[3-(hydroxymethyl)--2-methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,82 (1H, s); 7,30 (1H, d); 7,25 (1H, s); 7,18 (1H, t); 6,89 (1H, d); 6,52 (1H, s); 4,76 (2H, s); 4,22 (2H, t); 3,59 (2H, t); 3,53 (2H, q); 3,35 (3H, s); 2,89 (2H, t); 2,83 (2H, t); 2,40 (3H, s); 2,12 (2H, m); 1,18 (3H, t).

Příklad 26

4-[3-(Hydroxymethyl}-2-methylanilino]-6-methoxy-7-[3-(4--thiomorfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,81 (1H, s); 7,31 (1H, d); 7,22 (1H, s); 7,18 (1H, t); 6,86 (1H, d); 6,80 (1H, s); 4,75 (2H, s);

28.03.04

4,20 (2H, t); 3,38 (3H, s); 3,08 (2H, m); 2,80-2,60 (8H, m); 2,39 (3H, s); 2,08 (2H, m).

Příklad 27

6-[3-(Dimethylamino)propoxy]-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

a) 6-(Benzyloxy)-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví podle způsobu popsaného v příkladu 1g

APCI-MS m/z: 428 [MH+].

b) 4-(2-Ethylanilino)-6-hydroxy-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví podle způsobu popsaného v příkladu 2

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,52 (1H, s); 9,54 (1H, široký s); 8,86 (1H, s); 8,29 (1H, široký s); 7,62 (1H, široký s); 7,28 (1H, s); 7,28 (1H, m); 6,98 (2H, m); 6,76 (1H, s); 6,45 (1H, m); 3,92 (3H, s); 2,75 (2H, q); 1,29 (3H, t).

APCI-MS m/z: 338 [MH+].

c) 6-[3-(Dimethylamino)propoxy]-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Trifenylfosfin navázaný na polymer (0,15 g, 0,44

26.03.04

mmol) a 3-dimethylamino-1-propanol (26p,1, 0,22 mmoI) se suspendují a rozpustí v dichormethanu a tetrahydrofuranu při teplotě -15 °C a míchají se 30 minut. Po kapkách se přidá DEAD (70 µl, 0,44 mmol) při teplotě -15°C. 4-(2-Ethylanilino)-6-hydroxy-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid (50 mg, 0,15 mmol) se suspenduje v tetrahydrofuranu a poté se přidá do reakční směsi. Reakční smě se míchá přes noc, přičemž teplota se nechá vystoupit na -10 °C. Polymer se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Produkt se vyčistí pomocí preparativní HPLC, čímž se získá 15 mg (24%) of bílých krystalů.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,79 (1H, s); 7,37 (1H, m); 7,22 (1H, s); 7,15 (2H, m); 6,84 (1H, m); 6,78 (1H, s); 3,95 (3H, s); 3,42 (2H, t); 2,79 (2H, q); 2,35 (2H, t); 2,23 (6H, s); 1,74 (2H, m); 1,29 (3H, t).

APCI-MS m/z: 423 [MH+].

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 28 až 33 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 27.

Příklad 28

4-(2-Ethylanilino)-6-[3-(1H imidazol-1-yl)propoxy]-7--methoxy-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,80 (1H, s); 7,54 (1H, s); 7,29 (1H, m); 7,24 (1H, s); 7,06 (3H, m); 6,98 (1H, s); 6,80 (1H, m); 6,71 (1H, s); 3,99 (3H, s); 3,28 (2H, m); 2,75 (2H, c~; 2,04 (2H, m); 1,27 (3H, t).

26.03.04

APCI-MS m/z: 446 [MH+].

Příklad 29

4-(2-Ethylanilino)-7-methoxy-6-(3-thienylmethoxy)-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,80 (1H, s); 7,37 (2H, m); 7,24 (1H, s); 7,16 (2H, m); 7,06 (1H, m); 6,91 (1H, m); 6,87 (1H, s); 6,83 (1H, m); 4,53 (2H, s); 3,97 (3H, s); 2,76 (2H, q); 1,29 (3H, t).

APCI-MS m/z: 434 [MH+].

Příklad 30

6-[2-(Dimethylamino)ethoxy]-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy--3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,80 (1H, s); 7,37 (1H, m); 7,22 (1H, s); 7,15 (2H, m); 6,84 (1H, m); 6,78 (1H, m); 3,95 (3H, s); 3,50 (2H, široký t); 2,80 (2H, q); 2,57 (2H, t); 2,24 (6H, s); 1,30 (3H, t).

APCI-MS m/z: 409, [MH+].

Příklad 31

6-(3-Aminopropoxy)-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Sloučenina se syntetizuje podle jak je uvedeno

28.03.04

výše, pomocí alkoholu chráněného Boc-aminoskupinou. Po odfiltrování polymeru a odpaření se odparek rozpustí v dichlormethanu a kyselině trifluoroctové (50:50) a míchá se při teplotě místnosti 30 minut. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se vyčistí by preparativní HPLC.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,82 (1H, s); 7,38 (1H, m); 7,23 (1H, s); 7,16 (2H, m); 6,86 (1H, m); 6,80 (1H, s); 3,97 (3H, s); 3,48 (2H, široký t); 2,81 (2H, q); 2,71 (2H, t); 1,74 (2H, m); 1,31 (3H, t).

APCI-MS m/z: 395 [MH+].

Příklad 32

4-(2-Ethylanilino)-7-methoxy-6-[2-(methylamino)ethoxy]-3--chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,80 (1H, s); 7,36 (1H, m); 7,23 (1H, s); 7,15 (2H, m); 6,84 (1H, m); 6,80 (1H, s); 3,97 (3H, s); 3,50 (2H, široký t); 2,79 (2H, q); 2,75 (2H, t); 2,37 (3H, s); 1,29 (3H, t).

APCI-MS m/z: 395 [MH+].

Příklad 33

6-(2-Aminoethoxy)-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,80 (1H, s); 7,36 (1H, široký d); 7,23 (1H, s); 7,14 (2H, m); 6,84 (1H, široký d); 6,78 (1H, s);

26.03.04

3,96 (3H, s); 3,41 (2H, široký t); 2,79 (4H, m); 1,29 (3H, t).

APCI-MS m/z: 381 [MH+].

Příklad 34

7-[3-(Dimethylamino)propoxy]-4-(2-ethylanilino)-6-methoxy--3-chinolinkarboxamid

a) 4-(2-Ethylanilino)-7-benzyloxy-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví podle popisu v příkladu 27a, přičemž se vyjde ze 7-benzyloxy-4--chlor-6-methoxy-3-chinolinkarboxamidu připraveného způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 1. Výtěžek 4,4 g (89 %) světle hnědého prášku.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,85 (1H, široký s); 8,98 (1H, s); 8,47 (1H, široký s); 7,84 (1H, široký s); 7,52-7,33 (7H, m); 7,29-7,17 (2H, m); 6,99 (1H, široký d); 6,75 (1H, s); 5,26 (2H, s); 3,24 (3H, s); 2,70 (2H, q); 1,20 (3H, t).

APCI-MS m/z: 428 [MH+].

b) 4-(2-Ethylanilino)-7-hydroxy-6-methoxy-3-chinolin karboxamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví podle popisu v příkladu 27b. Výtěžek 0,3 g (90 %) žlutého oleje, který po několika hodinách krystaluje.

26.03.04

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,70 (1H, s); 7,39 (1H, m); 7,19 (2H, m); 7,00 (1H, s); 6,94 (1H, m); 6,73 (1H, s); 2,78 (2H, q); 1,29 (3H, t).

APCI-MS m/z: 338 [MH+].

c) 7-[3-(Dimethylamino)propoxy]-4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připravé podle popisu v příkladu 27c.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,78 (1H, s); 7,35 (1H, m); 7,19 (1H, s); 7,13 (2H, m); 6,83 (1H, m); 6,77 (1H, s); 4,15 (2H, t); 3,28 (3H, s); 2,79 (2H, q); 2,57 (2H, t); 2,29 (6H, s); 2,05 (2H, m); 1,28 (3H, t).

APCI-MS m/z: 423 [MH+].

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 35 až 37 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 34.

Příklad 35

4-(2-Ethylanilino)-6-methoxy-7-{3-[methyl(4-pyridyl)-amino]propoxy}-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,78 (1H, s); 7,93 (2H, široký m); 7,37 (1H, m); 7,16 (2H, m); 7,13 (1H, s); 6,84 (1H, m); 6,79 (1H, s); 6,67 (2H, široký d); 4,12 (2H, t); 3,65 (2H, t); 3,33 (3H, s); 3,01 (3H, s); 2,80 (2H, q); 2,13 (2H, m); 1,31 (3H, t).

26.03.04

APCI-MS m/z: 486 [MH+].

Příklad 36

4-(2-Ethylanilino)-6-methoxy-7-{2-[methyl(4-pyridyl)-amino]ethoxy}-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 11,11 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,20 (2H, široký s); 7,33 (1H, d); 7,32 (1H, s); 7,15 (2H, m); 6,90 (1H, d); 6,75 (1H, d); 6,74 (1H, s); 4,36 (2H, t); 3,94 (2H, t); 3,23 (3H, s); 3,19 (3H, s); 2,78 (2H, q); 1,29 (3H, t).

APCI-MS m/z: 472 [MH+].

Příklad 37

4-(2-Ethylanilino)-6-methoxy-7-[2-(methylamino)ethovy]-3--chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,80 (1H, s); 7,37 (1H, m); 7,23 (1H, s); 7,15 (2H, m); 6,86 (1H, m); 6,80 (1H, s); 4,24 (2H, t); 3,30 (3H, s); 3,04 (2H, t); 2,80 (2H, q); 2,47 (3H, s); 1,29 (3H, t).

APCI-MS m/z: 395 [MH+].

Příklad 38

4-(2-Ethylanilino)-6-methoxy-7-[2-(1-piperazinyl)ethoxy]--3-chinolinkarboxamid

26.03.04

Trifenylfosfin (0,12 g, 0,44 mmol) a 1-(2-hydroxyethyl)piperazin (25 µl, 0,22 mmol) se rozpustí v dichlormethanu a tetrahydrofuranu při teplotě -15 °C a míchají se 30 minut. Po kapkách se přidá DEAD (70 µl, 0,44 mmol) při teplotě -15 °C. 4-(2-Ethylanilino)-7-hydroxy-6--methoxy-3-chinolinkarboxamid (0,50 g, 0,15 mmol) se suspenduje v tetrahydrofuranu a poté se přidá do reakční směsi. Reakční směs se míchá přes noc, přičemž teplota se nechá vystoupit na -10 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a produkt se vyčistí pomocí preparativní HPLC, čímž se získá 34 mg (24 %) čirého oleje.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,80 (1H, s); 7,36 (1H, m); 7,21 (1H, s); 7,13 (2H, m); 6,83 (1H, m); 6,77 (1H, s); 4,28 (2H, t); 3,28 (3H, s); 2,86 (6H, m); 2,79 (2H, q); 2,52 (4H, široký s); 1,29 (3H, t).

APCI-MS m/z: 450 [MH+].

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 39 až 41 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 38.

Příklad 39

4-(2-Ethylanilino)-7-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-6--methoxy-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,79 (1H, s); 7,64 (1H, s); 7,37 (1H, m); 7,15 (3H, m); 6,95 (1H, s); 6,84 (1H, m); 6,79 (1H, s); 4,26 (2H, t); 4,06 (2H, t); 3,31 (3H, s); 2,80 (2H, q); 2,32 (2H, m); 1,29 (3H, t).

26.03.04

APCI-MS m/z: 446 [MH+].

Příklad 40

4-(2-Ethylanilino)-7-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethoxy]-6-
-methoxy-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,78 (1H, s); 7,75 (1H, s); 7,36 (1H, m); 7,25 (1H, s); 7,I7 (1H, s); 7,13 (2H, m); 6,93 (1H, s); 6,83 (1H, m); 6,78 (1H, s); 4,48 (2H, t); 4,36 (2H, t); 3,29 (3H, s); 2,78 (2H, q); 1,28 (3H, t).

APCI-MS m/z: 432 [MH+].

Příklad 41

7-(3-Aminopropoxy)-4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-3-chi-
nolinkarboxamid

Sloučenina se syntetizuje podle výše uvedeného popisu, pomocí alkoholu chráněného Boc-aminoskupinou. Po odfiltrování polymetu a odpaření se odparek rozpustí v dichlormethanu a kyselině trifluoroctové (50:50) a míchá se při tepotě místnosti 30 minut. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se vyčistí by preparativní HPLC.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,79 (1H, s); 7,36 (1H, m); 7,20 {IH, s); 7,13 (2H, m); 6,83 (1H, m); 6,77 (1H, s); 4,21 (2H, t); 3,28 (3H, s); 2,88 (2H, t); 2,79 (2H, q); 2,03 (2H, m); 1,29 (3H, t).

APCI-MS m/z: 39S [MH+].

28.03.04

Příklad 42

7-Hydroxy-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy--3-chinolinkarboxamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví podle způsobu popsaného v příkladu 34b.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,86 (1H, s); 8,81 (1H, s); 8,21 (1H, široký s); 7,54 (1H, široký s); 7,18 (1H, d); 7,12 (1H, s); 7,08 (1H, t); 6,69 (1H, d); 6,65 (1H, s); 5,14 (1H, široký s); 4,56 (2H, s); 3,25 (3H, s); 2,25 (3H, s).

APCI-MS m/z: 354 [MH+].

Příklad 43

6-{[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]amino}-7-methoxy-4-(2--toluidino)-3-chinolinkarboxamid

a) Ethyl-(4-Chlor-6-brom-7-methoxy-3-chinolinkarboxylát)

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví v podstatě podle popisu, který poskytl Burke a kol., J. Med. Chem, 36, 425 až 432 (1993).

b) Ethyl-[6-brom-7-methoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxylát]

Ethyl-(6-brom-4-chlor-7-methoxy-3-chinolinkarboxylát) (0,90 g, 2,6 mmol), o-toluidin (0,30 ml, 2,9 mmol) a AcOH (1 ml) se rozpustí v ethanolu (50 ml) a zahřívá se na teplotu zpětného toku 4 hodiny. Po ochlazení

26.03.04

se směs neutralizuje vodným amoniakem a sraženina se odfiltruje, čímž se získá 870 mg (80 %) zeleného prášku.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,84 (1H, s); 8,94 (1H, s); 7,89 (1H, s); 7,41 (1H, s); 7,36 (1H, široký d); 7,16 (2H, m); 6,94 (1H, široký d); 4,15 (2H, q); 3,99 (3H, s); 2,28 (3H, s); 1,26 (3H, t).

d) 6-{[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]amino}-7-methoxy-4-(2--toluidino)-3-chinolinkarboxamid

Směs 6-bromchinolinu (0,25 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,005 mmol), BINAP (0,015 mmol), uhličitanu cesného (0,33 mmol) a 1-(3-aminopropyl)-imidazolu (0,29 mmol) se míchá při teplotě 90°C přes noc pod atmosférou dusíku. Po ochlazení se směs vyčistí bleskovou silikagelovu sloupcovou chromatografií. Eluce dichlormethanem a poté směsí dichlormethan/methanol (10:1) poskytne 110 mg (100 %) žlutého oleje, který obsahuje menší množství fosfinových nečistot.

APCI-MS m/z: 460 [MH+].

Surový ethylester se hydrolyzuje ve směsi methanol/5M roztok hydroxidu sodného (1:1) při teplotě místnosti přes noc. Po odpaření ve vakuu se zbývající vodná fáze okyselí 2M HCl a promyje dichlormethanem. Vodná fáze se neutralizuje 5M roztokem uhličitanu sodného a extrahuje se trichlormethanem. Odpaření ve vakuu poskytne 25 mg (25 %) žlutého oleje.

APCI-MS m/z: 432 [MH+].

28.03.04

Surová kyselina (0,025 g, 0,06 mmol) a CDI (0,020 g, 0,1 mmol) se rozpustí v dimethylformamidu a míchá při teplotě 60 °C 1 hodinu. Směs se ochladí v lázni ethanol/suchý led a nasytí se plynným amoniakem a poté se míchá při teplotě místnosti 45 minut. Směs se naředítrichlormethanem, promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a odpaří ve vakuu. Vyčištění preparativní HPLC po odstranění trifluor-acetátové soli poskytne 15 mg (60 %) bílé tuhé látky.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,67 (1H, s); 7,56 (1H, s, Im); 7,27 (1H, široký d); 7,13 (1H, s); 7,02 (1H, s, Im); 6,97 (1H, s, Im); 6,95 (2H, m); 6,68 (1H, široký d); 6,28 (1H, s); 3,99 (3H, s); 3,90 (2H, t); 2,67 (2H, t); 2,36 (3H, s); 1,68 (2H, m).

APCI-MS m/z: 431 [MH+].

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 44 až 46 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 43.

Příklad 44

7-Methoxy-6-[(2-methoxyethyl)amino]-4-(2-toluidino)-3--chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,66 (1H, s); 7,31 (1H, m); 7,11 (1H, s); 7,10 (2H, m); 6,81 (1H, m); 6,34 (1H, s); 4,00 (3H, s); 3,27 (3H, s); 3,24 (2H, t); 2,77 (2H, t); 2,35 (3H, s).

APCI-MS m/z: 381 [MH+].

28.03.04

Příklad 45

7-Methoxy-6-{[2-(4-morfolinyl)ethyl) amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,41 (1H, s); 8,74 (1H, s); 8,23 (1H, široký s); 7,S6 (1H, široký s); 7,25 (1H, d); 7,17 (1H, s); 6,96 (2H, m); 6,50 (1H, s); 6,22 (1H, d); 5,43 (1H, t); 3,95 (3H, s); 3,42 (4H, široký t); 2,71 (2H, q); 2,33 (3H, s); 2,19 (6H, m).

APCI-MS m/z: 436 [MH+].

Příklad 46

7-Methoxy-6-{[3-(4-morfolinyl)propyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,65 (1H, s); 7,27 (1H, široký d); 7,11 (1H, s); 7,03 (2H, m); 6,72 (1H, široký d); 6,32 (1H, s); 3,99 (3H, s); 3,69 (4H, t); 2,68 (2H, t); 2,39 (4H, široký m); 2,37 (3H, s); 2,27 (2H, t); 1:49 (2H, m).

APCI-MS m/z: 450 [MH+].

Příklad 47

6-Methoxy-7-{[2-(4-morfolinyl)ethyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid

a) Ethyl-(4-chlor-7-brom-6-methoxy-3-chinolinkarboxylát)

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví v

28.03.04

podstatě podle popisu, který poskytl Burke a kol., J. Med. Chem, 36, 425 až 432 (1993).

b) Ethyl-(7-brom-6-methoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxylát)

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví podle způsobu popsaného v příkladu 43b.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,83 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,15 (1H, s); 7,38 (1H, m); 7,17 (2H, m); 7,09 (1H, s); 6,98 (1H, m); 4,17 (2H, q); 3,45 (3H, s); 2,30 (3H, s); 1,28 (3H, t)

c) 6-Methoxy-7-{[2-(4-morfolinyl)ethyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví podle způsobu popsaného v příkladu 43c.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,68 (1H, s); 7,28 (1H, široký d); 7,06 (2H, m); 6,81 (1H, široký d); 6,73 (1H, s); 6,60 (1H, s); 3,67 (4H, široký t); 3,34,(2H, t); 3,33 (3H, s); 2,65 (2H, t); 2,49 (4H, široký t); 2,31 (3H, s).

APCI-MS m/z: 436 [MH+].

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 48 až 51 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 47.

Příklad 48

28.03.04

6-Methoxy-7-[(2-methoxyethyl)amino]-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,50 (1H, s); 8,73 (1H, s); 7,25 (1H, široký d); 7,04 (2H, m); 6,88 (1H, s); 6,87 (1H, široký d); 6,63 (1H, s); 5,06 (1H, široký t); 3,66 (2H, t); 3,42 (2H, q); 3,39 (3H, s); 3,34 (3H, s); 2,37 (3H, s).

APCI-MS m/z: 381 [MH+].

Příklad 49

7-{[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]amino}-6-methoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,93 (1H, široký s); 8,93 (1H, s); 7,51 (1H, s); 7,27 (1H, široký d); 7,09 (2H, m); 7,06 (1H, s); 6,93 (1H, široký d); 6,91 (1H, s); 6,90 (1H, s); 6,62 (1H, s); 4,81 (1H, široký t); 4,06 (2H, t); 3,32 (3H, s); 3,25 (2H, m); 2,35 (3H, s); 2,16 (2H, m).

APCI-MS m/z: 431 [MH+].

Příklad 50

7-[(1-Benzyl-4-piperidyl)amino]-6-methoxy-4-(2-toluidino)--3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,68 (1H, s); 7,32 (6H, m); 7,09 (2H, m); 6,85 (1H, široký d); 6,78 (1H, s); 6,65 (1H, s); 3,59 (2H, s); 3,49 (1H, m); 3,35 (3H, s); 2,93 (2H, široký d); 2,34 (3H, s); 2,28 (2H, široký t); 2,08 (2H, široký d); 1,60 (2H, m).

26.03.04

APCI-MS m/z: 496 [MH+].

Příklad 51

6-Methoxy-6-{[3-(4-morfolinyl)propyl] amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,67 (1H, s); 7,31 (1H, široký d); 7,11 (2H, m); 6,89 (1H, s); 6,70 (1H, s); 6,61 (1H, s); 4,84 (3H, s); 3,33 (3H, s); 3,30 (2H, t); 2,49 (2H, t); 2,46 (4H, široký t); 2,32 (3H, s); 1,87 (2H, m).

APCI-MS m/z: 450 [MH+].

Příklad 52

4-[3-(Hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3--chinolinkarboxamid

a) Ethyl-(6,7-dimethoxy-4-chlor-3-chinolinkarboxylát)

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví v podstatě způsobem, který popsal Burke a kol., J. Med. Chem, 36, 425 až 432 (1993).

b) 6,7-Dimethoxy-4-chlor-3-chinolinkarboxamid

Směs ethyl-(6,7-dimethoxy-4-chlor-3-chinolinkarboxylátu) (3,0 g, 10,2 mmol) se rozpustí ve 40 ml methanolu a vodného roztoku hydroxidu sodného (20 ml, 5M). Směs se zahřívá na teplotu 100 °C 4 hodiny. Po ochlazení se methanol odpaří. Vodný roztok se okyselí 2M HCl na pH 2

28.03.04

až 3. Bílá sraženina se odstředí a slije. Tento postup se opakuje dvakrát. Tuhá látka se vysouší ve vakuu přes noc. Tuhá látka se rozpustí v 50 ml thionylchloridu a zahřívá se na teplotu zpětného toku 3 hodiny. Po ochlazení se přebytek thionylchloridu odpaří rotačním odpařováním a odparek se suspenduje v acetonu, výsledná suspenze se ochladí na ledové lázni. Přidá se hydroxid amonný (7 ml), přičemž teplota se udržuje po 0 °C. Suspenze se míchá 30 minut a výsledná suspenze se zfiltruje, promyje vodou a vysuší.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,66 (1H, s); 8,12 (1H, široký s); 7,87 (1H, široký s); 7,46 (2H, d); 3,98 (3H, s); 3,97 (3H, s).

c) 4-[3-(Hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3 chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,15 g, 0,56 mmol), 3-amino-2-methylbenzylalkoholu (0,1 g, 0,73 mmol) a octové kyseliny (0,2 ml) v ethanolu (10 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 4 hodiny. Po ochlazení se pH upraví na 9 pomocí vodného roztoku amoniaku. Výsledná sraženina se odfiltruje a promyje studeným ethanolem a vysuší ve vakuu při teplotě 40 °C k získání 0,1 g (49% výtěžek) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ I0,84 (1H, s); 8,83 (1H, s); 8,25 (1H, s); 7,S6 (1H, s); 7,21 (1H, s); 7,I7 (1H, d); 7,05 (1H, t); 6,17 (1H, d); 6,15 (1H, s); 5,12 (1H, široký s); 4,52 (2H, s); 3,87 (3H, s); 3,21 (3H, s); 2,23 (3H, s).

APCI-MS m/z: 368,2 (MH+].

28.03.04

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 53 až 56 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 52.

Příklad 53

4-(2-Bromanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,28 (1H, s); 8,80 (1H, s); 7,63 (1H, d); 7,34 (1H, s); 7,21 (1H, s); 7,10 (1H, t); 7,05 (1H, t); 6,90 (1H, t); 6,?5 (1H, s); 6,72 (1H, s); 4,0 (3H, s); 3,48 (3H, s).

APCI-MS m/z: 402,1, 404,1 [MH+].

Příklad 54

4-(4-Hydroxy-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,81 (1H, s); 9,30 (1H, s); 8,79 (1H, d); 8,18 (1H, široký s); 7,45 (1H, široký s); 7,19 (1H, s); 6,75-6,50 (4H, m); 3,84 (3H, s); 3,26 (3H, s); 2,32 (3H, s).

APCI-MS m/z: 354,1 [MH+].

Příklad 55

6,7-Dimethoxy-4-(2-methoxyanilino)-3-chinolinkarboxamid

26.03.04

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,41 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,13 (1H, s); 7,57 (1H, široký s); 7,28 (1H, s); 7,09 (1H, dd); 7,03 (1H, dt); 6,83-6,78 (2H, m); 6,65 (1H, široký d); 3,91 (3H, s); 3,83 (3H, s).

APCI-MS m/z: 354,1 [MH+].

Příklad 56

4-(4-Fluor-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,91 (1H, široký s); 8,83 (1H, s); 8,22 (1H, široký s); 7,61 (1H, široký s); 7,26 (1H, s); 7,23-6,93 (5H, m); 7,03 (1H, dt); 3,89 (3H, s); 3,37 (3H, s); 2,28 (3H, s).

APCI-MS m/z: 356,2 [MH+].

Příklad 57

4-[(1-Ethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 1-ethyl-5-aminopyrazolu (0,030 g, 0,27 mmol) a octové kyseliny (40 yl) v dimethylformamidu (0,8 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 7,5 hodiny. Dimethylformamid se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí ve směsi MeCN a vody (1:7) obsahující 0,1 % trifluoroctové kyseliny. Preparativní HPLC pomocí gradientu (obsahující 0,1 % trifluoroctová kyselina) 10 až 40 % MeCN ve vodě jako eluentu poskytne, po odpaření,

sloučeninu pojmenovanou v záhlaví sůl trifluoroctové kyseliny. Produkt se suspenduje v nasyceném vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a absorbuje se na krátkém sloupci SPE [ISOLUTE™ C18 (EC)] předem upraveným, následně methanolem a vodou. Sloupec se promývá extenzivně vodou až je pH eluentu v neutrální oblasti. Produkt se poté eluuje methanolem, rozpouštědlo se odpaří a odparek se krystaluje z ethanolu k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (19 mg, 32 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,09 (1H, široký s); 8,88 (1H, s); 8,34 (1H, široký s); 7,71 (1H, široký s); 7,42 (1H, d, J 1,4 Hz); 7,27 (1H, s); 6,67 (1H, s); 5,87 (1H, široký s); 4,02 (2H, q, J 7,2 Hz); 3,90 (3H, s); 3,46 (3H, s); 3,12 (3H, s) a 1,29 (3H, t, J 7,2 Hz).

APCI-MS m/z: 342,1 [MH+].

Příklad 58

4-(3-Aminokarbonyl-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 3-amino-2-metylbenzamidu (0,036 g, 0,24 mmol) a octové kyseliny (40 µl) v dimethylformamidu (0,8 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 18 hodin. Po ochlazení se reakční směs naředí vodou (20 ml) a alkalizuje se 1M roztokem hydroxidu sodného. Sraženina se odfiltruje, propláchne vodou a vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (41 mg, 61 %).

28.03.04

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,76 (1H, s); 8,90 (1H, s); 8,30 (1H, široký s); 7,75 (1H, široký s); 7,64 (1H, široký s); 7,44 (1H, široký s); 7,28 (1H, s); 7,13-7,06 (2H, m); 6,75-6,45 (1H, m); 6,67 (1H, s); 3,90 (3H, s); 3,33 (3H, s) a 2,36 (3H, s).

APCI-MS m/z: 381,1 [MH+].

Příklad 59

6,7-Dimethoxy-4-(2,3-dimethylanilino)-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid (0,046 g, 0,17 mmol), 2,3-dimethylanilinu (20 µl, 0,22 mmol) a octové kyseliny (40 µl) v dimethylformamidu (0,8 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 3,5 hodiny. Po ochlazení se reakční směs naředí vodou (15 ml) a alkalizuje 1? roztokem hydroxidu sodného. Sraženina se zachytí filtrací, propláchne vodou a vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (48 mg, 79%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,87 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, široký s); 7,58 (1H, široký s); 7,24 (1H, s); 7,02-6,96 (1H, m); 6,98 (1H, s); 6,68 (1H, s); 6,66-6,60 (1H, m); 3,88 (3H; s); 3,25 (3H, s); 2,31 (3H, s) a 2,23 (3H, s).

Příklad 60

6,7-Dimethoxy-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenylamino)-3--chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu

26.03.04

(0,090 g, 0,34 mmol), 5,6,7,8-tetrahydronaftylaminu (0,062 g, 0,42 mmol) a octové kyseliny (80 µl) v dimethylformamidu (1,6 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 3,5 hodiny. Po ochlazení se reakční směs naředí vodou (20 ml) a alkalizuje 1M roztokem hydroxidu sodného. Sraženina se odfiltruje, propláchne vodou a vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (62 mg, 48 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,66 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,26, 1H, široký s); 7,59, (1H, široký s); 7,25 (1H, s); 6,98 (1H, t, J 7,7 Hz); 6,86 (1H, d, J 7,4 Hz); 6,70 (1H, s); 6,53 (1H, d, J 7,6 Hz); 3,89 (3H, s); 3,29 (3H, s); 2,76 (1H, široký t, J 6Hz); 2,70 (1H, široký t, J 6 Hz); 1,86-1,77 (1H, m) a 1,77-1,69 (1H, m).

APCI-MS m/z: 378,1 [MH+].

Příklad 61

4-(4-Karboxy-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 3-amino-2-methylbenzoové kyseliny (0,035 g, 0,23 mmol) a octové kyseliny (40 µl) v DMSO (0,8 ml) se míchá při teplotě 100 °C 5 hodin. Po ochlazení se reakční směs několikrát promyje diethyletherem. Olejový odparek se rozpustí ve vodě a alkalizuje 1M roztokem hydroxidu sodného a poté se slabě okyselí octovou kyselinou. Směs se nechá při teplotě 5 °C přes noc a výsledná sraženina se zachytí filtrací, promyje vodou a vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (35 mg, 50 %).

26.03.04

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,9 (1H, b); 10,74 (1H, s); 8,89 (1H, s); 8,28 (1H, široký s); 7,63 (1H, široký s); 7,45 (1H, d, J 7,6 Hz); 7,28 (1H, s); 7,13 (1H, t, J 7,8 Hz); 6,84 (1H, t, J 7,9 Hz); 3,90 (3H, s); 3,07 (3H, s) a 2,50 (3H, s).

APCI-MS m/z: 382,1 [MH+].

Příklad 62

4-(1H-Indol-4-ylamino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,90 g, 0,34 mmol), 4-aminoindolu (0,039 g, 0,23 mmol), octanu sodného (0,020 g, 0,23 mmol) a octové kyseliny (40 µl) v dimethylformamidu (0,8 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 4,5 hodiny. Po ochlazení se reakční směs naředí vodou (20 ml) a alkalizuje 1M roztokem hydroxidu sodného. Sraženina se izoluje odstředěním, znovu se suspenduje ve vodě a opět odstředí. Tento postup se dvakrát a tuhý materiál se vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (27 mg, 43 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,20 (1H, s); 11,10 (1H, s); 8,91 (1H, s); 8,27 (1H, široký s); 7,60 (1H, široký s); 7,27 (1H, m); 7,24 (1H, s); 7,17 (1H, d, J8,1 Hz); 6,99 (1H, t, J7,8 Hz); 6,87 (1H, s); 6,50 (1H, d, J7,5 Hz); 6,21 (1H, m); 3,88 (3H, s) a 3,08 (3H, s).

AP CT-MS m/z: 3 63,1 [MH+].

Příklad 63

26.03.04

4-(3-Chlor-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 3-chlor-2-methylanilinu (25 µl, 0,21 mmol) a kyseliny octové (40 µl) v dimethylformamidu (0,8 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 4,5 hodiny. Po ochlazení se reakční směs naředí vodou (15 ml) a alkalizuje 1M roztokem hydroxidu sodného. Sraženina se zachytí filtrací, propláchne vodou a vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (51 mg, 79 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,65 (1H, s); 8,89 (1H, s); 8,29 (1H, široký s); 7,65 (1H, široký s); 7,30 (1H, s); 7,17 (1H, d, J 7,8 Hz); 7,01 (1H, t, J 8,0 Hz); 6,71 (1H, s); 6,63 (1H, d, J 7,9,Hz); 3,91 (3H, s); 3,38 (3H, s) a 2,40 (3H, s).

Příklad 64

4-[2-(Aminokarbonyl)anilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 2-aminobenzamidu (0,029 g, 0,21 mmol) a octové kyseliny (40 µl) v dimethylformamidu (0,8 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 6 hodin. Po ochlazení se reakční směs odpaří. Odparek se rozpustí ve směsi MeCN a vody (1:3) obsahující 0,1 % trifluoroctové kyseliny a zakalený roztok se zfiltruje přes zátku ze skelné vaty. Preparativní HPLC pomocí gradientu (obsahujícího 0,1 % trifluoroctové kyseliny) 10 až 40 % MeCN ve vodě jako eluentu poskytne, po odpaření, sloučeninu pojmenovanou v záhlaví jako sůl trifluoroctové kyseliny. Produkt se

26.03.04

suspenduje v nasyceném vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a absorbuje na krátkém, sloupci SPE [ISOLUTE™ C18 (EC)) předem upraveném, následně methanolem a poté vodou. Sloupec se promývá extenzivně vodou až je pH eluentu v neutrální oblasti. Produkt se poté eluuje methanolem. Po odpaření se odparek krystaluje z ethanolu k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (26 mg, 41 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,87 (1H, s); 8,79 (1H, s); 8,07 (1H, široký d, J 7,5 Hz); 7,66 (1H, dd, J 7,7 a 1,2 Hz); 7,47 (1H, široký d, J 5,6 Hz); 7,34 (1H, s); 7,20 (1H, dt, J 7,7 a 1,2 Hz); 6,95 (1H, s); 6,92 (1H, d, J 7,4 Hz); 6,52 (1H, d, J 8,1 Hz); 3,93 (3H, s) a 3,50 (3H, s).

APCI-MS m/z: 367,0 [MH+].

Příklad 65

4-(3-Hydroxy-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 3-amino-2-methylfenolu (0,032 g, 0,26 mmol) a octové kyseliny (40 µl) v dimethylformamidu (0,8 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 1,5 hodiny. Po ochlazení se směs naředí vodou (15 ml) a alkalizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Sloučenina pojmenovaná v záhlaví, která se pomalu vysráží, se odfiltruje a vysuší k získání 34 mg (55 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,77 (1H, s); 9,49 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, široký s); 7,58 (1H, široký s); 7,24 (1H, s); 6,88 (1H, t, J 8,0 Hz); 6,76 (1H, s); 6,61 (1H, d, J

26.03.04

8,0 Hz); 6:23 (1H, d, J 7,9 Hz); 3,89 (3H, s); 3,30 (3H, s) a 2,11 (3H s).

APCI-MS m/z: 354,1 [MH+].

Příklad 66

6,7-Dimethoxy-4-(3-methoxy-2-methylanilino)-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 3-methoxy-2-methylanilinu (0,036 g, 0,26 mmol) a octové kyseliny (40 ul) v dimethylformamidu (0,8 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 2,5 hodiny. Po ochlazení se směs naředí vodou (15 ml)a alkalizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná gumovitá sraženina se zachytí a krystaluje ze směsi methanol-voda k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (45 mg, 70 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,76 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, široký s); 7,60 (1H, široký s); 7,25 (1H, s); 7,05 (1H, t, J 8,2 Hz);, 6,77 (1H, d, J8,2 Hz); 6,72 (1H, s); 6,36 (1H, d, J 8,0 Hz); (3,89 (3H, s); 3,81 (3H s); 3,29 (3H, s) a 2,16 (3H, s).

APCI-MS m/z: 368,1 [MH+].

Příklad 67

6,7-Dimethoxy-4-[(1-methyl-1H-indol-4-yl)amino]-3-chinolinkarboxamid

28.03.04

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,028 g, 0,10 mmol), hydrochloridu 4-amino-1-methylindolu (0,026 g, 0,14 mmol) a octanu sodného (0,013 g, 0,16 mmol) v dimethylformamidu (0,6 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 8 hodin. Po ochlazení se směs naředí vodou a alkalizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Gumovitá sraženina se zachytí a krystaluje ze směsi methanol-voda k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (24 mg, 60 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,07 (1H, s); 8,91 (1H, s); 8,28 (1H, široký s); 7,61 (1H, široký s); 7,27 (1H, d, J 3,2 Hz); 7,26 (1H, s); 7,20 (1H, d, J 8,2 Hz); 7,05 (1H, t, J 7,9 Hz); 6,50 (1H, d, J 7,4 Hz); 6,23 (1H, d, J 3,1 Hz); 3,98 (3H, s); 3,79 (3H, s) a 3,12 (3H, s).

APCI-MS m/z: 377,1 [MH+].

Příklad 68

6,7-Dimethoxy-4-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)amino]--3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 4-amino-1-indanonu (0,036 g, 0,24 mmol) a octové kyseliny (40 µl) v dimethylformamidu (0,6 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 1 hodinu a 45 minut. Po ochlazení se směs naředí vodou a alkalizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Sraženina se zachytí filtrací, promyje vodou a vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (59 mg, 90 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,60 (1H, s); 8,92 (1H, s); 8,30 (1H, široký s); 7,67 (1H, široký s); 7,36 (1H, s); 7,32-7,25

28.03.04

(2H, m); 6,89 (1H, dd, J 6,6 a 2,0 Hz); 6,87 (1H s); 3,94 (3H, s); 3,42 (3H, s); 3,06-2,95 (2H, m) a 2,74-2,67 (2H, m).

APCI-MS m/z: 378,1 [MH+].

Příklad 69

4-[1-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)amino-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

6,7-Dimethoxy-4-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-4--yl)amino]-3-chinolinkarboxamid (0,062 g, 16,4 mmol) se rozpustí ve směsi methanol (7 ml), tetrahydrofuran (4 ml) a voda (3 ml). Po částech se přidá borohydrid sodný (3 x 5 mg) a během 5 minut. Po 20 minutách se reakční směs okyselí octovou kyselinou a poté alkalizuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu a odpaří. Odparek se rozdělí mezi vodu a ethyl-acetát. Organická fáze se dvakrát promyje vodou a odpaří. Odparek se rozpustí v methanolu a přidá se voda. Sloučenina pojmenovaná v záhlaví, která pomalu vysráží, se odfiltruje a vysuší k získání 40 mg (64 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,68 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,20 (1H, široký s); 7,55 (1H, široký s); 7,22 (1H, s); 7, 07 (1H, t, J 7,5 Hz); 7, 04 (1H, t, J 7,4 Hz); 6, 75 (1H, s); 6, 63 (1H, d, J 7,5 Hz); 5,20 (1H, d, J 5,7 Hz); 5,01 (1H, q, J 6,2 Hz); 3,85 (3H, s); 3,26 (s, překrývá signál vlhkosti); 2,72-2,63 (1H, m); 2,50-2,36 (m, překrývá signál rozpouštědla); 2,30-2,20 (1H, m) a 1,76-1,65 (1H, m).

28.03.04

Příklad 70

4-(4-Karboxy-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 4-amino-2-methylbenzoové kyseliny (0,036 g, 0,24 mmol) a octové kyseliny (40 µl) v dimethylformamidu (0,8 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 12 hodin. Po ochlazení se směs naředí vodou (15 ml) a alkalizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a poté se slabě okyselí octovou kyselinou. Sraženina se odfiltruje a suspenduje v teplém methanolu. Po ochlazení se sraženina odfiltruje a vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (31 mg, 47 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,59 (1H široký s); 10,52 (1H, s); 8,93 (1H, s); 8,34 (1H, široký s); 7,58 (1H, d, J 1,4 Hz); 7,73 (1H, s); 7,60 (1H, dd, J 8,4 a 1,9 Hz); 7,36 (1H, s); 6,75 (1H, s); 6,53 (1H, d J 8,4 Hz); 3,94 (3H, s); 3,42 (3H, s) a 2,41 (3H, s).

APCI-MS m/z: 382,1 [MH+].

Příklad 71

6,7-Dimethoxy-4-(4-methoxykarbonyl-2-methylanilino)-3--chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,046 g, 0,35 mmol), methyl-(4-amino-2-methylbenzoové kyseliny) (0,076 g, 0,46 mmol) a octové kyseliny (100 µl) v dimethylformamidu (0,8 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C

26.03.04

9 hodin. Po ochlazení se směs spojí se dvěma podobnými reakčníi směsemi (vycházejícími z 92 respektive 46 mg 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu) a naředí se vodou. Směs se alkalizuje nasyceným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného a zachytí se gumovitá sraženina, promyje se vodou a re-krystaluje z methanolu k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (130 mg, 47 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,49 (1H, s); 8,94 (1H, s); 8,35 (1H, široký s); 7,88 (1H, d, J 1,4 Hz); zo 7,62 (1H, dd, J 8,2 a 2,0 Hz); 7,37 (1H, s); 6,53 (1H, d J 8,4 Hz); 3,94 (3H, s); 3,80 (3H, s); 3,43 (3H, s) a 2,43 (3H, s).

APCI-MS m/z: 395,9 [MH+].

Příklad 72

4-(4-Hydroxymethyl-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3--chinolinkarboxamid

6,7-Dimethoxy-4-(4-methoxykarbonyl-2-methyl-anilino)-3-chinolinkarboxamid (0,080 g, 0,20 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (25 ml) a vysuší molekulárními síty o velikosti pórů 0,4 nm). Přidá se borohydrid lithný (0,15 mg, 6,8 mmol). Směs se míchá 24 hodin a přidá se další borohydrid lithný (0,050 g, 2,2 mmol). Reakční směs se míchá dalších 25 hodin a poté se vlije do chlazené směsi vody (20 ml) a octové kyseliny (0,5 ml). Přidá e octová kyselina (2 ml) a směs se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se suspenduje ve vodě, zfiltruje a sraženina se promyje vodou a re-krystaluje z vodného methanolu k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (32 mg, 43 %).

26.03.04

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,54 (1H, s); 8,94 (1H, s); 8,46 (1H, široký s); 7,86 (1H, s); 7,69 (1H, široký s); 7,31 (1H, d, J 1,3 Hz); 7,16 (1H, dd, J 8,1 a 1,4 Hz); 7,04 (1H, d, J 8,0 Hz); 6,89 (1H, s); 5,20 (1H, t J 5,6 Hz); 4,47 (2H, d, J 5,7 Hz); 3,91 (3H, s); 3,27 (3H, s) a 2,23 (3H, s).

APCI-MS m/z: 368,1 [MH+].

Příklad 73

6,7-Dimethoxy-4-(2-propylanilino)-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid (0,062 g, 0,23 mmol), 2-propylanilin (0,038 g, 0,28 mmol), 2-butanol (2 ml), dimethylformamid (2 ml) a octová kyselina (8,2 µl) se zahřívá přes noc na teplotu 100 °C. Po ochlazení se roztok odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě (3 ml) a zpracuje se vodným roztokem amoniaku. Tuhý produkt se odfiltruje, promyje vodou, vysouší vzduchem 0,5 hodiny, znovu promyje heptanem a vysuší ve vakuové sušárně při teplotě 50 °C k získání a žlutohnědé tuhé látky, 35 mg (41 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví.

APCI-LC/MS m/z 366,1 (MH+):

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,95 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,28 (1H, široký s); 7,62 (1H, široký s); 7,29 (1H, m); 7,24 (1H, s); 7,05 (2H, m); 6,68 (1H, m); 6,63 (1H, s); 3,88 (3H, s); 3,21 (3H, s); 2,67 (2H, t); 1,65 (2H, m); 0,93 (3H, t).

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 74 až

26.03.04

86 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 73.

Příklad 74

4-(2-Isopropylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,07 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,28 (1H, široký s); 7,58 (1H, široký s); 7,4 (1H, d); 7,23 (1H, s); 7,13 (1H, t); 7,07 (1H, t); 6,68 (1H, d); 6,59 (1H, s); 3,88 (3H, s); 3,35 (1H, m); 3,18 (3H, s); 1,27 (6H, d).

APCI-MS m/z: 366,1 [MH+].

Příklad 75

4-[2-(sek-Butyl)anilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,08 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,28 (1H, široký s); 7,59 (1H, široký s); 7,34 (1H, d); 7,22 (1H, s); 7,13 (1H, t); 7,07 (1H, t); 6,68 (1H, d); 6,61 (1H, s); 3,86 (3H, s); 3,17 (3H, s); 3,13 (1H, m); 1,65 (2H, m); 1,21 (3H, d); 0,80 (3H, t).

APCI MS m/z: 380,2 [MH+].

Příklad 76

6,7-Dimethoxy-4-[3-(methoxymethyl)-2-methylanilino]-3--chinolinkarboxamid

28.03.04

^{1}H NNIR (DMSO-d_6): δ 10,82 (1H, s}; 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, široký s); 7,58 (1H, široký s); 7,22 (1H, s); 7,08 (2H, m); 6,71 (1H, d); 6,64 (1H, s); 4,45 (2H, s); 3,86 (3H, s); 3,22 (3H, s); 2,25 (3H, s).

APCI-MS m/z: 382,1 [MH+].

Příklad 77

4-[3-(iso-Butoxymethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3--chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,83 (1H, s); 8,83 (1H, s); 8,23 (1H, široký s); 7,58 (1H, široký s); 7,22 (1H, s); 7,08 (2H, m); 6,72 (1H, d); 6,62 (1H, s); 4,48 (2H, s); 3,86 (3H, s); 3,22 (3H, s); 3,19 (2H, d); 2,25 (3H, s); 1,80 (1H, m); 0,84 (6H, d).

APCI-MS m/z: 424,1 [MH+].

Příklad 78

4-[3-(Kynamethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3-chino-linkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,76 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, široký s); 7,60 (1H, široký s); 7,24 (1H, s); 7,12 (2H, m) 6,71 (1H, d); 6,61 (1H, s); 4,07 (2H, s); 3,87 (3H, s); 3,22 (3H, s); 2,30 (3H, s).

APCI-LC/MS m/z 377,1 [MH+].

Příklad 79

28.03.04

4-{3-[(Ethylamino)methyl]-2-methylanilino}-6,7-dimethoxy--3-chinolinkarboxamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví tak, že se vyjde z terc-butyl-[3-amino-2-methylbenzyl(ethyl)-karbamátu], odstranění chránicí skupiny pomocí kyseliny trifluoroctové poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,68 (1H, s); 8,75 (1H, s); 7,23 (1H, s); 7,13 (1H, d); 7,05 (1H, t); 6,83 (1H, d); 6,72 (1H, s); 6,25 (2H, široký s); 3,95 (3H, s); 3,82 (2H, s); 3,31 (3H, s); 2,73 {2H, q); 2,35 (3H, s); 0,64 (3H, t).

APCI-NIS m/z: 395,1 [MH+].

Příklad 80

4-{3-[2-(Ethylamino)-2-oxoethyl]-2-methylanilino}-6,7-di-methoxy-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,86 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,23 (1H, široký s); 7,94 (1H, m); 7,56 (1H, široký s); 7,21 (1H, s); 7,01 (1H, d); 6,66 (1H, m); 6,62 (1H, s); 3,86 (3H, s); 3,49 (2H, s); 3,21 (3H, s); 3,05 (2H, m); 2,25 (3H, s); 1,00 (3H, t).

APCI-MS m/z: 423,3 [MH+].

Příklad 81

Ethyl-[2-(3-{[3-(aminokarbonyl)-6,7-dimethoxy-4-chinoli-nyl]amino}-2-methylfenyl)acetát]

26.03.04

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,87 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,26 (1H, široký s); 7,56 (1H, široký s); 7,22 (1H, s); 7,04 (2H, m); 6,72 (1H, m); 6,16 (1H, s); 4,06 (2H, q); 3,86 (3H, s); 3,76 (2H, s); 3,23 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,15 (3H, t).

APCI-MS m/z: 424,1 [MH+].

Příklad 82

4-[3-(2-Amino-2-oxoethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy--3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,83 (1H, s); 8,83 (1H, s); 8,24 (1H, široký s); 7,56 (1H, široký s); 7,38 (1H, široký s); 7,21 (1H, s); 7,08 (2H, m); 6,89 (1H, široký s); 6,66 (1H, m); 6,62 (1H, s); 3,86 (3H, s); 3,50 (2H, s); 3,22 (3H, s); 2,26 (3H, s).

APCI-MS m/z: 395,1 [MH+].

Příklad 83

4-[3-(2-Hydroxyethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3--chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,82 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,23 (1H, široký s); 7,56 (1H, široký s); 7,22 (1H, s); 7,0,1 (2H, m); 6,62 (2H, m); 4,66 (1H, t); 3,86 (3H, s); 3,55 (2H, q); 3,21 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,27 (3H, s).

APCI-MS m/z: 382,1 [MH+].

26.03.04

Příklad 84

4-(3-{2-[(2-Hydroxyethyl)amino]-2-oxoethyl}-2-methyl-anilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,83 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,25 (1H, široký s); 7,95 (1H, m); 7,58 (1H, široký s); 7,21 (1H, s); 7,03 (2H, m); 6,68 (1H, m); 6,62 (1H, s); 4,65 (1H, t); 3,86 (3H, s); 3,54 (2H, s); 3,39 (2H, m); 3,23 (3H, s); 3,12 (2H, m); 2,26 (3H, s).

APCI-MS m/z: 439,1 [MH+].

Příklad 85

terc-Butyl-(3-{[3-(aminokarbonyl)-6,7-dimethoxy-4-chinolinyl]amino}-2-methylbenzylkarbamát)

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,83 (1H, s); 8,84 (1H, s); 8,22 (1H, široký s); 7,55 (1H, široký s); 7,32 (1H, m); 7,22 (1H, s) 7,08 (2H, m); 6,66 (1H, d); 6,60 (1H, s); 4,15 (2H, d); 3,85 (3H, s); 3,21 (3H, s) 2,25 (3H, s); 1,39 (9H, s).

APCI-MS m/z: 467,2 [MH+].

Příklad 86

4-[3-(Aminomethyl)-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

Terc-butyl-(3-{[3-(aminokarbonyl)-6,7-dimethoxy-

26.03.04

-4-chinolinyl]amino}-2-methylbenzylkarbamát) (0,12 mg, 0,25 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (5 ml), ochladí na ledu a přidá se kyselina trifluoroctová (3 ml). Po 2 hodinách míchání při teplotě místnosti se směs odpaří k získání oleje, který se rozpustí ve směsi dichlormethan/vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (x6). Extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší (síran sodný) a odpaří. Odparek se vyčistí chromatografií (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví, 54 mg, (59 %) jako bílého prášku.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,83 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,11 (1H, široký s); 7,55 (1H, široký s); 7,22 (1H, s); 7,16 (1H, d); 7,05 (1H, m); 6,65 (2H, m); 3,86 (3H, s); 3,75 (2H, s); 3,22 (3H, s); 2,27 (3H, s).

APCI-MS m/z; 353,1 [MH+].

Meziprodukty použité jako výchozí materiály v příkladech 87 až 179

Ethyl-(7-methoxy-4-chlor-3-chinolinkarboxylát)

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví v podstatě podle popisu, který poskytl Burke a kol., J. Med. Chem , 36, 425 až 432 (1993).

7-Methoxy-4-chlor-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,80 (1H, s); 8,19 (1H, s); 8,15 (1H, široký s); 7,90 (1H, široký s); 7,50 (1H, d); 7,46 (1H, dd); 3,96 (3H, s).

28.03.04

Ethyl-(4-chlor-3-chinolinkarboxylát)

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví v podstatě podle popisu, který poskytl Burke a kol., J. Med. Chem, 36, 425 až 432 (1993).

4-Chlor-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,8 (1H, s); 8,30 (1H, d); 8,19 (1H, široký s); 8,13 (1H, d); 7,96 (1H, široký s); 7,93 (1H, t); 7,83 (1H, t).

Ethyl-(6,7-dichlor-4-chlor-3-chinolinkarboxylát)

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví v podstatě podle popisu, který poskytl Burke a kol., J. Med. Chem, 36, 425 až 432 (1993).

6,7-Dichlor-4-chlor-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,94 (1H, s); 8,47 (2H, d); 8,27 (1H, široký s); 8,06 (1H, široký s).

Etyl-(6-methoxy-4-chlor-3-chinolinkarboxylát)

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví v podstatě podle popisu, který poskytl Burke a kol., J. Med. Chem, 36, 425 až 432 (1993).

6-Methoxy-4-chlor-3-chinolinkarboxamid

26.03.04

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,70 (1H, s); 8,17 (1H, široký s); 8,04 (1H, d); 7,92 (1H, široký s); 7,56 (1H, dd); 7,52 (1H, d); 3,97 (3H, s).

Příklad 87

4-(4-Fluor-2-methylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-flour-2-methylaniline (0,025 mmol), 6--methoxy-4-chlor-3-chinolinkarboxamid (0,025 mmol), 50 µl 20% kyseliny octové/ethanolu a 250 µl ethanolu se zahřívá na teplotu zpětného toku 4 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se rozpouštědlo odpaří ve vakuu.

APCI-MS m/z: 326 [MH+].

Sloučeniny pojmenované v záhlaví příkladů 88 až 179 se připraví způsoby analogickými způsobu popsanému v příkladu 87.

Příklad 88

4-(4-Brom-2-methylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 388 [MH+].

Příklad 89

4-(4-Chlor-2-methylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 342 [MH+].

Příklad 90

26.03.04

4-(2,4-Dimethylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 322 [MH+].

Příklad 91

4-(4-Methoxy-2-methylanilino)-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 338 [MH+].

Příklad 92

4-(4-Hydroxy-2-methylanilino)-6-methoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 324 [MH+].

Příklad 93

4-(2-Bromanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 374 [MH+].

Příklad 94

4-(2,4-Dimethoxyanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 354 [MH+].

Příklad 95

6-Methoxy-4-(2-methoxyanilino)-3-chinolinkarboxamid

26.03.04

APCI-MS m/z: 324 [MH+].

Příklad 96

4-(2-Ethoxyanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 338 [MH+].

Příklad 97

4-(2-Ethylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 322 [MH+].

Příklad 98

6-Methoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 308 [MH+].

Příklad 99

6-Methoxy-4-[2-(methylsulfanyl)anilino]-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 340 [MH+].

Příklad 100

4-(4-Brom-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

26.03.04

APCI-MS m/z: 417 [MH+].

Příklad 101

4-(4-Chlor-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 372 [MH+].

Příklad 102

4-(2,4-Dimethylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 352 [MH+].

Příklad 103

6,7-Dimethoxy-4-(4-methoxy-2-methylanilino)-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 368 [MH+].

Příklad 104

4-(2-Brom-4-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 417 [MH+].

Příklad 105

26.03.04

4-(2-Brom-4-fluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 421 [MH+].

Příklad 106

4-(2,4-Dimethoxyanilino)-5,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 3 84 [MH+].

Příklad 107

4-(4-Fluor-2-methylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 326 [MH+].

Příklad 108

4-(4-Brom-2-methylanilino}-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 388 [MH+].

Příklad 109

4-(4-Chlor-2-methylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 342 [MH+].

Příklad 110

4-(2,4-Dimethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

26.03.04

APCI-MS m/z: 322 [MH+].

Příklad 111

7-Methoxy-4-(4-methoxy-2-methylanilino)-3-chinolin-karboxamid

APCI-NIS m/z: 338 [MH+].

Příklad 112

4-(4-Hydroxy-2-methylanilino)-7-methoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 324 [MH+].

Příklad 113

4-(2-Bromanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboiamid

APCI-MS m/z: 374 [MH+].

Příklad 114

4-(2-Brom-4-methylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 388 [MH+].

Příklad 115

4-(2-Brom-4-fluoranilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

26.03.04

APCI-MS m/z: 390 [MH+].

Příklad 116

4-(2,4-Dimethoxyanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 354 [MH+].

Příklad 117

6,7-Dichlor-4-(4-methoxy-2-methylanilino)-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 376 [MH+].

Příklad 118

6,7-Dichlor-4-(2,4-dimethoxyanilino)-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 392 [MH+].

Příklad 119

4-(2-Ethylanilino)-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 292 [MH+].

Příklad 120

4-(2-Toluidino)-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 278 [MH+].

26.03.04

Příklad 121

4-(2-(Methylsulfanyl)anilino]-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 310 [MH+].

Příklad 122

4-(2-Ethoxyanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 368 [MH+].

Příklad 123

4-[2-[Hydroxymethyl)anilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 354 [MH+].

Příklad 124

4-(2-Ethylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI LC/Ms m/z: 352 [MH+].

Příklad 125

6,7-Dimethoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 338 [MH+].

Příklad 126

26.03.04

6,7-Dimethoxy-4-[2-(methylsulfanyl)anilino]-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 370 [MH+].

Příklad 127

4-(2,4-Dibromanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z 481 [MH+].

Příklad 128

7-Methoxy-4-(2-methoxyanilino)-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 324 [MH+].

Příklad 129

4-(2-Ethoxyanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 338 [MH+].

Příklad 130

4-[2-(Aminokarbonyl)anilino]-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 337 [MH+].

Příklad 131

4-(2-Ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid

26.03.04

APCI-MS m/z: 322 [MH+].

Příklad 132

7-Methoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 308 [MH+].

Příklad 133

7-Methoxy-4-(2-(methylsulfanyl)anilino]-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 340 [MH+].

Příklad 134

6,7-Dichlor-4-(2-methoxyanilino)-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 361 [MH+].

Příklad 135

6,7-Dichlor-4-(2-ethylanilino)-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 360 [MH+].

Příklad 136

6,7-Dichlor-4-[2-(methylsulfanyl)anilino]-3-chinolin-karboxamid

26.03.04

APCI-MS m/z: 378 [MH+].

Příklad 137

4-(2,5-Dimethylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 352 [MH+].

Příklad 138

4-(5-Fluor-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 356 [MH+].

Příklad 139

4-(5-Chlor-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 372 [MH+].

Příklad 140

4-(3-Fluor-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 356 [MH+].

Příklad 141

4-(4-Hydroxy-2,5-dimethylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chino-linkarboxamid

26.03.04

APCI-MS m/z: 368 [MH+].

Příklad 142

4-(2-Hydroxy-4-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 354 [MH+].

Příklad 143

4-Anilino-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 324 [MH+].

Příklad 144

4-(4-Chlor-2-fluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 375 [MH+].

Příklad 145

4-(2-Fluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 341 [MH+].

Příklad 146

4-(2,6-Difluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

26.03.04

APCI-MS m/z: 359 [MH+].

Příklad 147

4-(3-Bromanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 401, 403 [MH+].

Příklad 148

4-(3-Fluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 341 [MH+].

Příklad 149

6,7-Dimethoxy-4-(4-methoxyanilino)-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 337 [MH+].

Příklad 150

4-(3-Chloranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 357 [MH+].

Příklad 151

4-(2-Chloranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 357 [MH+].

Příklad 152

26.03.04

4-[3-(Acetylamino)anilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 380 [MH+].

Příklad 153

4-(2,5-Difluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 359 [MH+].

Příklad 154

4-(1H-Indol-5-ylamino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 363 [MH+].

Příklad 155

4-(1H-Indazol-5-ylamino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 364 [MH+].

Příklad 156

4-(1H-Indazol-6-ylamino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 364 [MH+].

Příklad 157

26.03.04

4-(2,4-Difluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 359 [MH+].

Příklad 158

4-(2-Fluor-4-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 356 [MH+].

Příklad 159

4-(2,4-Dichloranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 391, 393 [MH+].

Příklad 160

4-(2,5-Dichloranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 391, 393 [MH+].

Příklad 161

4-[2-(2-Hydroxyethyl)anilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 368 [MH+].

Příklad 162

26.03.04

4-(3-Chlor-4-fluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 375 [MH+].

Příklad 163

6,7-Dimethoxy-4-(3-(methylsulfanyl)anilino]-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 370 [MH+].

Příklad 164

6,7-Dimethoxy-4-(2-methoxy-5-methylanilino)-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 368 [MH+].

Příklad 165

4-(4-(Dimethylamino)anilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 367 [MH+].

Příklad 166

6,7-Dimethoxy-4-(4-(methylsulfanyl)anilino]-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 370 [MH+].

26.03.04

Příklad 167

4-[4-(2-Hydroxyethyl)anilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 368 [MH+].

Příklad 168

4-(3-Hydroxy-4-methoxyanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 370 [MH+].

Příklad

169

4-(2,3-Dichloranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 391 [MH+].

Příklad 170

6,7-Dimethoxy-4-(2,3,4-trifluoranilino)-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 391 [MH+].

Příklad 171

6,7-Dimethoxy-4-(3-toluidino)-3-chinolinkarboxamid

26.03.04

APCI-MS m/z: 338 [MH+].

Příklad 172

4-(2-Hydroxy-4-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 354 [MH+].

Příklad 173

4-(2-Fluor-4-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 358 [MH+].

Příklad 174

4-[2-(Hydroxymethyl)-4-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3--chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 368 [MH+].

Příklad 175

4-(2-Chlor-4-fluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid

APCI-MS m/z: 375 [MH+].

Příklad 176

28.03.04

4-(2-Fluor-5-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 356 [MH+].

Příklad 177

4-[(2-Kyanfenyl)amino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

APCI-MS m/z: 349 [MH+].

Příklad 178

4-[(2,5-Difluorfenyl)amino]-6,7-dimethoxychinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 360 [MH+].

Příklad 179

4-(1H-Indol-5-ylamino)-6,7-dimethoxychinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 363 [MH+].

Příklad 180

6,7-Dichlor-4-(2-methylanilino)-3-chinolinkarboxamid

Směs ethyl-6,7-dichlor-4-(2-methylanilino)-3-chinolinkarboxylátu (0,050 g, mmol) a chloridu amonného se zahřívá v tlakové nádobě s methanolem nasyceným amoniakem 5 dní. Směs se odpaří a odparek se rekrystaluje z ethanolu.

28.03.04

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,9 (1H, s); 9,0 (1H, s); 8,3 (1H, široký s); 8,1 (IH, s); 7,7 (1H, široký s); 7,6 (1H, s); 7,6 (1H, dd); 7,2 (2H, m); 6,6 (1H, dd); 2,27 (3H, s).

Příklad 181

4-(2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid

Směs 4-chlor-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu (0,066 g, 0,25 mmol), 1-aminoindanu (0,66 mg, 0,50 mmol), 2-butanolu (2 ml) a dimethylformamidu (2 ml) se zahřívá 48 hodin při teplotě 100 °C. Po ochlazení se roztok odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě (3 ml) a zpracuje se vodným amoniakem. Tuhý produkt se odflitruje, promyje vodou, vysouší vzduchem 0,5 hodiny, znovu promyje heptanem a vysuší. Odparek se vyčistí chromatografií na křemičitanu (dichlormethan/methanol) k získání 63 mg (70 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,74 (1H, d); 8,63 (1H, s); 8,05 (1H, široký s); 7,55 (1H, s); 7,35 (1H, široký s); 7,30-7,14 (5H, m); 5,46 (1H, q); 3,89 (3H, s); 3,83 (3H, s); 2,99-2,91 (1H, m); 2,88-2,76 (1H, m); 2,62-2,52 (1H, m); 1,02-0,91 (1H, m).

APCI-MS m/z: 364,1 [MH+].

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 182 až 183 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 181.

28.03.04

Příklad 182

6,7-Dimethoay-4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]amino}-3-chinoľinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,91 (1H, t); 8,59 (1H, s); 7,98 (1H, široký s); 7,75 (2H, m); 7,68 (1H, t); 7,51 (1H, t); 7,34 (1H, široký s); 7,25 (1H, s); 7,21 (1H, s); 4,91 (2H, d); 3,88 (3H, s); 3,51 (3H, s).

APCI-MS m/z: 406,1 [MH+].

Příklad 183

6,7-Dimethoxy-4-[(1-fenylethyl)amino]-3-chinolinkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,40 (1H, d); 8,66 (1H, s); 8,06 (1H, široký s); 7,43-7,35 (2H, m); 7,30 (2H, t); 7,18-7,22 (2H, m); 7,14 (1H, s); 5,18 (1H, m); 3;83 (3H, s); 3,45 (3H, s); 1,52 (3H, d).

APCI-MS m/z: 352,1 [MH+].

Příklad 184

4-(3-Hydroxymethyl-2-methylanilino)-3-chinolinkarboxamid

a) Diethyl-[2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)methylen]malonát

Diethyl-2-(ethoxymethylen)malonát] (4,1 ml, 20,3 mmol), 3,4-methylendioxyanilin (2,77 g, 20,2 mmol) se míchají pod atmosférou dusíku při teplotě 120 °C 2,5

28.03.04

hodiny. Reakční směs se ochladí a přidá se ethanol. Sraženina se zachytí filtrací a rekrystaluje z ethanolu k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (3,52 g, 56 %)

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,67 (1H, d, J 13,9 Hz); 8,28 (1H, d, J 13,9 Hz); 7;12 (1H, d, J 2,2 Hz); 6,91 (1H, d, J 8,3 Hz); 6,81 (1H, dd, J 8,4 a 2,3 Hz); 6,04 (2H, s); 4,19 (2H, q, J 7,1 Hz); 4,10 (2H, q, J 7,1 Hz); 1,25 (3H, t, J 7,1 Hz); a 1,23 (3H, t, J 7,2 Hz).

b) Ethyl-(4-chlor-6,7-methylendioxy-3-chinolinkarboxylát)

Diethyl-[2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-methylen]malonát (3,25 g, 11,6 mmol) se rozpustí v $POCl_3$ (60 ml) a zahřívá se na teplotu zpětného toku 4,5 hodiny, ochladí a dakrát se spoluodpaří s toluenem. Odparek se suspenduje v ledově studeném nasyceném vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného a sraženina se zachytí filtrací, propláchne vodou a vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (3,01 g, 95 %).

1H NMR (DMSO-d_6): δ 8,92 (1H, s); 7,64 (1H, s); 7,49 (1H, s); 6,33 (2H, s); 4,40 (2H, q, J 7,1 Hz) a 1,3 6 (3H, t, J 7,1 Hz).

APCI-MS m/z: 279,9 [MH+].

c) 4-Chlor-6,7-methylendioxy-3-chinolinkarboxylová kyselina

Ethyl-(4-chlor-6,7-methylendioxy-3-chinolin-karboxylát) (1,54 g, 5,5 mmol) se suspenduje ve směsi ethanolu (25 ml}, tetrahydrofuranu (5 ml) a vodného 2M

26.03.04

roztoku hydroxidu sodného (25 ml)a míchá se při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční směs se neutralizuje 1M vodnou kyselinou chlorovodíkovou a organická rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Po okyselení na pH 2 až 3 pomocí 1M kyseliny chlorovodíkové se výsledná sraženina izoluje odstředěním. Sraženina se re-suspenduje ve vodě a znovu odstředí. Postup se dvakrát opakuje k získání, po vysušení, sloučeniny pojmenované v záhlaví (1,25 g, 90 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,71 (1H, široký s); 8,93 (1H, s); 7,63 (1H, s); 7,47 (1H, š) a 6,32 (1H, s).

d) 3-Chlor-6,7-methylendioxy-3-chinolinkarboxamid

4-Chlor-6,7-methylendioxy-3-chinolinkarboxylová kyselina (0,68 g, 2,7 mmol) se suspenduje v thionyl-chloridu (30 ml) a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 1 hodinu a poté se spoluodpaří s toluenem. Odparek se suspenduje v ledově studeném acetonu (25 ml) a zpracuje se s ledově studeným nasyceným vodným amoniakem (28%, 2 ml) po částech při teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C 2 minuty a poté se zfiltruje. Tuhý materiál se promyje vodou a vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (501 mg, 74 %).

1H NMR (DMSO-d_6): δ 8,63 (1H, s); 8,10 (1H, široký s); 7,84 (1H, s); 7,56 (1H, s); 7,46 (1H, s) a 6,30 (2H, s).

e) 4-(3-Hydroxymethyl-2-methylanilino)-3-chinolin-karboxamid

Směs 3-chlor-6,7-methylendioxy-3-chinolin-

26.03.04

karboxamidu (106 mg, 0,42 mmol); 3-amino-2-methyl-benzylalkoholu (72 mg, 0,52 mmol) a kyseliny octové (100 µl) v dimethylformamidu (2 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 6 hodin. Po ochlazení se směs naředí vodou (20 ml) a promyje dvakrát ethyl-acetátem. Vodná fáze se alkalizuje 1M roztokem hydroxidu sodného a výsledná sraženina se zachytí filtrací, promyje vodou a vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (113 mg, 75 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,47 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,30 (1H, s); 7,64 (1H, s); 7,26 (1H, s); 7,13 (1H, d, J 7,3 Hz); 7,00 (1H, t, J 7,7 Hz); 6,66 (1H, s); 6,49 (1H, d, J 7,8 Hz); 6,11 (2H, s); 5,14 (1H, široký s); 4,56 (2H, s) a 2,28 (3H, s). APCI-MS m/z: 352,1 [MH+].

Příklad 185

9-(3-Hydroxymethyl-2-methylanilino)-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3g]chinolin-8-karboxamid

a) Ethyl-(9-chlor-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3g]chinolin-8--karboxylát

Diethyl-[2-(ethoxymethylen)malonát] (4,1 ml, 20,3 mmol) a 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-amin (2,48 ml, 20,2 mmol) se míchají pod atmosférou dusíku při teplotě 120 °C 4 hodiny a reakční směs se poté odpaří za sníženého tlaku. Surový diethyl-{2-[2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-methylen]malonát} se rozpustí v $POCl_3$ a zahřívá se na teplotu zpětného toku 5 hodin a směs se poté spoluodpaří s toluenem. Odparek se rozpustí v methylenchloridu a promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší (síran sodný), zfiltruje a odpaří. Odparek

26.03.04

se krystaluje ze směsi methanol-voda k získání 3,5 g surového produktu. Rekrystalizace ze směsi methanol-voda a nakonec z methanolu poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví (1,14 g, 19 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,93 (1H, s); 7,65 (1H, s); 7,51 (1H, s); 4,49-4,42 (4H, m); 4,40 (2H, q, J 7,1 Hz) a 1,3 6 (3H, t, J 7,1 Hz).
APCI-MS m/z: 293,9 [MH+].

b) 9-Chlor-2,3-dihydro[1,4]dioxino[1,3g]chinolin-8-karboxylová kyselina

Ethyl-(9-chlor-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3g]-chinolin-8-karboxylát) (1,1 g, 3,7 mmol) se rozpustí ve směsi ethanolu (20 ml) a tetrahydrofuranu (5 ml). Přidá se vodný roztok hydroxidu sodného (2M, 20 ml). Po míchání při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny a 45 minut se reakční směs okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou. Organická rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a surový produkt se izoluje odstředěním. Po slití se sražena resuspenduje ve vodě a znovu se odstředí. Postup se dvakrát opakuje a sraženina se nakonec vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,65 g, 65 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,78 (1H, široký s); 8,94 (1H, s); 7,66 (1H, s); 7,51 (1H, s) a 4,45 (4H, s).

c) 9-Chlor-2,3-dihydro[1,4]dioxino[1,3g]chinolin-8-karboxamid

9-Chlor-2,3-dihydro[1,4]dioxino[1,3g]chinolin-8-

26.03.04

karboxylová kyselina (0,61 g) v thionylchloridu (30 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 3 hodiny a reakční směs se poté spoluodpaří s toluenem. Odparek se suspenduje v ledově studeném acetonu (25 ml) a zpracuje se s nasyceným vodným amoniakem (28%, 1,5 ml) po částech při teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C 2 minuty a poté se zfiltruje. Tuhý materiál se promyje vodou a vysuší k získání lehce znečištěné sloučeniny pojmenované v záhlaví (435 mg, 71 %). Z vodného filtrátu se vysráží další sloučenina pojmenovaná v záhlaví (91 mg), která je dostatečně čistá k použití bez dalšího čištění.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,64 (1H, s); 8,10 (1H, široký s); 7,85 (1H, široký s); 7,58 (1H, s); 7,50 (1H, s) a 4,40 (4H, s).

APCI-MS m/z: 265,0 [MH+].

d) 9-(3-Hydroxymethyl-2-methylanilino)-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3g]chinolin-8-karboxamid

Směs 9-chlor-2,3-dihydro[1,4]dioxino[1,3g]chinolin-8-karboxamidu (0,090 g, 0,34 mmol), 3-amino-2-methylbenzylalkoholu (0,058 g, 0,45 mmol) a octové kyseliny (80 µl) v dimethylformamidu (1,6 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C 3 hodiny. Po ochlazení se směs naředí vodou a alkalizuje 1M roztokem hydroxidu sodného. Přidá se methanol a směs se zahřívá k částečnému rozpusštění gumovité sraženiny. Po ochlazení se sraženina zachytí filtrací, promyje vodou a vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (98 mg, 75 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,78 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,27 (1H, široký s); 7,61 (1H, široký s); 7,26 (1H, s); 7,17 (1H, d,

28.03.04

J 7,4 Hz); 7,03 (1H, t, J 7,6 Hz); 6,79 (1H, s); 6,59 (1H, d J 7,9, Hz); 5,17 (1H, t, J 5,2 Hz); 4,57 (2H, d, J 5,2 Hz); 4,31 (2H, s); 4,21 (2H, s) a 2,27 (3H, s).

APCI-MS m/z: 366,1 [MH+].

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 156 až 195 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 3.

Příklad 186

4-[(2-Ethylfenyl)amino]-7-methoxy-6-(2-(propylamino)-ethoxy]chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 423 [MH+].

Příklad 187

6-(2-(Ethylamino)ethoxy]-4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-methoxychinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 409 [MH+].

Příklad 188

6-[2-(Isopropylamino)ethoxy]-7-methoxy-4-[(3-methoxy-2--methylfenyl)amino]chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 439 [MH+].

Příklad 189

26.03.04

bis(Trifluoracetát) 6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-7-methoxychinolin-3-karboxamidu

APCI-MS m/z: 667 [MH+].

Příklad 190

6-[3-(Diethylamino)propoxy]-4-{[3-(hydroxymethyl)-2-methylfenyl]amino}-7-methoxychinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 467 [MH+].

Příklad 191

4-{[2-Ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-7-methoxy-6-[2-(methylamino)ethoxy]chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 425 [MH+].

Příklad 192

bis(Trifluoracetát) 4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-methoxy-6-[3-(pyridin-4-ylamino)propoxy]chinolin-3-karboxamidu

APCI-MS m/z: 700 [MH+].

Příklad 193

4-[(2-Ethylfenyl)amino]-7-methoxy-6-{3-[(2-amino-2-oxoethyl)amino]propoxy}chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 680 [MH+].

26.03.04

Příklad 194

Trifluoracetát 4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-methoxy-6-[3--(1H-pyrazol-3-ylamino)propoxy]chinolin-3-karboxamidu

APCI-MS m/z: 575 [MH+].

Příklad 195

bis(Trifluoracetát) 4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-methoxy-6--[3-(pyridin-2-ylamino)propoxy]chinolin-3-karboxamidu

APCI-MS m/z: 700 [MH+].

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví příkladu 196 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 12.

Příklad 196

Trifluoracetát ethyl-{4-[(3-(aminokarbonyl)-4-{(2-ethyl-3--(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxychinolin-7-yl)oxy]-butanoátu}

APCI-MS m/z: 597 [MH+].

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 197 až 218 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 23.

Příklad 197

26.03.04

7-[3-(Diethylamino)propoxy]-6-methoxy-4-[(2-methoxyfenyl)-amino]chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 453 [MH+].

Příklad 198

7-[3-(Ethylamino)propoxy]-6-methoxy-4-{[2(trifluormethyl)-fenyl]amino}chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 463 [MH+].

Příklad 199

7-[3-(Ethylamino)propoxy]-4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxychinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 423 [MH+].

Příklad 200

4-[(2-Ethylfenyl)amino]-7-[3-(isopropylamino)propoxy]-6--methoxychinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 437 [MH+].

Příklad 201

7-[3-(Ethylamino)propoxy]-4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)-fenyl]amino}-6-methoxychinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 453 [MH+].

26.03.04

Příklad 202

4-{[2-Ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxy-7-
-[3(propylamino)propoxy]chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 467 [MH+].

Příklad 203

bis(Trifluoracetát) 7-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-[(2-
-ethylfenyl)amino]-6-methoxychinolin-3-karboxamidu

APCI-MS m/z: 651 [MH+].

Příklad 204

bis(Trifluoracetát) 4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxy-7-
-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamidu

APCI-MS m/z: 677 [MH+].

Příklad 205

bis(Trifluoracetát) 7-[3-(diethylamino)propoxy]-4-[(2-
-ethylfenyl)amino]-6-methoxychinolin-3-karboxamidu

APCI-MS m/z: 679 [MH+].

Příklad 206

bis(Trifluoracetát) 4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxy-7-
-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamidu

26.03.04

APCI-MS m/z: 691 [MH+].

Příklad 207

bis(Trifluoracetát) 7-[3-{dimethylamino)propoxy]-4-{[2--ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxychinolin-3--karboxamidu

APCI-MS m/z: 681 [MH+].

Příklad 208

bis(Trifluoracetát) 7-[3-(diethylamino)propoxy]-4-{[2--ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxychinolin-3--karboxamidu
APCI-MS m/z: 709 [MH+].

Příklad 209

7-{3-[(2-Ethoxyethyl)amino)propoxy}-4-[(2-ethylfenyl)-amino]-6-methoxychinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 467 [MH+].

Příklad 210

4-[(2-Ethylfenyl)amino]-6-methoxy-7-(3-piperidin-1-yl-propoxy)chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 463 [MH+].

Příklad 211

26.03.04

4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxy-7-(3-thiomorfolin-4-yl-propoxy)chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 481 [MH+].

Příklad 212

4-{[3-(Hydroxymethyl)-2-methylfenyl]amino}-6-methoxy-7-(3--pyrrolidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 465 [MH+].

Příklad 213

7-[3-(1,1-Dioxidothiomorfolin-4-yl)propoxy]-4-[(2-ethyl-fenyl)amino]-6-methoxychinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 513 [MH+].

Příklad 214

4-{[2-Ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxy-7-(3--pyrrolidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 479 [MH+].

Příklad 215

4-{[2-Ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxy-7-(3--piperidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 493 [MH+].

26.03.04

Příklad 216

4-{[3-(Hydroxymethyl)-2-methylfenyl]amino}-7-[3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy]-6-methoxychinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 495 [MH+].

Příklad 217

bis(Trifluoracetát) 4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propoxy}-chinolin-3-karboxamidu

APCI-MS m/z: 705 [MH+].

Příklad 218

7-(3-Azepan-1-ylpropoxy)-4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxychinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 477 [MH+].

Sloučeniny pojmenované v záhlavích příkladů 219 až 222 se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému v příkladu 87.

Příklad 219

Trifluoracetát 6,7-dimethoxy-4-{[2-(methylthio)fenyl]amino}chinolin-3-karboxamidu

APCI-MS m/z: 484 [MH+].

26.03.04

Příklad 220

Trifluoracetát 6,7-dimethoxy-4-[(4-methoxy-2-methylfenyl)-amino]chinolin-3-karboxamidu

APCI-MS m/z: 482 [MH+].

Příklad 221

4-{[2-Brom-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6,7-dimethoxy-chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 433 [MH+].

Příklad 222

4-{[2-Ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6,7-dimethoxy-chinolin-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 382 [MH+].

Syntézy anilinů použitých výše.

Methyl-(2-methyl-3-nitrobenzylether)

K roztoku sodíku (0,10 g, 4,3 mmol) v methanolu (40 ml) se přidá 2-methyl-3-nitrobenzylchlorid (0,50 g, 2,7 mmol) a katalytická množství jodidu lithného pod atmosférou dusíku. Poté, co reakce proběhne při teplotě 40 °C přes noc se rozpouštědlo odpaří a odparek se vyčistí chromatografií (heptan/EtOAc) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví 450 mg (92 %) jako žlutého oleje.

26.03.04

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,70 (1H, d); 7,58 (1H, d); 7,29 (1H, t); 4,49 (2H, s); 3,43 (3H, s); 2,42 (3H, s).

Isobutyl-(2-methyl-3-nitrobenzylether)

K získání sloučeniny pojmenované v záhlaví 486 mg, (81 %) jako žlutého oleje se použije stejný postup jako u methyl-(2-methyl-3-nitrobenzyletheru).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,71 (1H, d); 7,58 (1H, d); 7,29 (1H, t); 4,52 (2H, s); 3,27 (2H, d); io 2,42 (3H, s); 1,91 (1H, m); 0,93 (6H, d).

3-(Methoxymethyl)-2-methylanilin

Směs methyl-(2-methyl-3-nitrobenzyletheru) (0,19 g, 1,05 mmol) a 5% Pd/C (70 mg) ve směsi EtOAc/EtOH 1:1 (14 ml) se hydrogenuje při tlaku 101,3 kPa přes noc. Směs se zfiltruje přes rozsivkovou zeminu a filtrát se odpaří k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví 125 mg (78 %) jako žlutého oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,99 (1H, t); 6,75 (1H, d); 6,66 (1H, d); 4,42 (2H, s); 3,60 (2H, široký s); 3,37 (3H, s); 2,12 (3H, s).

3-(Isobutoxymethyl)-2-methylanilin

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví stejným způsobem jako 3-(methoxymethyl)-2-methylanilin.

26.03.04

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,99 (1H, t); 6,76 (1H, d); 6,65 (1H, d); 4,46 (2H, s); 3,60 (2H, široký s); 3,21 (2H, d); 2,13 (3H, s); 1,89 (1H, m); 0,91 (6H, d).

2-(3-Amino-2-methylfenyl)acetonitril

2-(2-Methyl-3-nitrofenyl)acetonitril (Askam, V. a kol., J. Chem. Soc. C., 1935 až 1936 (1969)) se hydrogenuje na 5% palladiu na uhlí (50 mg) ve směsi EtOAc/EtOH 1:1 (14 ml) 3 hodiny. Směs se zfiltruje přes rozsivkovou zeminu a filtrát se odpaří k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví 77 mg (77 %) jako bílého prášku.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,03 (1H, t); 6,78 (1H, d); 6,68 (1H, d); 3,66 (2H, široký s); 3,63 (2H, s); 2,22 (3H, s).

N-(2-Methyl-3-nitrobenzyl)-1-ethanamin

Směs 2-methyl-3-nitrobenzylchloridu (0,50 g, 2,7 mmol) a ethylaminu (2,76 g, 61,2 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml)/MeOH (5 ml) se míchá při tepotě místnosti 48 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a odaprek se rozpustí ve směsi EtOAc/vodný roztok uhličitanu draselného. Vodná fáze se extrahuje ethyl-acetátem (x2). Spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší (síran sodný) a odpří k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví 0,46 g (86 %) jako žlutého oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,65 (1H, d); 7,55 (1H, d); 7,27 (1H, d); 3,83 (2H, s); 2,72 (2H, q); 2,45 (3H, s); 1,15 (3H, t).

3-[(Ethylamino)methyl]-2-methylanilin

28.03.04

N-(2-Methyl-3-nitrobenzyl)-1-ethanamin (0,46 g, 2,3 mmol) se hydrogenuje na 5% palladiu na uhlí (80 mg) ve směsi EtOAc/EtOH 1 :1 (14 ml) po dobu 4 hodin. Směs se zfiltruje přes rozsivkovou zeminu a filtrát se odpaří k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví 0,373 g (97 %) jako světle žlutého oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,98 (1H, t); 6,74 (1H, d); 6,62 (1H, d); 3,74 (2H, s); 3,60 (2H, široký s); 2,71 (2H, q); 2,14 (3H, s); 1,13 (3H, t).

terc-Butyl-[3-amino-2-methylbenzyl(ethyl)karbamát]

K roztoku 3-[(ethylamino)methyl]-2-methylanilinu (0,32 g, 1,95 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidá di-terc-butyldikarbonát 0,43 g (1,97 mmol). Po 16 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří a odparek se vyčistí chromatografií k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví 0,51 g (99 %) jako bezbarvého oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,97 (1H, s); 6,61 (2H, m); 4,42 (2H, široký s); 3,60 (2H, široký s); 3,12 (2H, široký d); 2,05 (3H, s); 1,45 (9H, široký s); 0,98 (3H, široký s).

terc-Butyl-(2-aminobenzylkarbamát)

K ledově studenému roztoku 2-aminobenzylaminu (1,2 g, 10 mmol) v tetrahydrofuranu (70 ml) se přidá di--terc-butyldikarbonát (2,15 g, 9,9 mmol). Po 18 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří a sraženina se zachytí filtrací, promyje se studeným etherem (2 x), heptanem (2 x) a vysuší k získání sloučeniny

26.03.04

pojmenované v záhlaví 1,9 g (85 %) jako světle žlutého prášku.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,09 (1H, m); 7,02 (1H, m); 6,66 (1H, m); 4,76 (1H, široký s); 4,25 (2H, d); 4,21 (2H, široký s); 1,43 (9H, s).

2-(3-Amino-2-methylfenyl)-N-ethylacetamid

Směs 2-(3-amino-2-methylfenyl)octové kyseliny (0,32 g, 1,78 mmol) a thionylchloridu (2 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 1,5 hodiny. Po ochlazení se přebytek thionylchloridu odpaří. Poslední stopy thionylchloridu se odpaří azeotropní destilací s toluenem.

Odparek se rozpustí v suchém ethylacetátu (2 ml) a ochladí v ledové lázni. Přidá se ethylamin (2 ml) a reakce proběhne přes noc při teplotě místnosti. Organická vrstva se promyje vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří k získání bílého prášku, který se hydrogenuje 5% palladiem na uhlí (70 mg) ve směsi EtOAc/EtOH 1:1 (25 ml) 3 hodiny. Směs se zfiltruje přes rozsivkovou zeminu a filtrát se odapří k získání oleje, který se dále čistí chromatografií na křemičitanu, (CH_2Cl_2/MeOH) k získání 0,266 g (78 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,99 (1H, t); 6,65 (1H, d); 6,61 (1H, d); 5,32 (1H, široký s); 3,66 (2H, široký s); 3,55 (2H, s); 3,20 (2H, m); 2,41 (3H, s); 1,05 (3H, t).

2-(3-Amino-2-methylfenyl)-N-(2-hydroxyethyl)acetamid

28.03.04

Směs 2-(3-amino-2-methylfenyl)octové kyseliny (0,33 g, 1,84 mmol) a thionylchloridu (2 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 1,5 hodiny. Po ochlazení se přebytek thionylchloridu odpaří. Poslední stopy thionylchloridu se odpaří azeotropnní destilací s toluenem.

Odparek se rozpustí v suchém ethyl-acetátu (2 ml) a ochladí na ledové lázni. Přidá se 2-aminoethanol (2 ml) a reakce proběhne přes noc při teplotě místnosti. Organická vrstva se naředí ethyl-acetátem (15 ml), promyje vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří k získání bílého prášku, který se hydrogenuje 5% palladiem na uhlí (70 mg) v ethanolu (20 ml) přes noc. Směs se zfiltruje přes rozsivkovou zeminu a filtrát se odpaří k získání 0,28 g (73 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7,69 (1H, m); 6,77 (1H, t); 6,49 (1H, d); 6,39 (1H, d); 4,70 (2H, široký s); 4,62 (1H, t); 3,36 (2H, q); 3,34 (3H, s); 3,09 (2H, q); 1,93 (3H, s).

APCI-MS m/z: 209,2 [MH+].

3-(Aminomethyl)-2-methylanilin

Směs 2-methyl-3-nitrobenzylchloridu (0,70 g, 3,77 mmol), azidu sodného (1 g, 15,4 mmol), ethanolu (10 ml) a vody (2 ml) se zahřívá na teplotu 45 °C přes noc. Směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a odparek se vyčistí chromatografií na křemičitanu (heptan/EtOAc) k získání sloučeniny 2-methyl-3-nitrobenzylazidu 0,35 g, která se hydrogenuje 5% palladiem na uhlí (80 mg) ve směsi EtOAc/EtOH 1:1 (14 ml) přes noc. Směs se zfiltruje přes

26.03.04

rozsivkovou zeminu a filtrát se odpaří k získání 0,23 g (45 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 6,79 (1H, t); 6,52 (2H, t); 4,67 (2H, široký s); 3,59 (2H, s); 1,96 (3H, s).

terc-Butyl-(3-amino-2-methylbenzylkarbamát)

K roztoku 3-[(ethylamino)methyl]-2-methylanilinu (0,21 g, 1,54 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidá di-terc-butyldikarbonát (0,35 g, 1,97 mmol). Po 18 hodinách míchání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří a odparek se vyčistí chromatografií na křemičitanu (CH_2Cl_2/MeOH) k získání 0,51 g (99 %) sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvého oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,99 (1H, t); 6,69 (1H, d); 6,64 (1H, d); 4,63 (1H, široký s); 4,29 (2H, d); 3,63 (2H, široký s); 2,10 (3H, s); 1,45 (9H, s).

3-(2-Nitrofenyl)propanoová kyselina

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví modifikací postupu, který popsal Grob a kol., Helv. Chim. Acta, 206, 1736 až 1747 (1961).

Hydrid sodný (60% v parafinovém oleji, 1,0 g, 25 mmol) se přidá k roztoku diethyl-malonátu (3,2 g, 20 mmol) v dimethylformamidu (20 ml) a směs se míchá 3 minuty. Poté se po částech během 5 minut přidá 1-brommethyl-2-nitro-benzen (4,3 g, 20 mmol). Reakční směs se míchá 3 hodiny, naředí se vodou a extrahuje dvakrát ethyl-acetátem.

26.03.04

Spojené organické fáze se promyjí vodou a odpaří. Odparek se suspenduje v octové kyselině (40 ml) a přidá se 7,5M kyselina chlorovodíková (10 ml). Směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 19 hodin, ochladí se a rozdělí mezi diethylether a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a poté se okyselí 2M kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se zachytí filtrací a vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (2,22 g, 77 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,97 (1H, dd, J 8,1 a 1,3 Hz); 7,57 (1H, dt, J 7,5 a 1,3 Hz); 7,47-7,37 (2H, m); 3,24 (2H, t, J 7,6 Hz); a 2,81 (2H, t, J 7,6 Hz).

4-Nitro-1-indanon

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví v podstatě podle popisu, který poskytl Grob a kol., Helv. Chim. Acta, 206, 1736 až 1747 (1961).

3-(2-Nitrofenyl)propanoová kyselina (2,17 g, 11,1 mmol) v thionylchloridu (30 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 1,5 hodiny a reakční směs se poté odpaří. Odparek se rozpustí v sirouhlíku (15 ml, destilován na $AlCl_3$) a az míchání se přidá $AlCl_3$ (3,2 g, 24 mmol). Směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 4 hodiny a rozpouštědlo se poté odpaří pomocí proudu dusíku při teplotě místnosti. K odparku se za míchání přidá směs koncentrované kyseliny sírové (5,3 ml) a ledu (33 g) následovaná toluenem (25 ml). Směs se míchá až se veškerý tuhý materiál rozpustí a organická fáze se poté oddělí. Vodná fáze se extrahuje dvakrát diethyletherem a spojené

28.03.04

organické fáze se následně promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného a nakonec vysuší osíranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Odparek se chromatografuje na sloupci křemičitanu (2 x 18 cm) pomocí směsi ethyl-acetát/heptan (1:3) jako eluentu k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,8 g, 40 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,49 (1H, dd, J 8,0 a 1,1 Hz); 8,10 (1H, d, J 7,5 Hz, dále tvoří dvojice); 7,63 (1H, t, J 7,8 Hz, dále tvoří dvojice); 3,67 (2H, m) a 2,82 (2H, m).

4-Amino-1-indanon

4-Nitro-1-indanon (0,84 g, 4,75 mmol) se suspenduje ve vodné kyselině chlorovodíkové (9 M, 40 ml) a přidá se chlorid cínatý (3 g, 15,8 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti. Po 2 hodinách se získá čirý roztok. V míchání se pokračuje 23 hodin, po kteréžto době se vytvoří žlutá sraženina. Reakční směs se naředí vodou a promyje třikrát promyje methylenchloridem. Vodná fáze se alkalizuje 2M vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje čtyřikrát methylenchloridem. Spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší (síran sodný), zfiltrují, odpaří a nakonec vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (630 mg, 90 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,28-7,18 (2H, m); 6,93 (1H, d, J 7,0 Hz); 2,92 (2H, t, J 5,6 Hz, dále tvoří dvojice) a 2,71 (2H, t, J 5,5 Hz, dále tvoří dvojice).

2-Brom-3-aminobenzylalkohol

28.03.04

Sloučeninu popsal Cladingboel, David E. a kol., J.Chem. Soc. Chem. Commun., EN, 21, 1543 až 1544 (1990).

Methyl-(3-nitro-2-vinylbenzoát)

Sloučeninu popsal Söderberg, Björn C. a kol., J. Org. Chem., 62, 5838 až 5845 (1997).

Methyl-(3-amino-2-ethylbenzoát)

Směs methyl-(3-nitro-2-vinylbenzoátu) (1,1 g, 5,31 mmol) a 5% Pd/C (100 mg) ve směsi EtOAc/EtOH 1:1 (50 ml) se hydrogenuje při tlaku 303,9 kPa přes noc. Směs se zfiltruje přes rozsivkovou zeminu a filtráte se odpaří k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví 0,93 g (97 %) jako bezbarvého oleje.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,20 (1H, q); 7,05 (1H, t); 6,82 (1H, q); 3,88 (3H, s); 3,75 (2H, široký s); 2,78 (2H, q); 1,24 (3H, t).

(3-Amino-2-ethylfenyl)methanol

K roztoku methyl-(3-amino-2-ethylbenzoátu) (0,83 g, 4,63 mmol) v tetrahydrofuranu (40 ml) se přidá lithium aluminiumhydrid (0,9 g, 23,7 mmol). Směs se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu 5 hodin, ochladí se na teplotu 0 °C a opatrně se hydrolyzuje vodou. Suspenze se extrahuje ethyl-acetátem (5 x). Extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Odparek se vyčistí chromatografií (dichlormethan/methanol) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví 0,63 g (89 %) jako bílého prášku.

28.03.04

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,05 (1H, t); 6,82 (1H, d); 6,70 (1H, d); 4,68 (2H, d); 3,71 (2H, široký s); 2,68 (2H, q); 1,47 (1H, t); 1,23 (3H, t).

Farmakologická data

Stanovení JAK3 HTRF

Stanovení JAK3 kinázyvyužívá fúzní protein (doména Jak3 kinázy napojená na glutathion S-transferázu, GST) koexprimovaný v E.Coli s GroEL/S a vyčistí se afinitní chromatografií na Glutathione Sepharose. Enzym se naředí v 10mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 5% mannitolu, 2mM 2-merkaptoetanolu a 30% glycerolu. Substrátem v kinázové reakci je biotinylovaný peptide autofosforylačního místa JAK3 (biotin-LPDKDY-YWREPG) používaný v koncentraci 2 μM. Podmínky stanovení jsou následující: JAK3, sloučenina a substrát se inkubují v 25mM základu Trizma, 5 mM $MgCl_2$, 5mM $MnCl_2$, 0,05% TritonX-100 a 2 μM ATP po dobu 45 minut při teplotě místnosti. Reakční objem je 20 μM. Zastavovací roztok se přidává do konečné koncentrace 100 μM EDTA. Nakonec se přidá 0,065 mg/ml PT66-K a 10,42 μM SA-XL665 v 50μM Hepes, 0,5M KF a 0,1% BSA. Plotna se odečítá na přístroji Discovery po 60 minutách inkubace.

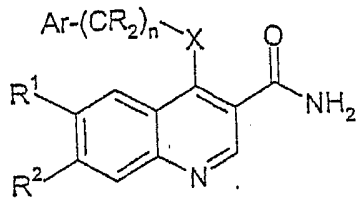
Sloučeniny z příkladů mají IC_{50} nižší než 25 μM.

26.03.04

PATENTOVÉ NÁROKY

PV2003-3034

1. Sloučenina obecného vzorce (I) a její farmaceuticky přijatelná sůl pro použití při výrobě léčiva k léčení choroby zprostředkované JAK3



(I)

ve kterém

n je 0 nebo 1,

X je skupina NR^3 nebo atom kyslíku,

Ar je zvolen z fenylu, tetrahydronaftenylu, indolylu, pyrazolylu, dihydroindenylu, 1-oxo-2,3--dihydroindenylu nebo indazolylu, každý z nich může být případně substituován jednou nebo více skupinami zvolenými z atomu halogenu, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, skupiny CO_2R^8, $CONR^9R^{10}$, alkyl--O-alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkyl-NR^8-alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkyl--$CONR^8$-alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupiny alkyl-$CONR^9R^{10}$ s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny NR^8CO-alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, thioalkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 8 atomy

28.03.04

uhlíku (samotné případně substituované jednou nebo více hydroxyskupinami nebo kyanoskupinami nebo atomy fluoru) nebo alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku;

skupiny R jsou nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku;

R^1 a R^2 jsou nezávisle zvoleny z atomu vodíku, atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupiny, arylu, skupiny $Y(CR^{11}_2)_pNR^4R^5$, skupiny $Y(CR^{11}_2)_pCONR^4R^5$, skupiny $Y(CR^{11}_2)_pCO_2R^6$, skupiny $Y(CR^{11}_2)_pOR^6$, skupiny $Y(CR^{11}_2)_pR^6$;

nebo R^1 a R^2 jsou spolu spojeny jako skupina $-OCH_2O-$ nebo skupina OCH_2CH_2O- ;

skupiny R^{11} jsou nezávisle atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupina nebo atom halogenu;

p je 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5;

Y je atom kyslíku, skupina CH_2 nebo skupina NR^7;

R^3 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku;

R^4 a R^5 každý nezávisle představují atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo R^4 a R^5 dohromady s atomem dusíku, na který jsou

26.03.04

připojeny, tvoří 4- až 7-členný nasycený nebo aromatický heterocyklický kruhový systém případně obsahující další atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR^6 nebo jeden z R^4 a R^5 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku a druhý je 5- nebo 6-členný heterocyklický kruhový systém případně obsahující další atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku;

R^6 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

R^7 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku;

R^8 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku;

R^9 a R^{10} jsou každý nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde obě skupiny R jsou atom vodíku.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde X je skupina NR^3.

4. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, kde Ar je fenyl případně substituovaný jednou nebo více skupinami zvolenými z atomu halogenu, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, skupiny CO_2R^8, $CONR^9R^{10}$, alkyl-O-alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku

26.03.04

v každé alkylové části, alkyl-NR^8-alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkyl-$CONR^8$-alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, skupiny alkyl-$CONR^9R^{10}$ s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny NR^8CO-alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, thioalkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku (samotné případně substituované jednou nebo více hydroxyskupinami nebo kyanoskupinami nebo atomy fluoru) nebo alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku.

5. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, kde R^1 je methoxyskupina, ethoxyskupina, skupina OCH_2CONH_2, skupina $O(CH_2)_2OMe$, skupina $O(CH_2)_2NR^4R^5$, skupina $O(CH_2)_3NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 jsou oba atom vodíku nebo methyl nebo dohromady s atomem dusík, na který jsou připojeny, tvoří piperidinový nebo morfolinový kruh, nebo R^1 je skupina $NH(CH_2)_3NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 spolu s atomem dusíku, na který jsou připojeny, tvoří imidazolový kruh.

6. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, kde R^2 je methoxyskupina, ethoxyskupina, skupina $O(CH_2)_2OMe$, skupina $O(CH_2)_3OH$, skupina $O(CH_2)_3CO_2Me$, skupina $O(CH_2)_2NR^4R^5$, skupina $O(CH_2)_3NR^4R^5$ nebo skupina $O(CH_2)_4NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 je methyl a druhý je pyridyl, nebo R^4 a R^5 jsou zvoleny z atomu vodíku nebo methylu nebo dohromady s atomem dusíku, na který jsou připojeny, tvoří thiomorfolinovou, piperidinovou, morfolinovou, imidazolovou, triazolovou nebo 2,6-dimethylmorfolinovou skupinu.

7. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

6-benzyloxy-4-(3-hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-

26.03.04

-3-chinolinkarboxamid,

6-hydroxy-4-(3-hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-3--chinolinkarboxamid,

4-(3-hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-6-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

4-(3-hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-6-(2-methoxyethoxy)-3-chinolinkarboxamid,

4-(3-hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-6-oktyloxy--3-chinolinkarboxamid,

4-(3-hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-6-[2-(4-morfolinyl)ethoxy]-3-chinolinkarboxamid,

4-(3-hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-6-[2-(1-piperidyl}ethoxy]-3-chinolinkarboxamid,

4-(3-hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-6-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]-3-chinolinkarboxamid,

6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-(3-(hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

6-[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]-4-(3-hydroxymethyl-2--methylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

6-(2-amino-2-oxoethoxy)-4-(3-hydroxymethyl-2-methylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-

26.03.04

-3-chinolinkarboxamid,

6-methoxy-4-[2-(methylsulfanyl)anilino]-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-7-[3-(4--morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

4-(1H-indol-4-ylamino)-6-methoxy-7-[3-(4-morfolinyl)-propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

methyl-(4-{[3-(aminokarbonyl)-6-methoxy-4-(2-toluidino)-7--chinolyl]oxy}butanoát)

4-(2-ethylanilino)-7-(3-hydroxypropoxy)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

6-methoxy-7-[2-(4-morfolinyl)ethoxy]-4-(2-toluidino)-3--chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[4-(4-morfolinyl)butoxy]-3--chinolinkarboxamid,

7-(3-chlorpropoxy)-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]--6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

26.03.04

7-{3-[(cis)-2,6-dimethylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

7-{3-[(trans)-2,6-dimethylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-5-methoxy-7-[3-(1-piperidinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

7-{3-[(2-ethoxyethyl)amino]propoxy}-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-7-[3-(4-thiomorfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamid,

6-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-6-(3-thienylmethoxy)-3-chinolinkarboxamid,

6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

6-(3-aminopropoxy)-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-6-[2-(methylamino)ethoxy]-3-chinolinkarboxamid,

26.03.04

6-(2-aminoethoxy)-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

7-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-(2-ethylanilino)-6-methoxy--3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-{3-[methyl(4-pyridyl)-amino]propoxy}-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-{2-[methyl(4-pyridyl)-amino]ethoxy}-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[2-(methylamino)ethoxy]-3--chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[2-(1-piperazinyl)-ethoxy]--3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-7-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-7-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethoxy]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

7-(3-aminopropoxy)-4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

7-hydroxy-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy--3-chinolinkarboxamid,

6-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-7-methoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

26.03.04

7-methoxy-6-[(2-methoxyethyl)amino]-4-(2-toluidino)-3--chinolinkarboxamid,

7-methoxy-6-{[2-(4-morfolinyl)ethyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

7-methoxy-6-{[3-(4-morfolinyl)propyl)amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

6-methoxy-7-{[2-(4-morfolinyl)ethyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

6-methoxy-7-[(2-methoxyethyl)amino]-4-(2-toluidino)-3--chinolinkarboxamid,

7-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-6-methoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

7-[(1-benzyl-4-piperidinyl)amino]-6-methoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

6-methoxy-6-{[3-(4-morfolinyl)propyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-bromanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(4-hydroxy-3-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dimethoxy-4-(2-methoxyanilino)-3-chinolinkarboxamid,

26.03.04

4-(4-fluor-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-[(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-6,7-dimethoxy-3-chino-linkarboxamid,

4-(3-aminokarbonyl-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chi-nolinkarboxamid,

6,7-dimethoxy 4-(2,3-dimethylanilino)-3-chinolin-karboxamid,

6,7-dimethoxy-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenylamino)-3--chinolinkarboxamid,

4-(4-karboxy-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(1H-indol-4-ylamino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(3-chlor-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-[2-(aminokarbonyl)anilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(3-hydroxy-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chino-linkarboxamid,

6,7-dimethoxy-4-(3-methoxy-2-methylanilino)-3-chinolin-karboxamid,

26.03.04

6,7-dimethoxy-4-[(1-methyl-1H-indol-4-yl)amino]-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dimethoxy-4-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)amino]--3-chinolinkarboxamid,

4-[1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)amino-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(4-karboxy-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dimethoxy-4-(4-methoxykarbonyl-2-methylanilino)-3-chinolinkarboxamid,

4-(4-hydroxymethyl-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

7-dimethoxy-4-(2-propylanilino)-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-isopropylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-(sek-butyl)anilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dimethoxy-4-[3-(methoxymethyl)-2-methylanilino]-3--chinolinkarboxamid,

4-[3-(isobutoxymethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3--chinolinkarboxamid,

4-[3-(kynamethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimetlioxy-3-chinolinkarboxamid,

26.03.04

4-{3-[(ethylamino)methyl]-2-methylanilino}-6,7-dimethoxy--3-chinolinkarboxamid,

4-{3-[2-(ethylamino)-2-oxoethyl]-2-methylanilino}-6,7--dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

ethyl-[2-(3-{[3-(aminokarbonyl)-6,7-dimethoxy-4-chinolinyl]amino}-2-methylfenyl)acetát],

4-[3-(2-amino-2-oxoethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy--3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(2-hydroxyethyl}-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3--chinolinkarboxamid,

4-(3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]-2-oxoethyl}-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

terc-butyl-(3-{[3-(aminokarbonyl)-6,7-dimethoxy-4-chinolinyl]amino}-2-methylbenzylkarbamát)

4-[3-(aminomethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(4-fluor-2-methylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(4-brom-2-methylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(4-chlor-2-methylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

26.03.04

4-(2,4-dimethylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

6-methoxy-4-(4-methoxy-2-methylanilino)-3-chinolin-karboxamid,

4-(4-hydroxy-2-methylanilino)-6-methoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2-bromanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2,4-dimethoxyanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

6-methoxy-4-(2-methoxyanilino)-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethoxyanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

6-methoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

6-methoxy-4-[2-(methylsulfanyl)anilino]-3-chinolin-karboxamid,

4-(4-brom-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(4-chlor-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2,4-dimethylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

26.03.04

6,7-dimethoxy-4-(4-methoxy-2-methylanilino)-3-chinolin-karboxamid,

4-(2-brom-4-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2-brom-4-fluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2,4-dimethoxyanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(4-fluor-2-methylanilino)-7-methoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(4-brom-2-methylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(4-chlor-2-methylanilino)-7-methoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2,4-dimethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

7-methoxy-4-(4-methoxy-2-methylanilino)-3-chinolin-karboxamid,

4-(4-hydroxy-2-methylanilino)-7-methoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2-bromanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-brom-4-methylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-brom-4-fluoranilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

26.03.04

4-(2,4-dimethoxyanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dichlor-4-(4-methoxy-2-rnethylanilino)-3-chinolin-karboxamid,

6,7-dichlor-4-(2,4-dimethoxyanilino)-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

4-[2-(methylsulfanyl)anilino]-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethoxyanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-[2-(hydroxymethyl)anilino]-5,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2-ethylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dimethoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dimethoxy-4-[2-(methylsulfanyl)anilino]-3-chinolin-karboxamid,

4-(2,4-dibromanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

7-methoxy-4-(2-methoxyanilino)-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethoxyanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

26.03.04

4-[2-(aminokarbonyl)anilino]-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamid,

7-methoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

7-methoxy-4-[2-(methylsulfanyl)anilino]-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dichlor-4-(2-methoxyanilino)-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dichlor-4-(2-ethylanilino)-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dichlor-4-[2-(methylsulfanyl)anilino]-3-chinolinkarboxamid,

4-(2,5-dimethylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(5-fluor-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(5-chlor-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(3-fluor-2-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(4-hydroxy-2,5-dimethylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

26.03.04

4-(2-hydroxy-4-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-anilino-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(4-chlor-2-fluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-fluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2,6-difluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(3-bromanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(3-fluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dimethoxy-4-(4-methoxyanilino)-3-chinolinkarboxamid,

4-(3-chloranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-chloranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-[3-(acetylamino)anilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2,5-difluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(1H-indol-5-ylamino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(1H-indazol-5-ylamino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

26.03.04

4-(1*H*-indazol-6-ylamino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2,4-difluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-fluor-4-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2,4-dichloranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-(2,5-dichloranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

4-[2-(2-hydroxyethyl)anilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(3-chlor-4-fluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

6,7-dimethoxy-4-[3-(methylsulfanyl)anilino]-3-chinolin-karboxamid,

6,7-dimethoxy-4-(2-methoxy-5-methylanilino)-3-chinolin-karboxamid,

4-[4-(dimethylamino)anilino]-5,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

6,7-dimethoxy-4-[4-(methylsulfanyl)anilino)-3-chinolin-karboxamid,

4-[4-(2-hydroxyethyl)anilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

26.03.04

4-(3-hydroxy-4-methoxyanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2,3-dichloranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dimethoxy-4-(2,3,4-trifluoranilino)-3-chinolin-karboxamid,

6,7-dimethoxy-4-(3-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

4-(2-hydroxy-4-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2-fluor-4-hydroxyanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-[2-(hydroxymethyl)-4-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3-chi-nolinkarboxamid,

4-(2-chlor-4-fluoranilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-(2-fluor-5-methylanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolin-karboxamid,

4-[(2-kyanfenyl)amino]-6,7-dimethoxychinolin-3-karboxamid,

4-[(2,5-difluorfenyl)amino]-6,7-dimethoxychinolin-3-kar-boxamid,

4-(1H-indol-5-ylamino)-6,7-dimethoxychinolin-3-karboxamid,

6,7-dichlor-4-(2-methylanilino)-3-chinolinkarboxamid,

26.03.04

4-(2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dimethoxy-4-{[2-(trifluormethyl)benzyl]amino}-3-chinolinkarboxamid,

6,7-dimethoxy-4-{(1-fenethyl)amino]-3-chinolinkarboxamid,

4-(3-hydroxymethyl-2-methylanilino)-3-chinolinkarboxamid,

9-(3-hydroxymethyl-2-methylanilino)-2,3-dihydro[1,4]-dioxino[2,3g]chinolin-8-karboxamid,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-methoxy-6-[2-(propylamino)-ethoxy]chinolin-3-karboxamid,

6-[2-(ethylamino)ethoxy]-4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-methoxychinolin-3-karboxamid,

6-[2-(isopropylamino)ethoxy)-7-methoxy-4-[(3-methoxy-2--methylfenyl)amino]chinolin-3-karboxamid,

6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-{[2-ethyl-3-(hydroxy-methyl)fenyl]amino}-7-methoxychinolin-3-karboxamid,

6-[3-(diethylamino)propoxy]-4-{[3-(hydroxymethyl)-2--methylfenyl]amino}-7-methoxychinolin-3-karboxamid,

4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-7-methoxy-6--[2(methylamino)ethoxy]chinolin-3-karboxamid,

26.03.04

4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-methoxy-6-[3-(pyridin-4-ylamino)propoxy]chinolin-3-karboxamid,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-methoxy-6-[3-((2-amino-2-oxoethyl)amino]propoxy]chinolin-3-karboxamid,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-methoxy-6-[3-(1H-pyrazol-3-ylamino)propoxy]chinolin-3-karboxamid,

4-[(2-ethylfenyi)amino]-7-methoxy-5-[3-(pyridin-2-ylamino)propoxy]chinolin-3-karboxamid,

ethyl-{4-[(3-(aminokarbonyl)-4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxychinolin-7-yl)oxy]butanoát},

7-[3-(diethylamino)propoxy]-6-methoxy-4-[(2-methoxyfenyl)-amino]chinolin-3-karboxamid,

7-[3-(ethylamino)propoxy]-6-methoxy-4-{[2-(trifluormethyl)fenyl]amino}chinolin-3-karboxamid,

7-[3-(ethylamino)propoxy]-4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxychinolin-3-karboxamid,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-[3-(isopropylamino)propoxy]-6--methoxychinolin-3-karboxamid,

7-[3-(ethylamino)propoxy]-4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)-fenyl]amino}-6-methoxychinolin-3-karboxamid,

4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxy-7-[3--(propylamino)propoxy]chinolin-3-karboxamid,

26.03.04

7-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-[(2-ethylfenyl)amino]-6--methoxychinolin-3-karboxamid,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamid,

7-[3-(diethylamino)propoxy]-4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxychinolin-3-karboxamid,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamid,

7-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxychinolin-3-karboxamid,

7-[3-(diethylamino)propoxy]-4-([2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxychinolin-3-karboxamid,

7-{3-[(2-ethoxyethyl)amino]propoxy}-4-[(2-ethylfenyl)-amino)-6-methoxychinolin-3-karboxamid,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamid,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxy-7-(3-thiomorfolin-4-yl-propoxy)chinolin-3-karboxamid,

4-{[3-(hydroxymethyl)-2-methylfenyl]amino}-6-methoxy-7-(3--pyrrolidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamid,

7-[3-(1,1-dioxidothiomorfolin-4-yl)propoxy)-4-[(2-ethyl-fenyl)amino)-6-methoxychinolin-3-karboxamid,

26.03.04

4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxy-7-(3--pyrrolidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamid,

4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxy-7-(3--piperidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamid,

4-{[3-(hydroxymethyl)-2-methylfenyl]amino}-7-[3-{3-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy]-6-methoxychinolin-3-karboxamid,

4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl)amino}-6-methoxy-7-[3--(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propoxy)chinolin-3-karboxamid,

7-(3-azepan-1-ylpropoxy)-4-[(2-ethylfenyl)amino)-6-methoxychinolin-3-karboxamid,

trifluoracetát 6,7-dimethoxy-4-{[2-(methylthio)fenyl]-amino}chinolin-3-karboxamidu,

6,7-dimethoxy-4-[(4-methoxy-2-methylfenyl)amino]chinolin--3-karboxamid,

4-{[2-brom-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6,7-dimethoxychinolin-3-karboxamid,

4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6,7-dimethoxychinolin-3-karboxamid,

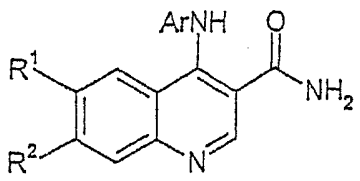
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Sloučenina obecného vzorce (I) podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 pro použití při léčení za předpokladu, že sloučeninou není 4-(2-bromanilino)-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamid a 4-(1,5-dichloranilino)-6,7-dimethoxy-3-

26.03.04

-chinolinkarboxamid.

9. Sloučenina obecného vzorce (IA)



(IA)

ve kterém

Ar je fenyl substituovaný ethylem, propylem, hydroxymethylem nebo skupinou CO_2H nebo disubstituovaný methylem a hydroxymethylem;

R^1 je methoxyskupina, ethoxyskupina nebo skupina OCH_2CONH_2, skupina $OCH_2CH_2OCH_3$ nebo skupina $O(CH_2)_pNR^4R^5$, kde p je 2 nebo 3 a R^4 a R^5 jsou atom vodíku, methyl, ethyl nebo propyl nebo dohromady s R^4 a R^5 tvoří pyrrolidinový, imidazolový nebo morfolinový kruh;

R^2 je methoxyskupina, ethoxyskupina nebo skupina $O(CH_2)_pNR^4R^5$, kde p je 2, 3 nebo 4 a R^4 a R^5 jsou atom vodíku, methyl nebo ethyl nebo jeden z R^4 nebo R^5 je methyl a druhý je pyridyl nebo pyrazol nebo R^4 a R^5 tvoří piperidinový, hydroxypiperidinový, thiomorfolinový, morfolinový, pyrrolidinový, 2,6-dimethyl-morfolinový, imidazolový nebo triazolový kruh,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát,

26.03.04

za předpokladu, že když A je fenyl substituovaný ethylem nebo propylem nebo disubstituovaný methylem, pak R^1 a R^2 nejsou oba methoxyskupina, R^1 a R^2 nejsou oba ethoxyskupina nebo jeden z R^1/R^2 není methoxyskupina když druhý je ethoxyskupina.

10. Sloučenina obecného vzorce (IA) zvolená z:

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-{2-[methyl(4-pyridyl)-amino]ethoxy}-3-chinolinkarboxamidu,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-7-[3-(4--thiomorfolinyl)propoxy)-3-chinolinkarboxamidu,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-7-[3-(1--piperidinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamidu,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-7-[3-(4--morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamidu,

7-(3-(dimethylamino)propoxy]-4-(2-ethylanilino)-6-methoxy--3-chinolinkarboxamidu,

7-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-[3-(hydroxymethyl)-2--methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamidu,

7-{3-((2R,6S)-2,6-dimethylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]6-methoxy-3-chinolinkarboxamidu,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]--3-chinolinkarboxamidu,

26.03.04

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[4-(4-morfolinyl)butoxy]-3--chinolinkarboxamidu,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-{3-[methyl-(4-pyridinyl)-amino]propoxy}-3-chinolinkarboxamidu,

4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-6-[2-(methylamino)ethoxy]-3--chinolinkarboxamidu,

7-{3-[(2S,6S)-2,6-dimethylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6-methoxy-3-chinolinkarboxamidu,

4-(2-ethylanilino)-7-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-6--methoxy-3-chinolinkarboxamidu,

6-{2-aminoethoxy)-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamidu,

6-methoxy-4-[2-(methylsulfanyl)anilino]-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamidu,

6-methoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-4-(2-toluidino)-3--chinolinkarboxamidu,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propoxy]-3-chinolinkarboxamidu,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-[2-(methylamino)ethoxy]-3--chinolinkarboxamidu,

4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-7-(2-methoxyethoxy)-3-chinolinkarboxamidu,

26.03.04

4-(2-ethylanilino)-7-(3-hydroxypropoxy)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamidu,

6-methoxy-7-[2-(4-morfolinyl)ethoxy]-4-(2-toluidino)-3--chinolinkarboxamidu,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-7-methoxy-6-[2-(1--pyrrolidinyl)ethoxy]-3-chinolinkarboxamidu,

3-{[3-(aminokarbonyl)-6,7-dimethoxy-4-chinolinyl]amino}-2--methylbenzoová kyselina,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu,

4-(2-ethylanilino)-7-[2-(1H-imidazol-1-yl)ethoxy]-6--methoxy-3-chinolinkarboxamidu,

4-[3-(2-hydroxyethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3--chinolinkarboxamidu,

7-methoxy-6-{[2-(4-morfolinyl)ethyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamidu,

4-(2-ethylanilino)-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-7--methoxy-3-chinolinkarboxamidu,

4-(2-ethylanilino}-7-methoxy-6-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]--3-chinolinkarboxamidu,

7-(3-aminopropoxy)-4-(2-ethylanilino)-6-methoxy-3-chinolinkarboxamidu,

26.03.04

methyl-(4-{[3-(aminokarbonyl)-6-methoxy-4-(2-toluidino)-7--chinolinyl]oxy}butanoátu),

4-[3-(aminomethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu,

6-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-7-methoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamidu,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-7-methoxy-6-(2--methoxyethoxy)-3-chinolinkarboxamidu,

6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy--3-chinolinkarboxamidu,

4-[3-(kynamethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy-3-chinolinkarboxamidu,

4-[3-(2-amino-2-oxoethyl)-2-methylanilino]-6,7-dimethoxy--3-chinolinkarboxamidu,

6-(3-aminopropoxy)-4-(2-ethylanilino)-7-methoxy-3-chinolinkarboxamidu,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-7-methoxy-6-[3-(4--morfolinyl)propoxy]-3-chinolinkarboxamidu,

4-[3-(hydroxymethyl)-2-methylanilino]-7-methoxy-6-[2-(4--morfolinyl)ethoxy]-3-chinolinkarboxamidu a

její farmaceuticky přijatelné soli.

28.03.04

11. Sloučenina obecného vzorce (IA) zvolená z:

4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-methoxy-6-[3-{pyridin-4-ylamino)propoxy]chinolin-3-karboxamidu,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-methoxy-6-[3-[(2-amino-2-oxoethyl)amino]propoxy]chinolin-3-karboxamidu,

4-[(2-ethylfenyl)amino)-7-methoxy-6-[3-(1H-pyrazol-3-ylamino)propoxy]chinolin-3-karboxamidu,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-methoxy-6-j3-(pyridin-2-ylamino)propoxy]chinolin-3-karboxamidu,

ethyl-{4-[(3-(aminokarbonyl)-4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxychinolin-7-yl)oxy]butanoátu},

7-[3-(diethylamino)propoxy]-6-methoxy-4-[(2-methoxyfenyl)-amino]chinolin-3-karboxamidu,

7-[3-{ethylamino)propoxy]-5-methoxy-4-{[2-(trifluormethyl)fenyl]amino}chinolin-3-karboxamidu,

7-[3-(ethylamino)propoxy]-4-[(2-ethylfenyl)amino]-6--methoxychinolin-3-karboxamidu,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-7-[3-(isopropylamino)propoxy]-6--methoxychinolin-3-karboxamidu,

7-[3-(ethylamino)propoxy]-4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)-fenyl]amino}-6-methoxychinolin-3-karboxamidu,

4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxy-7-

26.03.04

-[3-(propylamino)propoxy]chinolin-3-karboxamidu,

7-(3-(dimetliylamino)propoxy]-4-[(2-ethylfenyl)amino]-6--methoxychinolin-3-karboxamidu,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)chinolin-3-karboxamidu,

7-[3-(diethylamino)propoxy]-4-[(2-ethylfenyl)amino]-6--methoxychinolin-3-karboxamidu,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxy-7-(3-piperidin-1-yl-propoxy)chinolin-3-karboxamidu,

7-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-{[2-ethyl-3-(hydroxy-methyl)fenyl]amino}-6-methoxychinolin-3-karboxamidu,

7-[3-(diethylamino)propoxy)-4-{[2-ethyl-3-(hydroxy-methyl)fenyl]amino}-6-methoxychinolin-3-karboxamidu,

7-{3-[(2-ethoxyethyl)amino]propoxy}-4-[(2-ethylfenyl)-amino]-6-methoxychinolin-3-karboxamidu,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxy-7-(3-piperidin-1-yl-propoxy)chinolin-3-karboxamidu,

4-[(2-ethylfenyl)amino]-6-methoxy-7-(3-thiomorfolin-4-yl-propoxy)chinolin-3-karboxamidu,

4-{[3-(hydroxymethyl)-2-methylfenyl]amino}-6-methoxy-7-(3--pyrrolidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamidu,

4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxy-7-(3-

26.03.04

-pyrrolidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamidu,

4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxy-7-
-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolin-3-karboxamidu,

4-{[3-(hydroxymethyl)-2-methylfenyl]amino}-7-[3-(3-hydro-
xypiperidin-1-yl)propoxy]-6-methoxychinolin-3-karboxamidu,

4-{[2-ethyl-3-(hydroxymethyl)fenyl]amino}-6-methoxy-7-[3-
-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propoxy]chinolin-3-karboxamidu a

její farmaceuticky přijatelné soli.

12. Sloučenina obecného vzorce (IA) pro použití jako léčebné činidlo.

13. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce (IA) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

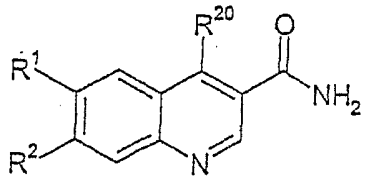
14. Způsob léčení choroby nebo stavu zprostředkovaných JAK3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání pacientovi, který takové léčení potřebuje sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že chorobou je astma, rejekce/transplantace hostitele proti štěpu nebo revmatoidní arthritida.

16. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (I) v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje

26.03.04

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce(II)



ve kterém

R^1 a R^2 mají význam definovaný u obecného vzorce (I) nebo jsou jejími chráněnými deriváty a

R^{20} je odstupující skupina

se sloučeninou obecného vzorce (III)

$$Ar(CR_2)_2\text{-}NH_2 \qquad (III)$$

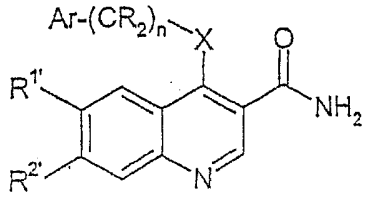
ve kterém

Ar a R mají význam definovaný u obecného vzorce (I) nebo jsou jejími chráněnými deriváty

nebo

b) pro sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1 a/nebo R^2 jsou skupina $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, skupina $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, skupina $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, skupina $Y(CH_2)_pOR^6$ nebo skupina $Y(CH_2)_pR^6$, kde Y je atom kyslíku

reakci sloučeniny obecného vzorce (IV)



26.03.04

ve kterém

$R^{1'}$ nebo $R^{2'}$ které mají být převedeny na skupinu $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, skupinu $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, skupinu $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, skupinu $Y(CH_2)_pOR^6$ nebo skupinu $Y(CH_2)_pR^6$ je hydroxyskupina a druhý $R^{1'}$ nebo $R^{2'}$ spolu s Ar mají význam definovaný výše u způsobu (a)

se sloučeninou obecného vzorce (V)

$$L-(CH_2)_pR^{21} \qquad (V)$$

ve kterém

R^{21} je skupina NR^4R^5, skupina $CONR^4R^5$, skupina CO_2R^6, skupina OR^6 nebo R^6 a R^4, R^5 a R^6 mají význam definovaný u obecného vzorce (I) nebo jsou jejími chráněnými deriváty,

a případně po způsobu (a) nebo (b)

- odstranění jakékoli chránicí skupiny
- převedení sloučeniny obecného vzorce (I) na další sloučeninu obecného vzorce (I)
- vytvoření farmaceuticky přijatelné soli.