



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **310356**

(13) B1

(51) Int Cl<sup>7</sup> C 07 D 239/88, A 61 K 31/517

### Patentstyret

(21) Søknadsnr	19974118	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.03.14, PCT/EP96/01116
(22) Inng. dag	1997.09.08	(85) Videreføringsdag	1997.09.08
(24) Løpedag	1996.03.14	(30) Prioritet	1995.03.14, GB, 9505080
(41) Alm. tilgj.	1997.09.08		1995.03.23, GB, 9505858
(45) Meddelt dato	2001.06.25		1995.12.28, GB, 9526593

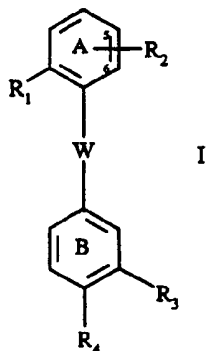
(71) Patenthaver	Novartis AG, CH-4002 Basel, CH
(72) Oppfinner	Peter Nussbaumer, Maria Enzersdorf, AT
(74) Fullmektig	Bryns Zacco AS, 0106 Oslo

(54) **Benevnelse** **Trisubstituerte fenylderivater, farmasøytisk preparat inneholdende slike derivater, anvendelse derav og fremgangsmåte for deres fremstilling**

(56) **Anførte publikasjoner** EP A 497740

(57) **Sammendrag**

Det blir beskrevet forbindelse med formel I



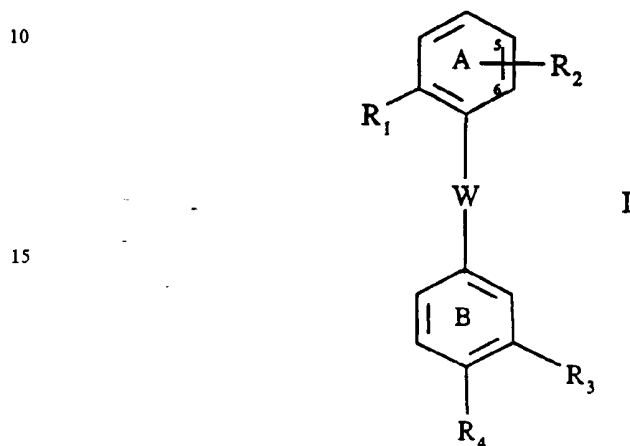
hvor substituentene har forskjellig betydning, foruten at det blir beskrevet deres anvendelse i forhindring eller behandling av inflammatoriske og proliferative hudsykdommer og cancer.

1

Foreliggende oppfinnelse angår nye trisubstituerte fenylderivater, farmasøytiske preparater inneholdende slike og deres anvendelse som farmasøytika, spesielt for behandling av proliferative og/eller inflammatoriske forstyrrelser og cancer, samt fremgangsmåte for fremstilling av derivatene.

5

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det således tilveiebrakt nye forbindelser som er kjennetegnet ved formelen:



20 hvor

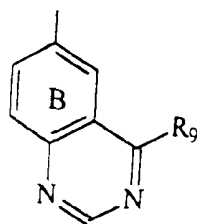
$R_1$  er hydroksy, alkyl med 1 eller 2 karbonatomer eller alkoksy med 1 eller 2 karbonatomer;

$R_2$  er hydroksy eller alkoksy med 1 eller 2 karbonatomer og er i 5- eller 6-stillingen, hvorved  $R_1$  og  $R_2$  ikke samtidig er hydroksy;

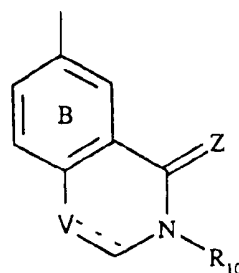
25  $W$  er  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2O-$  eller  $-CH=CH-$ , hvorved nitrogen- eller oksygenatomet er bundet til ring B; og

$R_3$  og  $R_4$  danner sammen med ring B et kondensert ringsystem med formel

30



eller



b

a.

hvor

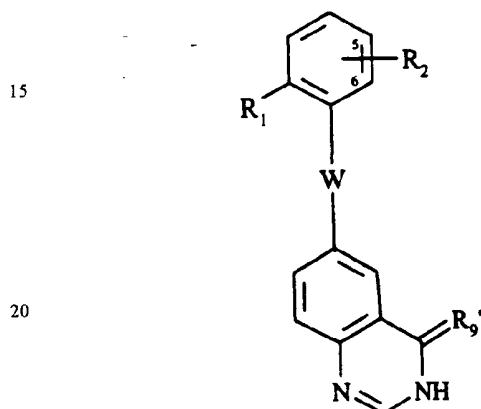
symbolet  $\text{---}$  er en enkelt- eller en dobbeltbinding;

$R_9$  er hydrogen, alkyltio med 1-4 karbonatomer, alkyl med 1-4 karbonatomer, amino, diacetylamino, alkylamino med 1-4 karbonatomer, hydroksy, alkoksy med 1-4 karbonatomer eller merkpto;

$R_{10}$  er hydrogen, metyl, 2,5-dimetoksybenzyl eller 2,6-dimetoksybenzyl;

Z representerer O eller S, og

V representerer NH, dersom symbolet  $\text{---}$  representerer en enkeltbinding, og N, dersom symbolet  $\text{---}$  representerer en dobbeltbinding, med den forutsetning at dersom  $R_9$  representerer hydroksy eller merkpto så eksisterer forbindelsene hovedsakelig i den tautömere formen med formel



II

hvor  $R_1$  og  $R_2$  er som definert ovenfor og  $R_9'$  er oksygen eller svovel,

25

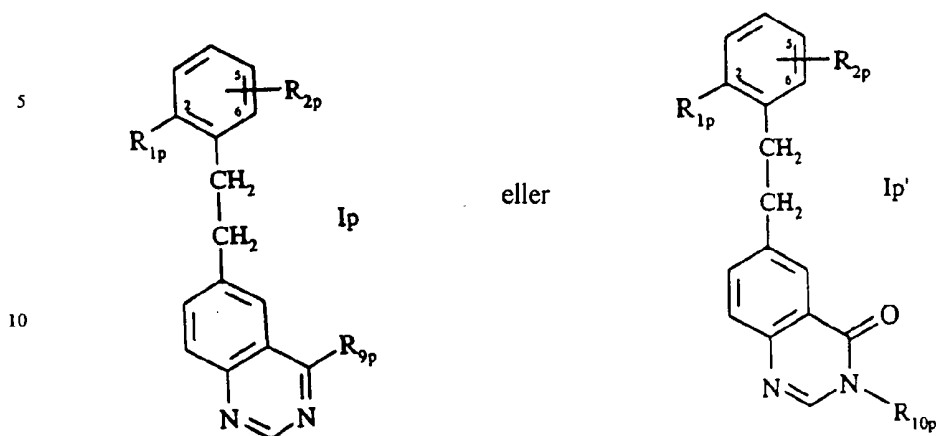
i fri form eller, når slike former eksisterer, i saltform.

30 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har interessante farmakologiske, spesielt anti-proliferativ, anti-inflammatorisk og anti-tumor aktivitet.

Alkyl som sådan eller som del av en substituent slik som alkoksy, kan som nevnt ha 1 til 4 karbonatomer, men er spesielt metyl eller etyl.

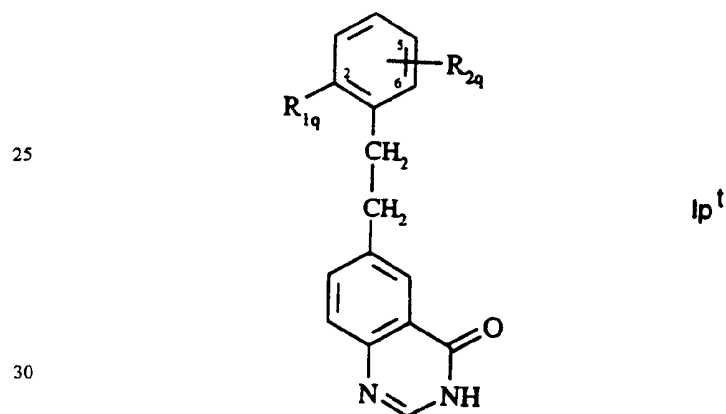
35 I en foretrukket gruppe av forbindelser ifølge oppfinnelsen har W betydningen  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ .

En foretrukket gruppe forbindelser har formelen:



15 hvor  $R_{1p}$  og  $R_{2p}$  har den betydning som er angitt ovenfor for henholdsvis  $R_1$  og  $R_2$ ,  $R_9$  representerer hydrogen,  $C_1$ - $C_4$  alkyl, amino, diacetylamino,  $C_1$ - $C_4$  alkylamino,  $C_1$ - $C_4$  alkoksy eller hydroksy, og  $R_{10p}$  representerer hydrogen eller metyl, med den forutsetning at dersom  $R_{9p}$  representerer hydroksy, så eksisterer forbindelsene hovedsakelig i den tautomere formen med formel:

20



i fri form, eller når slike former eksisterer, i saltform.

I en undergruppe av forbindelser med formel I er  $R_1$  metoksy eller etoksy. I en ytterligere undergruppe derav er  $R_2$  metoksy eller etoksy. I en ytterligere undergruppe

derav er W -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. I en ytterligere undergruppe derav danner R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> sammen med ring B et kondensert ringsystem med formel a eller b hvor R<sub>9</sub> er alkyl eller alkoksy, hver med 1 til 4 karbonatomer; R<sub>10</sub> er hydrogen, metyl eller 2,5- eller 2,6-dimetoksybenzyl; Z er O; og V er N og symbolet --- står for en dobbeltbinding.

5

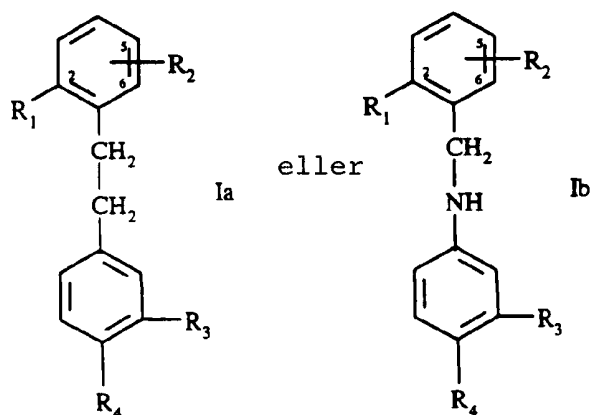
Spesielt foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen fremgår fra medfølgende krav 3 og 4.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser av formel I, og disse er kjennetegnet ved at de innbefatter:

10

a) for fremstilling av forbindelser med formel Ia og Ib

15

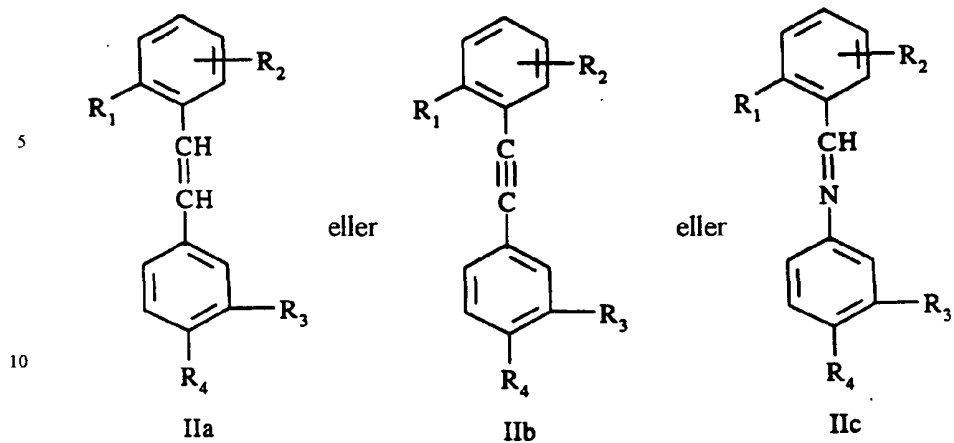


25

30

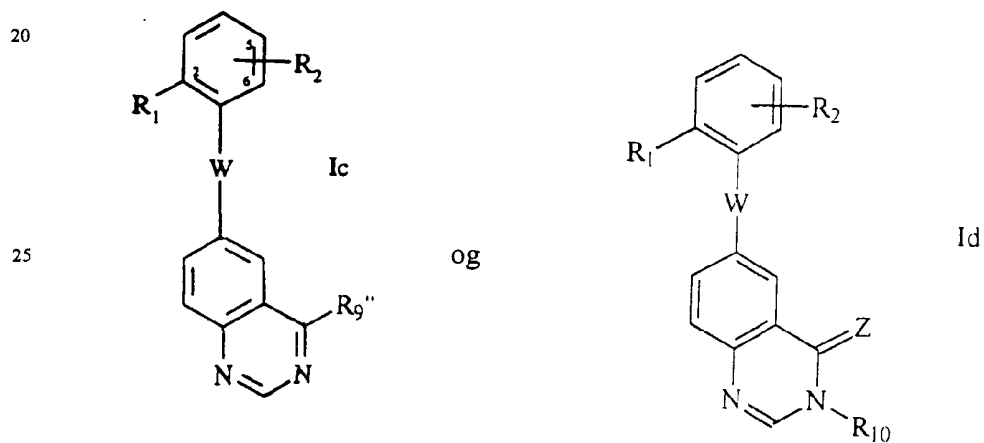
hvor substituentene er som definert ovenfor, reduksjon av en forbindelse med formel IIa, IIb eller IIc

35

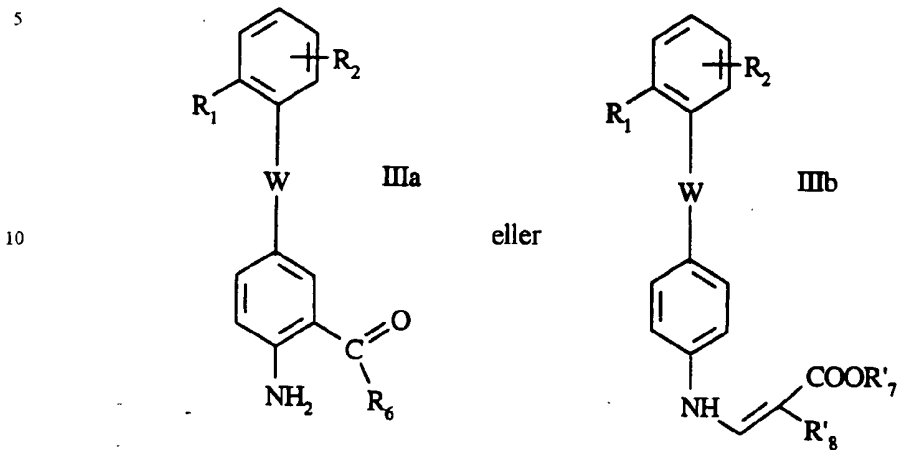


15 hvor substituentene er som definert ovenfor, på konvensjonell måte eller

b) for fremstilling av forbindelser med formelen



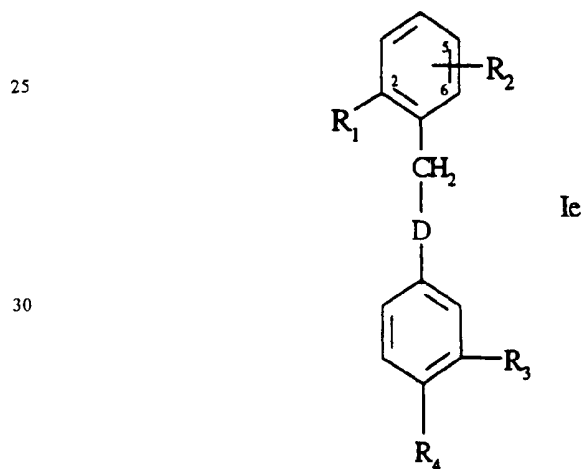
hvor  $R_9''$  er hydrogen, hydroksy eller alkyl og de andre substituentene er som definert ovenfor, ringlukking av heterosyklusen i det bicykliske ringsystemet med utgangspunkt i monocykliske forløpere med formel



hvor  $R_7$  står for alkyl og  $R_8$  står for alkoksykarbonyl, cyano eller acyl, og de andre substituentene er som definert ovenfor, ifølge kjente fremgangsmåter for fremstilling av kinoliner og kinazoliner, eller

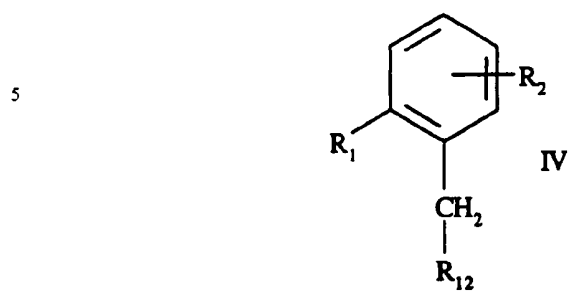
20

c) for fremstilling av forbindelser med formel

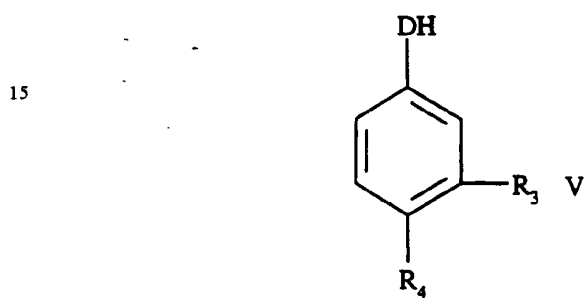


7

hvor substituentene er som definert ovenfor og D står for O eller NR<sub>5</sub>, reaksjon av en forbindelse med formel

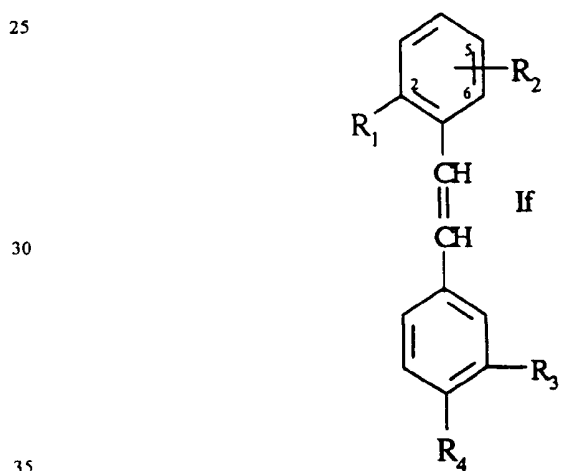


hvor R<sub>12</sub> står for en avspaltbar gruppe, med en forbindelse med formel



hvor substituentene er som definert ovenfor, eller

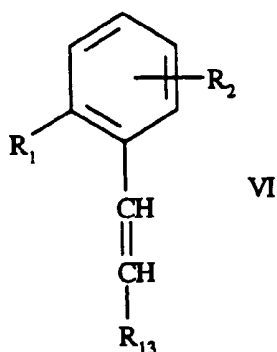
d) for fremstilling av forbindelser med formel



hvor substituentene er som definert ovenfor, kobling av en forbindelse med formel

8

5

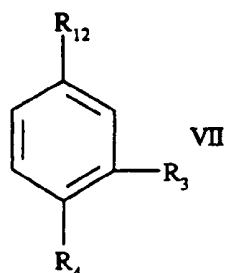


10

hvor  $R_{13}$  står for en  $\text{Sn}(\text{alkyl})_3$ -gruppe eller en  $\text{B}(\text{R}_{14})_2$ -gruppe, hvor  $\text{R}_{14}$  står for alkyl, cykloalkyl, alkoksy eller aryloksy eller de to substituentene kan danne sammen med boratomet en cyklisk struktur avledet fra 9-bora-bicyklonan eller katekolboran, og resten av substituentene er som definert ovenfor, med en forbindelse med formel

15

20



hvor substituentene er som definert ovenfor, eller

25

e) for fremstilling av forbindelser med formel I, med start fra forskjellige forbindelser med formel I, med omdanning av funksjonell gruppe, slik som ester-, amid- og eterspaltning, acylering og alkylering av hydrokso- eller aminofunksjoner, dekarboksylering eller med kjemisk manipulering av det heterocykliske ringsystemet, slik som reduksjon av eller addisjon til  $-\text{C}=\text{N}$ -bindinger,

30

hvor i disse reaksjonene funksjonelle grupper kan bli beskyttet ved passende beskyttende grupper som kan fjernes etter reaksjon på konvensjonell måte, og utvinne de således fremstilte forbindelser med formel I i fri form, eller hvor slike former eksisterer, i saltform.

35

Acyl er fortrinnsvis resten av en karboksylsyre, spesielt en alkyl-, aralkyl eller arylkarboksylsyre, hvorav aryl fortrinnsvis er fenyl, og alkylendelen av acyl, inkludert karbonylgruppen, fortrinnsvis har 1 til 5 karbonatomer. En foretrukket acylgruppe er acetyl.

5

Prosess a) kan utføres ved å følge standard prosedyre av hydrogenering av dobbelt- eller trippelbindinger, fortrinnsvis ved anvendelse av hydrogen i kombinasjon med hydrogeneringskatalysator slik som Pd, Pt eller Rh, mest foretrukket Pd på karbon og for reduksjon en Schiff-base (formel IIc) ved anvendelse av et komplekst metallhydrid slik som natriumcyanoborhydrid i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. en alkohol.

10

Prosess b) utføres ifølge standard reaksjoner for syntese av heterosykluser sammensmeltet til en benzenring med utgangspunkt i passende substituerte benzenderivater.

15

Prosess c) utføres ifølge standard prosedyrer for O- og N-alkylering ved anvendelse av benzyhalogenider, -sulfater eller mesylater, fortrinnsvis benzylbromider, i nærvær av en passende base, fortrinnsvis alkalikarbonater eller alkalihydrid, i et inert og fortrinnsvis polart oppløsningsmiddel, slik som aceton eller dimetylformamid, ved temperaturer mellom -20 og +120°C, fortrinnsvis mellom romtemperatur og 60°C.

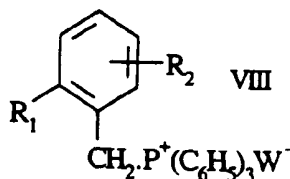
20

Prosess d) utføres ifølge standard prosedyrer for kobling av vinylstannaner (still-kobling) eller vinylboraner, fortrinnsvis fremstilt ved tilsetning av borhydrid til alkyner med formel VIIIb med arylhalogenider, fortrinnsvis aryljodider og arylbromider under overgangsmetall-katalyse, fortrinnsvis ved anvendelse av palladiumkatalysator.

25

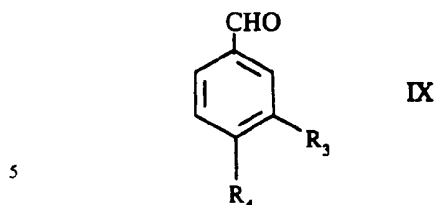
Startmaterialet med formel IIa kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel

30

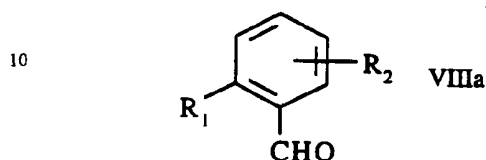


35

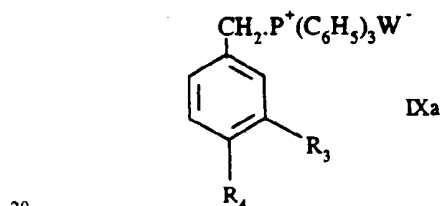
med en forbindelse med formel



eller å reagere en forbindelse med formel



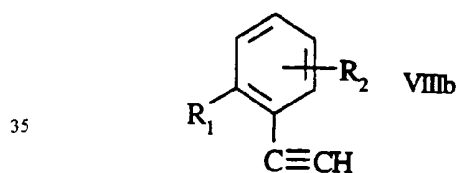
med en forbindelse med formel



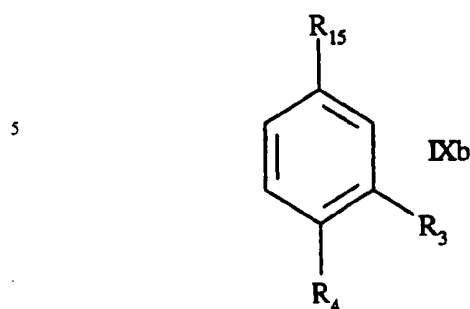
hvor substituentene er som definert ovenfor og  $W^-$  representerer et anion, fortrinnsvis bromid. Denne prosessen kan utføres på en måte som er konvensjonell for reaksjoner av Wittig/Horner/Emmons-typen ved behandling av fosforkomponenten med en base slik som alkylitium, et alkalihydrid eller et alkaliamid, f.eks. natriumamid, litium-diisopropylamid eller et alkalialkoholat, med en temperatur mellom  $-70^\circ\text{C}$  og  $+100^\circ\text{C}$  og samtidig eller etterfølgende omdanning med karbonylkomponenten ved romtemperatur mellom  $-70^\circ\text{C}$  og  $+120^\circ\text{C}$ , fortrinnsvis  $-60^\circ\text{C}$  til  $+60^\circ\text{C}$ , i passende oppløsningsmidler, f.eks. tetrahydrofuran, toluen eller dimetylsulfoksyd.

30

Startmaterialet med formel IIb kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel



med en forbindelse med formel



hvor i substituentene er som definert ovenfor og  $R_{15}$  står for halogen, fortrinnsvis jod, ved å følge standard prosedyrer for Heck-reaksjon av halogenolefiner med acetylen.

15 Startforbindelsene med formel III kan fremstilles analogt som beskrevet for forbindelsene med formel I.

De andre startmaterialene mellom produktene er enten kjente eller kan fremstilles ifølge kjente fremgangsmåter eller analogt som beskrevet i eksemplene.

20 Ifølge oppfinnelsen er det også tilveiebrakt et farmasøytisk preparat som er kjennetegnet ved at det omfatter en forbindelse som definert i medfølgende krav 1 – 4 sammen med minst en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynner.

25 Videre tilveiebringes en forbindelse for bruk som terapeutikum, og denne forbindelsen er kjennetegnet ved at den har formel I som definert i medfølgende krav 1 – 4.

30 Det tilveiebringes dessuten en forbindelse for anvendelse for forebyggelse eller behandling av inflammatoriske og proliferative hudsykdommer eller cancer, og denne forbindelse er kjennetegnet ved at den har formel I som definert i medfølgende krav 1 – 4.

Sluttelig tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av forbindelse I for fremstilling av et farmasøytisk preparat til forebyggelse eller behandling av inflammatoriske og proliferative hudsykdommer eller cancer.

35

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. Temperaturene er angitt i grader Celsius. Eksempler 1 – 5, 42 – 46 og 48 – 51 beskriver fremstilling av monocykliske forbindelser

som ikke omfattes av foreliggende oppfinnelse (B er ukondensert fenyl), men som er nyttige for å illustrere fremstillingen av de bicykliske forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse (hvor B er kondensert fenyl).

5

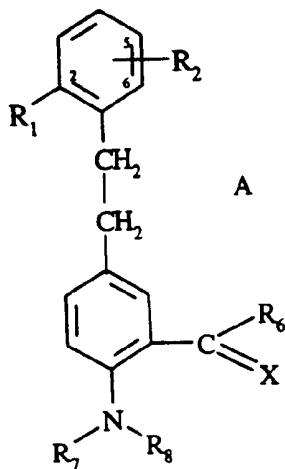
**Eksempel 1: 5-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-2-acetylamino benzosyre metylester (prosess a).**

150 mg 5-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etenyl]-2-acetylamino benzosyre metylester ble oppløst i 10 ml etylacetat. Etter tilsetning av 25 mg palladium (10% på karbon) ble blandingen omrørt over natten med en atmosfære av hydrogen og filtrert over celit. Filtratet ble avdampet under vakuum for å gi forbindelsen i tittelen som fargeløse krystaller. Smp.: 81-83°C.

Analogt som beskrevet i eksempel 1 ble de følgende forbindelsene med formel A fremstilt.

20

25



Eks.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	X	Smp.
2	OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	O-nBu	Ac	H	O	58°
3	"-	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ac	H	O	108°
4	"-	5-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	O	olje
5	"-	"-	NH <sub>2</sub>	H	H	O	112°

**Eksempel 6: 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-etyl-kinazolin (prosess a)**

150 mg 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etenyl]-4-etyl-kinazolin ble oppløst i 10 ml etylacetat. Etter tilsetning av 20 mg palladium (10% på karbon) ble blandingen omrørt over natten

30

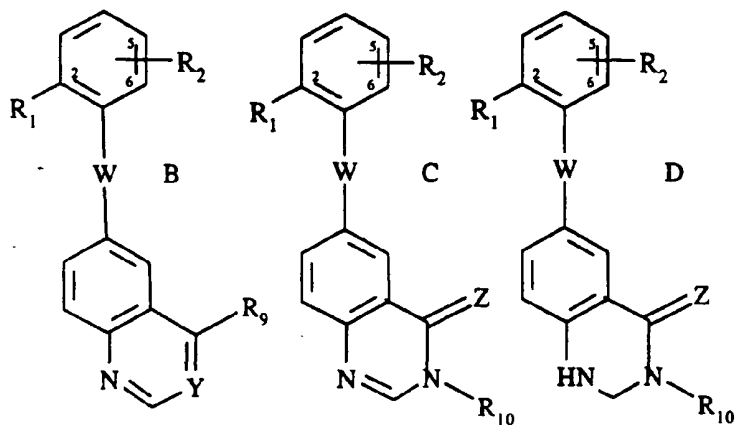
under en atmosfære av hydrogen og deretter filtrert over celit. Filtratet ble avdampet under vakuum og resten krystallisert fra cykloheksan for å gi forbindelsen i tittelen som fargeløse krystaller.

Smp.: 74°.

5

Analogt som beskrevet i eksempel 6 ble de følgende forbindelser med formel B, C og D fremstilt.

10



25

Eks.	Form	W	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	R <sub>9</sub>	Z	R <sub>10</sub>	Smp.
7	C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	-	-	O	H	157°
8	B	-"	-"	-"	N	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	-	80°
9	B	-"	-"	-"	N	NAc <sub>2</sub>	-	-	118°
10	B	-"	-"	6-OCH <sub>3</sub>	N	OCH <sub>3</sub>	-	-	133-135°
11	C	-"	-"	-"	-	-	O	H	198-201°
12	B	-"	OH	5-OCH <sub>3</sub>	N	OCH <sub>3</sub>	-	-	176-180°
13	B	-"	OCH <sub>3</sub>	-"	N	NHCH <sub>3</sub>	-	-	147-150°
14	B	-"	-"	5-OH	N	OCH <sub>3</sub>	-	-	174-176°
15	B	-"	-"	5-OCH <sub>3</sub>	N	H	-	-	78-80°
16	B	-"	-"	-"	N	OCH <sub>3</sub>	-	-	62°
17	B	-"	-"	-"	N	CH <sub>3</sub>	-	-	70°
18	B	-"	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5- OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	-	80°
19	B	-"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	-"	-	-	42°
20	B	-"	OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	N	-"	-	-	104-108°

5 **Eksempel 21: 6-(2,5-dimetoksybenzylamino)-3H-kinazolin-4-on (prosess a)**

En blanding av 200 mg 6-amino-3H-kinazolin-4-on og 206 mg av 2,5-dimetoksybenzaldehyd i 12 ml tørr metanol, ble oppvarmet til 60°C i 16 timer. Etter avkjøling ble den gule utfellingen filtrert og resuspendert i 10 ml tørr metanol. Denne blandingen ble behandlet med 85 mg natriumcyanoborhydrid og oppvarmet i noen

10 minutter inntil alt materialet var oppløst. Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur ble blandingen hellt i vann og ekstrahert med etylacetat. De sammenslåtte organiske ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat og avdampet under vakuum. Den rene forbindelsen i tittelen ble oppnådd ved krystallisering fra etanol som fargeløse krystaller. Smp.: 203 - 205°.

**Eksempel 22: (2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-hydroksey-3-kinolinkarboksylysyre  
etylester (prosess b)**

1,48 g dietyl{4-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]anilino}metylen-malonat ble oppløst i 20 ml varm difenyleter og oppvarmet med tilbakeløpskjøling i 30 minutter. Den kalde blandingen ble fortennet med metan og utfellingen oppsamlet og oppløst i diklormetan. Oppløsningen ble tørket over magnesiumsulfat og oppløsningsmiddelet destillert fra. Resten ble krystallisert fra isopropanol for å gi forbindelsen i tittelen som gulaktige krystaller.

Smp.: 195 - 198°.

10

**Eksempel 23: 6-(2,5-dimetoksybenzyloksy)-3H-kinazolin-4-on (prosess b).**

90 mg av 5-(2,5-dimetoksybenzyloksy)-2-formylaminobenzamid ble oppvarmet uten oppløsningsmiddel i et Kugelrohr apparat ved 170° i 1 time. Det resulterende faststoff ble rensert med silikagel (etylacetat) for å gi fargeløse krystaller.

15 Smp.: 155 - 158°.

**Eksempel 24: 3-(2,6-dimetoksybenzyl)-6-(2,5-dimetoksybenzyloksy)-3H-kinazolin-4-on (prosess c).**

12 mg natriumhydrid (80% i mineralolje) ble tilsatt til en oppløsning av 115 mg 3-(2,6-dimetoksybenzyl)-6-hydroksey-3H-kinazolin-4-on i 10 ml tørr dimetylformamid. Etter omrøring i 30 minutter ved romtemperatur, ble 85 mg 2,5-dimetoksybenzylbromid tilsatt og omrøringen ble fortsatt over natten. Oppløsningsmiddelet ble destillert under vakuum og resten ble skilt mellom vandig pH 7-bufferoppløsning og etylacetat. Den organiske fasen ble separert, tørket over magnesiumsulfat og avdampet under vakuum. Den rene forbindelsen i tittelen ble oppnådd etter silikagel-kromatografi (toluen/etyl-acetat = 2/1) som fargeløse krystaller.

25 Smp.: 148 - 150°.

Analogt som beskrevet i eksempel 24 ble de følgende forbindelsene med formel B og C oppnådd:

30

Eks.	form	W	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Z	R <sub>10</sub>	Y	R <sub>9</sub>	Smp.
25	C	-CH <sub>2</sub> O-	OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	O	2,5-DMB	-	-	92
26	C	-CH <sub>2</sub> O-	OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	O	2,6-DMB	-	-	167-170°
27	B	-CH <sub>2</sub> O-	OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	-	-	N	OCH <sub>3</sub>	170-172°

2,5-DMB = 2,5-dimetoksybenzyl

2,6-DMB = 2,6-dimetoksybenzyl

**Eksempel 28: (E)-6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etenyl]-4-metoksykinazolin (prosess d)**

5 Ved 0° under argonatmosfære ble 500 mg 2,5-dimetoksyfenylacetylen oppløst i 30 ml tørr tetrahydrofuran og behandlet med 450 mg 9-boranbicyklo[3,3,1]nonan. Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur ble 650 mg 6-jod-4-metoksykinazolin, 800 mg kaliumfosfat, 64 mg tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) og 15 ml dioksan tilsatt til vinylboran-mellomproduktet. Blandingen ble omrørt kraftig ved 85° i 3 timer, så helt i

10 vann og ekstrahert med etylacetat. De sammenslåtte organiske ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Resten ble kromatografert på silikagel for å gi forbindelsen i tittelen som en gulaktig olje.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,77 (s, 1H); 8,19 (d, J=2Hz, 1H); 8,10 (dd, J=2+8,8Hz, 1H); 7,90 (d, J=8,8 Hz, 1H); 7,60 (d, J=16,5 Hz, 1H); 7,24 (d, J=16,5 Hz, 1H); 7,18 (d, J=2,4Hz, 1H);

15 6,80-6,90 (m, 2H); 4,21 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,84 (s, 3H).

Analogt som beskrevet i eksempel 28 ble den følgende forbindelse med formel B oppnådd:

Eks.	W	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	R <sub>9</sub>	Smp.
29	-CH=CH- (E)	OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	105°

20

**Eksempel 30: 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-3-metyl-4-kinazolinon (prosess e)**

34 mg av 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-kinazolinon ble oppløst i 4 ml tørr dimetylformamid og behandlet med 4 mg natriumhydrid (80% i mineralolje). Etter omrøring i 30 minutter ble 0,1 ml metyljodid tilsatt og omrøringen ble fortsatt i 1 time.

25 Blandingen ble helt i vann og ekstrahert etylacetat. De sammensatte organiske lagene ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Silikagel-kromatografi (cykloheksan/etylacetat = 1/2) av resten ga forbindelsen i tittelen som fargeløse krystaller.

Smp.: 83 - 85°.

30

Analogt som beskrevet i eksempel 30 ble de følgende forbindelsene med formel B og C oppnådd:

Eks.	Form	W	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	R <sub>9</sub>	Z	R <sub>10</sub>	Smp.
31	C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	-	-	O	2,5- DMB	78-80°
32	C	-CH <sub>2</sub> O-	-"	-"	-	-	O	CH <sub>3</sub>	150°
33	B	- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-"	-"	—C= 3 COOC <sub>7</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	-	-	150- 151°
34	C	-"	-"	6-OCH <sub>3</sub>	-	-	O	2,6- DMB	140- 142°

**Eksempel 35: 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-2,3-dihydro-1H-kinazolin-4-on**  
(prosess e)

130 mg 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-3H-kinazolin-4-on ble oppløst i 3 ml eddiksyre og behandlet med 58 mg natriumborhydrid. Etter omrøring i 5 timer ved romtemperatur ble blandingen helt i 2 M vandig pH7 bufferoppløsning og ekstrahert med etylacetat. De sammenslåtte organiske lagene ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuu. Resten ble kromatografert på silikagel for å gi forbindelsen i tittelen som fargeløse krystaller.

Smp.: 138 - 140°.

Analogt som beskrevet i eksempel 35 ble den følgende forbindelsen med formel D oppnådd:

Eks.	W	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Z	R <sub>10</sub>	Smp.
36	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub>	110-112°

**Eksempel 37: 4-amino-6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-kinazolin (prosess e)**

En oppløsning av 50 mg 4-diacetylamino-6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-kinazolin og 10 ml 1N vandig natriumhydroksydoppløsning i dioksan ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Blanding ble helt i vann ved ekstrahert metylacetat. De sammenslåtte organiske ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuu.

Resten ble tatt opp i metanol, omrørt i 30 minutter, filtrert og konsentrert igjen. Kromatografisk rensing (silikagel, etylacetat) ga forbindelsen i tittelen som fargeløse krystaller.

Smp.: 160 - 165°.

5

**Eksempel 38: 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-isopropyloksykinazolin (prosess e)**

150 mg 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-3H-kinazolin-4-on ble oppvarmet sammen med 5 ml fosforoksyklorid og 100 mg fosforpentaklorid med tilbakeløpskjøling i 30 minutter.

Blandingen ble konsentrert under vakuum og så skilt mellom iskald 2 M vandig pH 7

10 buffer og etylacetat. Det organiske laget ble separert, tørket og avdampet under vakuum for å gi rå 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-klorkinazolin som kan bli direkte benyttet i det følgende trinn eller renses ved kromatografi (silikagel, cykloheksan/etylacetat = 1/1).

Det rå mellomproduktet ble tilsatt til en oppløsning av natriumisopropoksyd (fremstilt fra 8,3 mg natrium i 20 ml isopropanol) i isopropanol. Blandingen ble oppvarmet med

15 tilbakeløpskjøling i 1 time, konsentrert under vakuum og hellt i vann. Ekstrahering med etylacetat ga den rå forbindelsen ifølge tittelen som ble renses ved kromatografi på silikagel (cykloheksan/etylacetat = 2/1) for å gi en fargeløs olje.

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,73 (s, 1H); 7,92 (d, J=2Hz, 1H); 7,82 (d, J=8,5Hz, 1H); 7,66 (dd, J=2+8,5 Hz, 1H); 6,68-6,80 (m, 3H); 5,62 (sep, J=6,2 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,71 (s, 20 3H); 2,91-3,1 (m, 4H); 1,47 (d, J=6,2 Hz, 6H).

Analogt som beskrevet i eksempel 38 ble de følgende forbindelser med formel I oppnådd:

Eks.	Form	W	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	R <sub>9</sub>	Z	R <sub>10</sub>	Smp.
39	B	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	N	SCH <sub>3</sub>	-	-	95°
40	C	-"-	-"-	-"-	-	-	S	H	185-190°

25

**Eksempel 41: 6-[2-(5-hydroksey-2-metoksyfenyl)etyl]-3H-kinazolin-4-on (prosess e)**

90 mg 6-[2-(5-hydroksey-2-metoksyfenyl)etyl]-4-metoksykinazolin ble oppløst i 8 ml metanol og behandlet med 1 ml 4 N vandig saltsyre. Blandingen ble omrørt i 16 timer

30 ved romtemperatur, så hellt i 2 M vandig pH buffer og ekstrahert med etylacetat. De sammenslåtte organiske ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat og avdampet under vakuum. Resten ble kromatografert på silikagel (diklormetan/metanol = 9/1) for å gi forbindelsen i tittelen som fargeløse krystaller.

Smp.: 221 - 224°.

**Eksempel 42: 5-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-2-metoksykarbonylamino benzosyre metylester (prosess e)**

5 En blanding av 115 mg 5-[2(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-2-aminobenzosyre metylester og 50 mg 4-dimetylaminopyridin i 6 ml tørr diklormetan ble behandlet med 35 mg metylklorformiat og omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Så ble blandingen hellt i vandig pH 7 buffer oppløsning og ekstrahert med etylacetat. De sammenslåtte organiske ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Råproduktet

10 ble renset ved silikagel-kromatografi (cykloheksan/etylacetat = 8/1) for å gi forbindelsen i tittelen som fargeløse krystaller.

Smp.: 80 - 82°.

**Eksempel 43: 5-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-2-metylamino benzosyre metylester (prosess e)**

15 110 mg 5-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-2-aminobenzosyre metylester ble oppløst i 6 ml tørr dimetylformamid og behandlet med 13 mg natriumhydrid (80% i mineralolje). Etter omrøring i 30 minutter ved romtemperatur ble 0,2 ml metyljodid tilsatt og omrøringen fortsatte over natten. Oppløsningsmiddel ble destillert av under vakuum og resten ble

20 skilt mellom vandig pH 7 bufferoppløsning og etylacetat. Det separerte organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Resten ble kromatografert på silikagel (heksan/etylacetat = 7/1) for å gi forbindelsen i tittelen som fargeløse krystaller.

Smp.: 73°.

25 Analogt som beskrevet i eksempel 43 ble den følgende forbindelsen med formel A oppnådd:

Eks.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	X	Smp.
44	OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	olje

30 **Eksempel 45: 5-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-2-acetylaminobenzosyre etylester (prosess e)**

En blanding av 93 mg 5-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-2-acetylaminobenzosyre butylester, 100 mg litiumbromid, 55 mg 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en og 4 ml tørr etanol ble

oppvarmet med tilbakeløpskjøling i 3 timer. Etter nøytralisering med 0,1 N vandig saltsyre ble blandingen ekstrahert med etylacetat. De sammenslåtte organiske ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Den rene forbindelsen i tittelen ble oppnådd ved silikagel kromatografi (heksan/etylacetat = 6/1) som fargeløse krystaller.  
Smp.: 93°.

Analogt som beskrevet i eksempel 45 ble den følgende forbindelsen med formel A oppnådd:

Eks.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	X	Smp.
46	OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Ac	H	O	87-90°

Analogt som beskrevet i eksempel 45 ble den følgende forbindelsen med formel B oppnådd:

Eks.	W	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	R <sub>9</sub>	Smp.
47	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{---C=} \\ 3 \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	OH	189-193

**Eksempel 48: 5-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-2-aminobenzosyre metylester**  
(prosess e)

87 mg 5-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-2-acetylamino benzosyre metylester ble oppløst i 6 ml metanol, behandlet med 1 ml 4 saltsyre og omrørt i 48 timer ved romtemperatur. Blandingene ble nøytralisert ved tilsetning av 2 N vandig natriumhydroksydoppløsning og ekstrahert med etylacetat. De sammenslåtte organiske lagene ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Rensing med kromatografi på silikagel (heksan/etylacetat = 6/1) ga forbindelsen i tittelen som fargeløse krystaller.  
Smp.: 50 - 55°.

Analogt som beskrevet i eksempel 48 ble følgende forbindelser med formel A fremstilt:

Eks.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	X	Smp.
49	OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	O	53-55°
50	"-	5-OCH <sub>3</sub>	"-	H	H	O	olje
51	"-	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	O	90-93°

5 **Eksempel 52: 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-hydroksey-kinolin (prosess e)**

a) 300 mg 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-hydroksey-3-kinolinkarboksylysyre etylester ble oppløst i 10 ml metanol, behandlet med 6 ml 10% vandig kaliumhydrokseyd-oppløsning og oppvarmet med tilbakeløpskjøling i 2 timer. Blandingen ble helt i 1 N saltsyre og ekstrahert med diklormetan inneholdende 3% etanol. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat og avdamping av oppløsningsmiddel ga en tilsvarende fri karboksylysyre som fargeløse krystaller.  
Smp.: 148 - 151°.

15 b) 150 mg 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-hydroksey-3-kinolinkarboksylysyre ble oppløst i varm difenyleter og oppløsningen ble oppvarmet med tilbakeløpskjøling i 6 timer. Den kalde reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og ekstrahert med 6 N saltsyre. De sure vandige lagene ble kombinert, vasket med etylacetat og så nøytralisert (pH 7) ved anvendelse av vandig ammoniumhydrokseydoppløsning.  
20 Ekstraksjon med etylacetat, tørking over magnesiumsulfat og avdamping gir et råprodukt som ble renset ved kromatografi på silikagel (diklormetan/metanol = 95/5) for å gi forbindelsen i tittelen som gulaktige krystaller.  
Smp.: 141 - 145°.

25 Analogt som beskrevet i eksempel 52 ble den følgende forbindelsen med formel B oppnådd:

Eks.	W	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	R <sub>9</sub>	
53	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	-CH=	OCH <sub>3</sub>	olje

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,36 (d, J=2 Hz, 1H); 7,52 (dd, J=2 + 8,6Hz, 1H); 7,48 (d, J=7,7Hz, 1H); 7,32 (d, J=8,6 Hz, 1H); 6,68-6,78 (m, 3H); 6,26 (d, J=7,7 Hz); 3,80 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 2,90 - 3,04 (m, 4H).

Startmaterialene kan bli fremstilt på den følgende måte:

**A) 5-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etenyl]-2-acetylamino benzosyre metylester**

4,1 mmol n-butyllitium (0,4 ml av 1,6 M oppløsning i heksan) ble tilsatt ved -40° til en oppløsning av 412 mg diisopropylamin i 30 ml tørr tetrahydrofuran. Etter omrøring i 30 minutter ble 672 mg 2,5-dimetoksybenzyl-trifenylfosforniumbromid tilsatt ved denne temperaturen. Suspensjonen ble omrørt i ytterligere 30 minutter, avkjølt til -70° og behandlet med 300 mg 2-acetylamino-5-formyl-benzosyre metylester i 8 ml absolutt tetrahydrofuran. Blandingen ble omrørt i 1 time ved -70° og i 2 timer ved romtemperatur og så hellt i vandig ammoniumkloridoppløsning. Ekstrahering med etylacetat og avdamping gir et råprodukt som ble utsatt for silikagel kromatografi (heksan/etylacetat = 9/1) for å oppnå forbindelsen i tittelen som en blanding av E- og Z-isomerene.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 11,05 (s, 1H E-isomer); 11,00 (s, 1H Z-isomer); 8,72 (d, J=8,8Hz, 1H E-isomer); 8,52 (d, J=8,8 Hz, 1H Z-isomer); 8,16 (d, J=2,2 Hz, 1H E-isomer); 7,95 (d, J=2,2 Hz, 1H Z-isomer); 7,74 (dd, J=2,2+8,8 Hz, 1H E-isomer); 7,42 (d, J=2,2+8,8 Hz, 1H Z-isomer); 7,41 (d, J=16,4 Hz, 1H E-isomer); 7,14 (d, J=2,6 Hz, 1H E-isomer), 7,05 (d, J=16,4Hz, 1H E-isomer); 6,72-6,89 (m); 6,67 (d, J=12,2Hz, 1H Z-isomer); 6,55 (d, J=12,2Hz, 1H Z-isomer); 3,97 (s, 3H E-isomer); 3,87 (s); 3,83 (s, 3H E-isomer); 3,78 (s, 3H Z-isomer); 3,59 (s, 3H Z-isomer); 2,25 (s, 3H E-isomer); 2,22 (s, 3H Z-isomer).

**B) (E)-5-[2-(2,6-dimetoksyfenyl)etenyl]-2-acetylamino benzosyre metylester**

Forbindelsen i tittelen ble oppnådd analogt som beskrevet under A)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 11,07 (s, 1H); 8,68 (d, J=8,8Hz, 1H); 8,13 (d, J=2,2Hz, 1H); 7,76 (dd, J=2,2+8,8 Hz, 1H); 7,54 (d, J=16,6 Hz, 1H); 7,41 (d, J=16,6 Hz, 1H); 7,18 (t, J=8,3 Hz, 1H); 6,60 (d, J=8,3 Hz, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,91 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

**C) (E/Z)-5-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etenyl]-2-acetylamino-benzosyre butylester**

Forbindelsen i tittelen ble oppnådd analogt med det beskrevet under A)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 11,10 (s, 1H E-isomer); 11,06 (s, 1H Z-isomer); 8,70 (d, J=8,8Hz, 1H E-isomer); 8,54 (d, J=8,8 Hz, 1H Z-isomer); 8,12 (d, J=2,2 Hz, 1H E-isomer); 7,96 (d, J=2,2 Hz, 1H Z-isomer); 7,74 (dd, J=2,2+8,8 Hz, 1H E-isomer); 7,42 (d d, J=2,2+8,8 Hz, 1H Z-isomer); 7,41 (d, J=16,4 Hz, 1H E-isomer); 7,14 (d, J=2,6 Hz, 1H E-isomer), 7,05 (d, J=16,4Hz, 1H E-isomer); 6,72-6,89 (m); 6,67 (d, J=12,2Hz, 1H Z-isomer); 6,55 (d, J=12,2Hz, 1H Z-isomer); 4,36 (t, J=6,5Hz, 2H E-isomer); 4,23 (t, J=6,5Hz, 2H Z-isomer); 3,86 (s, 3H E-isomer); 3,82 (s, 3H E-isomer); 3,77 (s, 3H Z-isomer); 3,58 (s, 3H Z-isomer); 2,24 (s, 3H E-isomer); 2,21 (s, 3H Z-isomer); 1,20 - 1,85 (m); 1,02 (t, J=7,3Hz, 3H E-isomer); 0,96 (t, J=7,3Hz, 3H Z-isomer).

**D) 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etynyl]-e-etyl-kinazolin****a) 6-jod-4-etyl-kinazolin**

154 mg natrium ble oppløst i 20 ml tørr metanol og behandlet med 1,2 g 4-klor-6-jod-kinazolin. Blandingen ble oppvarmet med tilbakeløpskjøling i 1 time og så ble oppløsningsmiddelet destillert fra. Resten ble skilt mellom vandig pH 7 buffer-oppløsning og etylacetat. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat og de kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat og avdampet under vakuu. Resten ble oppløst i cykloheksan/etylacetat (1/1) og filtrert over silikagel. Forbindelsene i tittelen ble oppnådd som svakt gulaktige krystaller etter avdamping av oppløsningsmiddelet.

Smp.: 110-113°.

**b) 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etynyl]-4-etyl-kinazolin**

Argon ble ledet gjennom en oppløsning av 200 mg 6-jod-4-metoksy-kinazolin i 12 ml tørr dimetylformamid i 15 minutter. Så ble 40 mg tetrakis(trifenylfosfin)-palladium, 113 mg (2,5-dimetoksyfenyl)acetylen, 11 mg kopper(1)jodid og 220 mg trietylamin ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet til 60° i 2 timer. Oppløsningsmiddelet ble destillert av under vakuu og resten ble skilt mellom vann og etylacetat. Det organiske laget ble separert, tørket og konsentrert under vakuu. Den rene forbindelsen ifølge tittelen ble oppnådd etter kromatografi (silikagel, cykloheksan/etylacetat = 2/1) som fargeløse krystaller.

Smp.: 103 - 105°.

Analogt som beskrevet i D) blir de følgende forbindelsene med formel Iib (E-Q) oppådd:

- E) 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etynyl]kinazolin-4-on, smp.: 180 - 183°.
- F) 6-[2-(2,6-dimetoksyfenyl)etynyl]-4-metoksy-kinazolin, smp.: 140 - 142°.
- G) 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etynyl]-4-etoksy-kinazolin, smp.: 75 - 77°.
- 5 H) 6-[2-(2,6-dimetoksyfenyl)etynyl]kinazolin-4-on, smp.: 219 - 221°.
- I) 6-[2-(2-benzyloksy-5-metoksyfenyl)etynyl]-4-metoksy-kinazolin, smp.: 112 - 114°.
- J) 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etynyl]-4-metyl-kinazolin, smp.: 113 - 116°.
- K) 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etynyl]-4-metoksy-kinazolin, smp.: 103 - 105°.
- 10 L) 6-[2-(2,5-dietylfenyl)etynyl]-4-etyl-kinazolin, smp.: 56°.
- M) 6-[2-(2,6-dimetoksyfenyl)etynyl]-4-etyl-kinazolin, smp.: 155 - 157°.
- N) 5-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etynyl]-2-amino-benzamid.  
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 7,90 (br.s, 1H); 7,75 (d, J=2Hz, 1H); 7,27 (dd, J=2+8,5Hz, 1H);  
 7,15 (br.s, 1H); 6,93 - 7,05 (m, 4H); 6,90 (dd, J=3+8,8 Hz, 1H); 6,71 (d, J=8,5 Hz,  
 15 1H); 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

- O) 6-[2-(2,5-dietoksyfenyl)etynyl]-4-etyl-kinazolin  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,21 (s, 1H); 8,30 (m, 1H); 7,93 - 8,04 (m, 2H); 7,08 (m, 1H); 6,82  
 - 7,1 (m, 2H); 4,13 (qua, J=7 Hz, 2H); 4,02 (qua, J=7 Hz, 2H); 3,32 (qua, J=7,5 Hz,  
 20 2H); 1,50 (t, J=7 Hz, 3H); 1,48 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,41 (t, J=7 Hz, 3H).

- P) 6-[2-(5-benzyloksy-2-metoksyfenyl)etynyl]-4-metoksykinazolin  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,81 (s, 1H); 8,37 (d, J=1,8Hz, 1H); 7,96 (dd, J=1,8+8,6 Hz, 1H);  
 7,89 (d, J=8,6 Hz, 1H); 7,30-7,50 (m, 5H); 7,18 (d, J=3 Hz, 1H); 6,98 (dd, J=3+9 Hz,  
 1H); 6,85 (d, J=9 Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 6,20 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

- 25 Q) 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)]kinazolin  
 Smp.: 100 - 102°.

- R) 4-diacetylamino-6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etynyl]kinazolin

- 30 a) 4-amino-6-jod-kinazolin

500 mg av 4-klor-6-jod-kinazolin ble behandlet med 30 ml vandig ammoniumhydroksydoppløsning oppvarmet med tilbaketøpskjøling i 2 timer. Etter avkjøling ble den utfelte forbindelsen i tittelen filtrert og tørket.

- 35 <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 8,66 (d, J=1,8Hz, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,02 (dd, J=1,8+8,7 Hz, 1H);  
 7,85 (br.s, 2H); 7,45 (d, J=8,7 Hz, 1H).

**b) 4-diacetylamino-6-jod-kinazolin**

En blanding av 340 mg 4-amino-6-jod-kinazolin, 1 ml pyridin og 20 ml eddiksyreanhydrid ble oppvarmet til 80° i 1 time. Den kalde blandingen ble hellet i is/vann, omrørt kraftig og ekstrahert med etylacetat. Den sammenslåtte organiske ekstrakten ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under vakuum. Forbindelsen i tittelen ble oppnådd ved kromatografisk rensing på silikagel (etylacetat/cykloheksan = 2/1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,36 (s, 1H); 8,22 (dd, J=1,9+8,9 Hz, 1H); 8,17 (d, J=1,8 Hz, 1H); 7,90 (d, J=8,9 Hz, 1H); 2,34 (s, 6H).

**c) 4-diacetylamino-6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etynyl]-kinazolin**

Forbindelsen i tittelen ble oppnådd analogt med det beskrevet under C/b.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,33 (s, 1H); 8,09 (dd, J=0,7+8,8 Hz, 1H); 8,04 (dd, J=1,65+8,8 Hz, 1H); 7,95 (dd, J=0,7+1,65 Hz, 1H); 7,06 (d, J=2,9 Hz, 1H); 6,90 (dd, J=2,9+9 Hz, 1H); 6,82 (d, J=9 Hz, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 2,30 (s, 6H).

**S) 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etynyl]-4-metylamino-kinazolin****a) 6-jod-4-metylamino-kinazolin:**

Forbindelsen ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet for syntesen av 4-amino-6-jod-kinazolin.

Smp.: 245°.

**b) 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etynyl]-4-metylamino-kinazolin**

Forbindelsen i tittelen ble oppnådd analogt med den beskrevet under D/b.

**T) 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etynyl]-kinazolin****U) Dietyl{4-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]anilino}metylen-malonat**

En blanding av 820 mg 4-[(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]anilin og 690 mg dietyletoksymetylen-malonat ble oppvarmet til 95° i 2 timer. Ved avkjøling krystalliserte produktet og dette ble benyttet uten ytterligere rensing.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 10,98 (d, J=13,8 Hz, 1H); 8,51 (d, J=13,8 Hz, 1H); 7,14-7,22 (m, 2H); 7,01-7,09 (m, 2H); 6,78 (d, J=8,7 Hz, 1H); 6,70 (dd, J=3+8,7 Hz, 1H); 6,66 (d, J=3 Hz, 1H); 4,31 (qua, J=7,1 Hz, 2H); 4,24 (qua, J=7,1 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 2,86 (s, 4H); 1,38 (t, J=7,1 Hz, 3H); 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3H).

**V) 5-(2,5-dimetoksybenzyloxy)-2-formylaminobenzamid**

En oppløsning på 140 mg 2-formylamino-5-hydroksybenzamid i 15 ml tørr dimetylformamid ble behandlet i rekkefølge med 160 mg kaliumkarbonat og 180 mg 2,5-dimetoksybenzylbromid. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og oppløsningsmiddel ble så destillert av under vakuum. Resten ble skilt mellom vann og etylacetat og det separerte organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat og avdampet under vakuum. Rensing av råproduktet silikagel kolonnekromatografi (etylacetat) ga forbindelsen i tittelen som fargeløse krystaller.  
Smp.: 135 - 138°.

10

**W) 3-(2,6-dimetoksybenzyl)-6-hydroksy-3H-kinazolin-4-on**

76 mg natriumhydrid (80% i mineralolje) ble tilsatt til en suspensjon av 400 mg 6-hydroksy-3H-kinazolin-4-on i 20 ml tørr dimetylformamid. Etter omrøring i 30 minutter ved romtemperatur ble 560 ml 2,6-dimetoksybenzylbromid tilsatt og omrøring ble fortsatt over natten. Oppløsningsmiddelet ble destillert av under vakuum og resten skilt mellom vandig pH 7 bufferoppløsning og etylacetat. Den organiske fasen ble separert, tørket over magnesiumsulfat og avdampet under vakuum. Silikagel-kromatografi ga en liten mengde av det N,O-bis-alkylerte produktet fulgt av den rene forbindelsen i tittelen som fargeløse krystaller.  
Smp.: 243 - 245°.

20

**X) 3-(2,5-dimetoksybenzyl)-6-hydroksy-3H-kinazolin-4-on**

Forbindelsen ble fremstilt analogt med det beskrevet under V).  
Smp.: 203°.

25

**Y) 6-hydroksy-4-metoksykinazolin**

En blanding av 200 mg 6-hydroksy-3H-kinazolin-4-on og 5 ml fosforylchlorid ble opparmet med tilbakeløpskjøling i 2 timer. Overskudd av fosforylchlorid ble destillert av under vakuum og resten tatt opp i en oppløsning av natriummetoksyd (fremstilt fra 80 mg natrium) i tørr metanol. Etter oppvarming med tilbakeløpskjøling i 2 timer ble oppløsningsmiddelet destillert av og resten ble skilt mellom vandig pH 7 bufferoppløsning og etylacetat. Den organiske fasen ble separert, tørket over magnesiumsulfat og avdampet under vakuum. Råproduktet ble direkte benyttet i den neste reaksjonen eller renses ved kromatografi på silikagel.  
<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 10,25 (br.s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,79 (d, J=9 Hz, 1H); 7,45 (dd, J=2,8+9 Hz, 1H); 7,32 (d, J=2,8 Hz, 1H); 4,09 (s, 3H).

35

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har fordelaktige kjemoterapeutiske egenskaper og viser ved lokal, systemisk eller oral applikasjon antiproliferativ/antiinflammatorisk og/eller anticancer aktivitet. Disse aktivitetene kan bli vist i de følgende tester hvor de følgende forkortelser er benyttet:

5	BSA	= bovint serum albumin
	HaCaT	= cellelinjen kjent som "human adult calcium temperature"
	HeLa-O	= tumor cellelinje fra human cervix
	A375	= human melanoma cellelinje
10	A549	= human lungecarcinoma cellelinje
	MDA-MB-231	= human brystcarcinoma cellelinje
	SW-480	= human colon carcinoma cellelinje
	DMEM	= Dulbecco's modified eagle medium
	EGF	= epidermal vekstfaktor
15	FCS	= fetalt kalveserum
	TGF $\alpha$	= transformeringsvekstfaktor $\alpha$
	BSA	= bovint serumalbumin
	MDA-MB-435	= human brystcarcinoma cellelinje
	HT-29	= human colon carcinoma cellelinje.

20

### 1. Inhibering av proliferering i human keratinocyt cellelinje HaCaT:

HaCaT celler, en spontant transformert TGF $\alpha$ - og EGF-reseptor positiv ikke tumorgen human keratinocyt-cellelinje med sterkt konserverte fenotypisk differensieringskarakteristikker av normale keratinocytter (Boukamp et al., J. Cell. Biol. 106: 761-771 [1988]), blir dyrket i DMEM medium tilsatt 2,2 g/l NaHCO<sub>3</sub>, 0,11g/l natriumpyruvat, 15 mM HEPES, 5% føtalt kalveserum (FCS), penicillin (100 (/ml), streptomycin (100  $\mu$ g/ml) og glutamin (for å øke sluttkonsentrasjonen med 4 mM). For proliferasjonsanalysen ble cellene løsnet ved trypsinering, suspendert i ferskt medium og utsådd i 96-brønners mikrotiterplater ved 2000 - 4000 celler/0,2 ml/brønn. Etter 24 timer ble mediet erstattet med ferskt medium inneholdende graderte konsentrasjoner av testforbindelse. Etter 3 - 4 dagers inkubering ble graden av cellulær proliferering målt ved en kolorimetrisk analyse ved anvendelse av sulforhodamin B (Skehan et al., J. Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112 [1990]). Resultatene representerer gjennomsnittlig  $\pm$  standard avvik for tre målinger.

35

I denne testen hemmet forbindelsen ifølge testen celleprolifisering med  $IC_{50}$ -verdier i området fra omkring 0,003  $\mu$ M til omkring 3  $\mu$ M.

## 2. Inhibering av tumorcelle prolifisering:

- 5 Tumorcellelinjer, f.eks. A375, A549, HeLa-O, MDA-MB-231, SW-480, MDA-MB 435 og HT-29, tilgjengelig fra American Type Culture Collection, ble dyrket i medium tilsatt 5 til 10% varmeinaktivert (56°C/30 min.) FCS og antibiotika. Tiden fra 60-90% konfluens ble cellene høstet, trypsinert, suspendert i ferskt vekstmedium og utsådd i 96-brønners cellekulturplater ved konsentrasjoner i området fra 1000 til 5000 celler/brønn.
- 10 Celler ble dyrket i 3 til 4 dager i et endelig volum på 0,2 ml/brønn ved 37°C i en fuktet inkubator ekvibrilert med 5%  $CO_2$  i nærvær av graderte konsentrasjoner av testforbindelser. Graden av cellulær proliferasjon ble målt ved en koloimetrisk analyse ved anvendelse av MTS (Buttke et al. J. Immunol. Meth. 157: 233-240 [1993] for cellevekst i suspensjon eller ved sulforhodamin B for vedheftende celler. I dette
- 15 eksperimentelle systemet hemmet forbindelsen ifølge oppfinnelsen proliferasjonen med  $IC_{50}$  i området mellom 0,01 og 5  $\mu$ M.

- Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er derfor indikert for anvendelse som anti-proliferative/anti-inflammatoriske og anti-cancermidler i behandling av
- 20 proliferative/inflammatoriske forstørrelser av cancer, slik som gir suppresjon av neoplastiske sykdommer, f.eks. inflammatoriske/proliferative hudsykdommer og hudcancer og autoimmune sykdommer, slik som: psoriasis, atopisk dermatitt, kontakt-dermatitt og relatert eksemdermatitt, seboréisk dermatitt, Lichen planus, pemfigus, bulløs pemphigoid, epidermolysis bullosa, urticaria, angioødem, vaskulitides, erytem, kutanøs
- 25 eosinofili, Lupus erythematosus og Alopecia areata.

- For denne anvendelsen vil den benyttede doseringen naturligvis variere, avhengig av f.eks. den bestemte benyttede forbindelsen, administrasjonsmodus og den ønskede behandling. Imidlertid, blir generelt tilfredsstillende resultater oppnådd når forbindelsene
- 30 administreres med en daglig dose i området fra 1 mg/kg til 30 mg/kg kroppsvekt, passende gitt i delte doser 2 til 4 ganger daglig. På de fleste større pattedyr blir den daglige totale dosen på 70 mg til 2000 mg, foretrukket administrert, f.eks. i delte doser opp til 4 ganger pr. dag eller i forsinkede former. Enhetsdoseringsformer omfatter f.eks. fra 1,75 mg til 1000 mg av forbindelsen sammenblandet med minst en fast eller flytende
- 35 farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynner.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres på tilsvarende måte som kjente standarder for anvendelse ved slike indikasjoner. Forbindelsene kan blandes med konvensjonelle kjemoterapeutisk akseptable bærere og fortynnere og eventuelt ytterligere hjelpestoffer og administrert f.eks. oralt i form av tabletter og kapsler.

5

Alternativt kan forbindelsene administreres topisk i slike passende former som salver og kremer, parenteralt eller intravenøst. Konsentrasjonene av det aktive stoffet vil naturligvis avhenge f.eks. av den benyttede forbindelsen, den ønskede behandlingen og naturen til administrasjonsformen. Generelt blir imidlertid tilfredsstillende resultater oppnådd f.eks. for topikale applikasjonsformer ved konsentrasjoner fra 0,05 til 5%, spesielt fra 0,1 til 1 vekt-%.

10

Farmasøytiske preparater omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med minst en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynner er også en del av oppfinnelsen såvel som en fremgangsmåte for fremstilling derav ved blanding sammen med minst en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynner. Oppfinnelsen omfatter også forbindelsen ifølge oppfinnelsen ved anvendelse som farmasøytika, spesielt i forhindring av behandling av inflammatoriske og proliferative hudsykdommer og cancer.

15

Forbindelsene fra eksempel 6, 16 og 17, nemlig 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-etylkinazolin og, henholdsvis, de tilsvarende 4-metoksy- og 4-metylforbindelsene, er de mest foretrukne forbindelsene som antiproliferative/antiinflammatoriske og anti-cancer midler, spesielt forbindelser i eksempel 6. Det har f.eks. blitt bestemt at i test 1 ovenfor har disse 3 forbindelsene en  $IC_{50}$  på omkring 10 nM, i test 2 ovenfor en  $IC_{50}$  mellom 10 og 200 nM.

20

25

P a t e n t k r a v

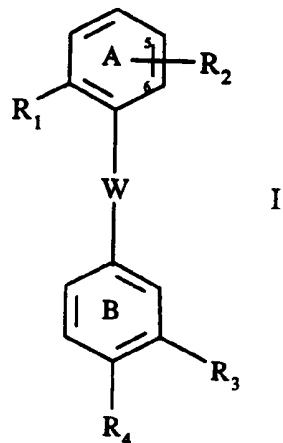
1.

Forbindelse, karakteriseret ved formelen

5

10

15



hvor

$R_1$  er hydroksy, alkyl med 1 eller 2 karbonatomer eller alkoksy med 1 eller 2 karbonatomer;

$R_2$  er hydroksy eller alkoksy med 1 eller 2 karbonatomer og er i 5- eller 6-stillingen, hvorved  $R_1$  og  $R_2$  ikke samtidig er hydroksy;

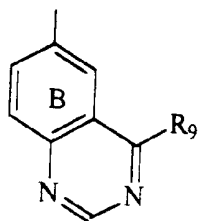
W er  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  eller  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , hvorved nitrogen- eller oxygenatomet er bundet til ring B; og

$R_3$  og  $R_4$  danner sammen med ring B et kondensert ringsystem med formel

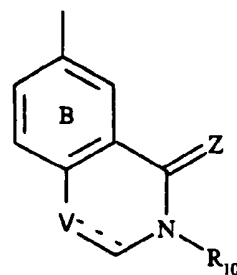
25

30

35



eller



hvor

symbolet  $\text{---}$  er en enkelt- eller en dobbeltbinding;

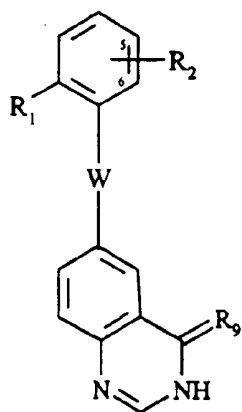
$R_9$  er hydrogen, alkyltio med 1-4 karbonatomer, alkyl med 1-4 karbonatomer, amino, diacetylamino, alkylamino med 1-4 karbonatomer, hydroksy, alkoksy med 1-4 karbonatomer eller merkpto;

$R_{10}$  er hydrogen, metyl, 2,5-dimetoksybenzyl eller 2,6-dimetoksybenzyl;

Z representerer O eller S, og

V representerer NH, dersom symbolet  $\text{---}$  representerer en enkeltbinding, og N, dersom symbolet  $\text{---}$  representerer en dobbeltbinding, med den forutsetning at dersom  $R_9$

representerer hydroksy eller merkpto så eksisterer forbindelsene hovedsakelig i den tautomere formen med formel



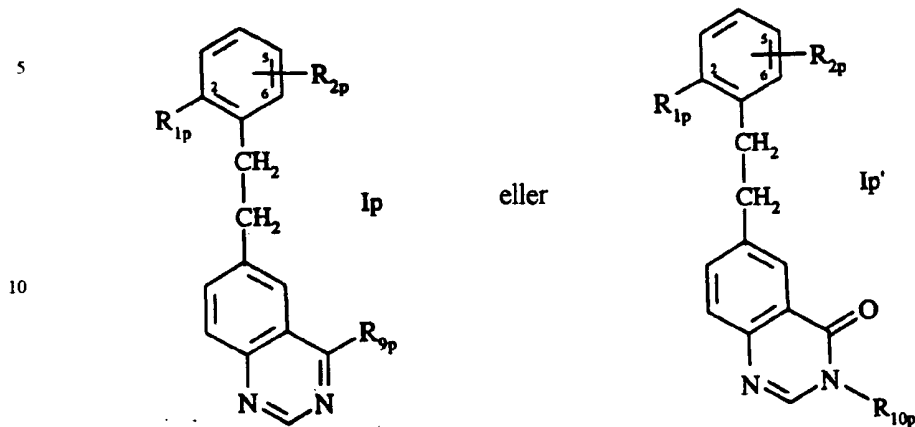
It

hvor  $R_1$  og  $R_2$  er som definert ovenfor og  $R_9$  er oksygen eller svovel,

i fri form eller, når slike former eksisterer, i saltform.

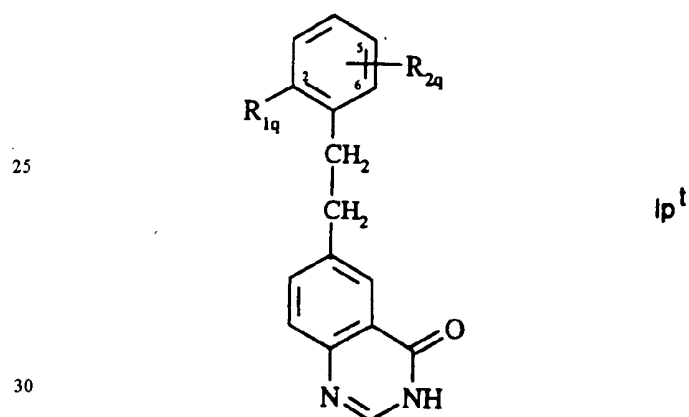
2.

Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved formelen



15 hvor  $R_{1p}$  og  $R_{2p}$  har den betydning som er angitt i krav 1 for henholdsvis  $R_1$  og  $R_2$ ,  $R_9$  representerer hydrogen,  $C_1$ - $C_4$  alkyl, amino, diacetyl amino,  $C_1$ - $C_4$  alkylamino,  $C_1$ - $C_4$  alkoksy eller hydrokso, og  $R_{10p}$  representerer hydrogen eller metyl, med den forutsetning at dersom  $R_{9p}$  representerer hydrokso, så eksisterer forbindelsene hovedsakelig i

20 den tautomere formen med formel:



i fri form, eller når slike former eksisterer, i saltform.

3.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r

6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-etyl-kinazolin, eller

5 6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-etoksy-kinazolin, eller

6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-metyl-kinazolin,

i fri form eller, hvor slike former eksisterer, i saltform.

4.

10 Forbindelse ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r

6-[2-(2,5-dimetoksyfenyl)etyl]-4-etyl-kinazolin,

i fri form eller, når slike former eksisterer, i saltform.

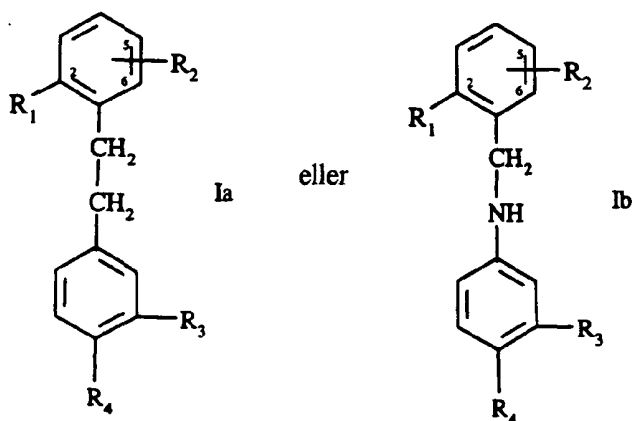
5.

15 Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse med formel I ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n o m f a t t e r

a) for fremstilling av forbindelser med formel Ia og Ib

20

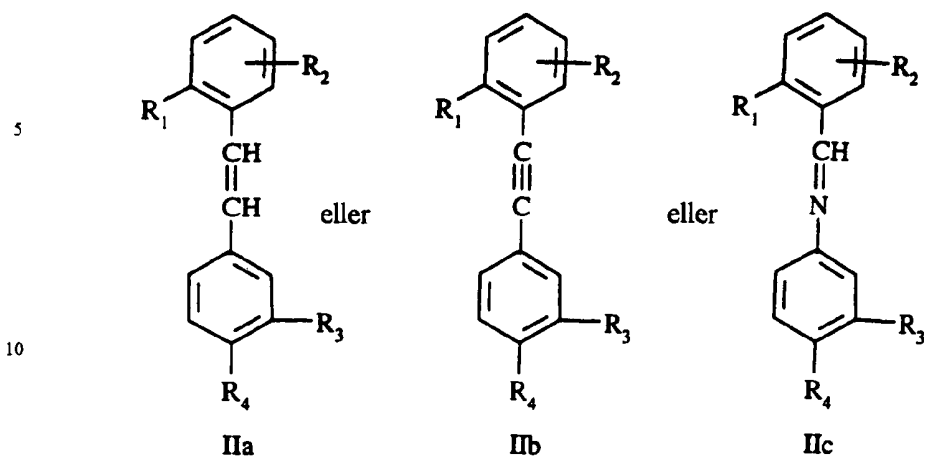


25

30

hvor substituentene er som definert i krav 1, reduksjon av en forbindelse med formel IIa, IIb eller IIc

35

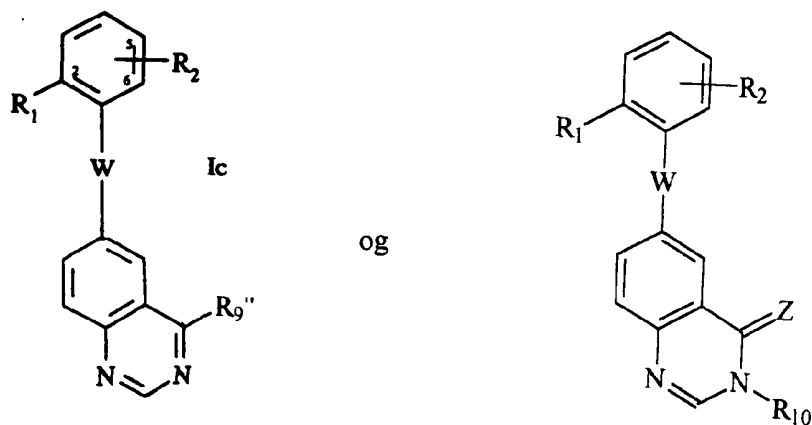


15

hvor substituentene er som definert i krav 1, på konvensjonell måte eller

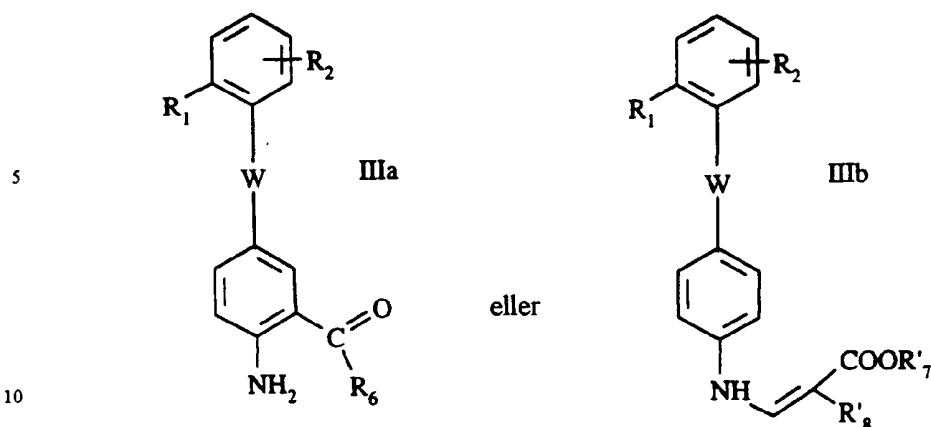
b) for fremstilling av forbindelser med formelen

20



hvor  $R_9''$  er hydrogen, hydroksy eller alkyl og de andre substituentene er som definert i krav 1, ringlukking av heterosykel i det bicykliske ringsystemet med utgangspunkt i monocykliske forløpere med formel

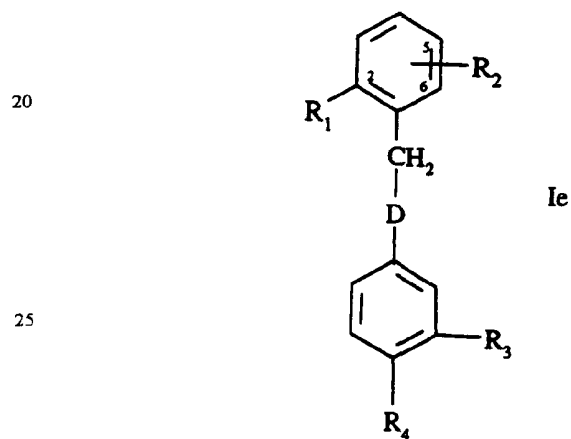
35



15 hvor R'7 står for alkyl og R'8 står for alkoksykarbonyl, cyano eller acyl, og de andre substituentene er som definert i krav 1, ifølge kjente fremgangsmåter for fremstilling av kinoliner og kinazoliner, eller

15

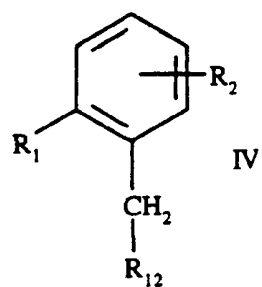
c) for fremstilling av forbindelser med formel



30

hvor substituentene er som definert i krav 1 og D står for O eller NR<sub>5</sub>, omsetning av en forbindelse med formel

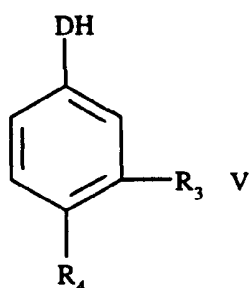
5



10

hvor  $R_{12}$  står for en avspaltbar gruppe, med en forbindelse med formel

15

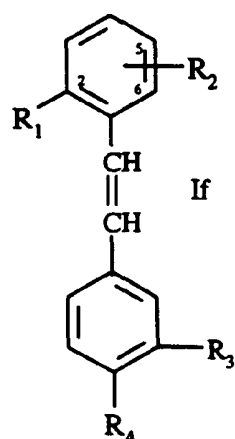


20

hvor substituentene er som definert i krav 1, eller

25

d) for fremstilling av forbindelser med formel

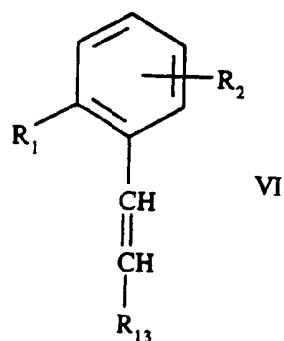


30

35

hvor substituentene er som definert i krav 1, kobling av en forbindelse med formel

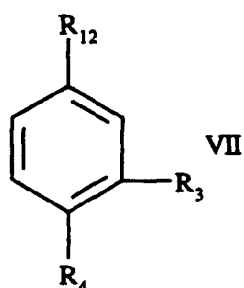
5



10

hvor  $R_{13}$  står for en  $\text{Sn}(\text{alkyl})_3$ -gruppe eller en  $\text{B}(\text{R}_{14})_2$ -gruppe, hvor  $\text{R}_{14}$  står for alkyl, 15 cykloalkyl, alkoksy eller aryloksy eller de to substituentene kan sammen med boratomet danne en cyklisk struktur avledet fra 9-bora-bicyklonan eller katekolboran, og  $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  er som definert i krav 1, med en forbindelse med formel

20



25

hvor  $\text{R}_3$  og  $\text{R}_4$  er som definert i krav 1 og  $\text{R}_{12}$  er som definert ovenfor, eller

e) for fremstilling av forbindelser med formel I, med start fra forskjellige forbindelser med formel I, med omdanning av funksjonell gruppe, slik som ester-, amid- og 30 eterspaltning, acylering og alkylering av hydroksy- eller aminofunksjoner, dekarboksylering eller med kjemisk manipulering av det heterocykliske ringsystemet, slik som reduksjon av eller addisjon til  $-\text{C}=\text{N}$ -bindinger,

hvor i disse reaksjonene funksjonelle grupper kan beskyttes med passende beskyttende 35 grupper som kan fjernes etter reaksjonen på konvensjonell måte, og utvinning av de således fremstilte forbindelser med formel I i fri form, eller hvor slike former eksisterer, i salt form.

6.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det  
omfatter en forbindelse som definert krav 1 - 4 sammen med minst en farmasøytisk  
5 akseptabel bærer eller fortynner.

7.

Forbindelse for bruk som terapeutikum, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at den har formel I som definert i krav 1 - 4.

10

8.

Forbindelse for anvendelse for forebygging eller behandling av inflammatoriske og  
proliferative hudsykdommer eller cancer, k a r a k t e r i s e r t  
v e d den har formel I som definert i krav 1 - 4.

15

9.

Anvendelse av forbindelse I for fremstilling av et farmasøytisk preparat til forebygging  
eller behandling av inflammatoriske og proliferative hudsykdommer eller cancer.

20