

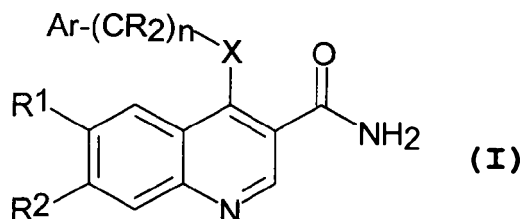
P04 01339

KIVONAT

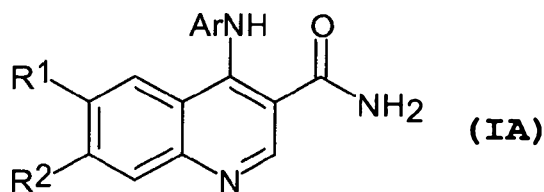
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Új 4-anilino-3-kinolinkarboxamidok, eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek a JAK3 által közvetített betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításában való alkalmazásra, valamint az



általános képletű, JAK3 inhibitor hatású új vegyületek — ahol a képletekben előnyösen, bizonyos megszorításokkal

n értéke 0, vagy 1;

X iminocsoport vagy oxigénatom;

Ar adott esetben szubsztituált fenil-, naftil-, indolil-, indenil-, pirazolil- vagy indazolilcsoport;

R hidrogénatom; és

R¹ és R² hidrogén- vagy halogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkoxi- vagy alkil-amino-csoport —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, előállításukra szolgáló eljárások és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

PK

S. B. G. & K.
 Szabadalmi Ügyvivői Iroda
 H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
 Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

Új 4-anilino-3-kinolinkarboxamidok *eljárás az*
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY
előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát JAK3 (Janus kináz 3) inhibitor hatású új vegyületek, előállításukra szolgáló eljárások és köztitermékek, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

A Janus kináz 3 (JAK3) a protein-kinázok Janus családjának egyik tagja. Bár ennek az enzimcsaládnak a többi tagjait szinte minden szövet expresszálja, a JAK3 expressziója csupán a hematopoetikus sejtekre korlátozódik. Ez összhangban van ennek enzimnek az IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13 és IL-15 receptorokon keresztül történő jelátvitelben betöltött esszenciális szerepével, ami a többláncú citokin-receptorok közös gamma-lánca és a JAK3 között létrejövő nemkovalens kapcsolat által valósul meg. Ezeknek a citokineknek a funkcióját illetően megállapíthatjuk, hogy valamilyen módon mind involváltak a limfociták differenciálódásában és proliferációjában. A X kromoszómához kötött súlyos kombinált immunhiányos állapot (XSCID) néven ismert betegségben szenvedő pácienseket a JAK3 fehérje erősen csökkent szintje vagy a közös gamma-lánc genetikus hibája alapján azonosíthatjuk, ami azt sugallja, hogy az immunszuppresszió a JAK3 enzimen keresztül megvalósuló jelátvitel blokkolásának a következménye. Állatkísérletekben kimutatták, hogy a JAK3 nem csak a B- és T-limfociták érésében tölt be kritikus szerepet, de folyamatos jelenléte is szükséges a T-sejtek funkcionális működéséhez. Az immunaktivitás modulációja ezen az újonnan felismert mechanizmuson keresztül tehát hasznosnak bizonyulhat a T-sejt-proliferációval összefüggésbe hozható betegségek, például a transzplantátum-kilöködés

vagy az autoimmun betegségek kezelésében.

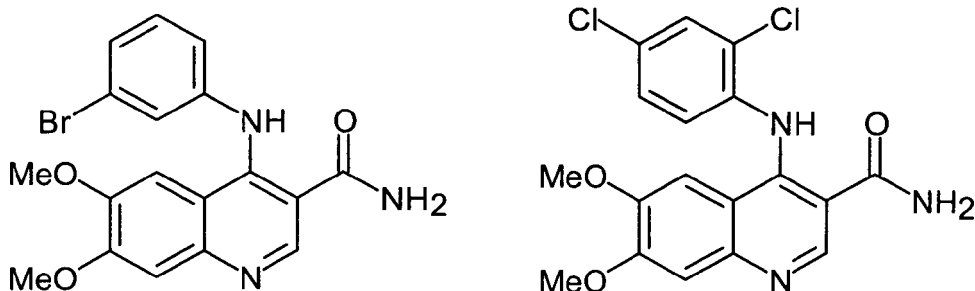
A JAK3 szerepét a hízósejtekben knockout-egerekkel végzett kísérletek kapcsán leírták. Kimutatták, hogy JAK3 deficiens egerekből származó hízósejtekben az IgE/antigén által kiváltott degranuláció és a mediátorok felszabadulása jelentős mértékben csökkent. A JAK3 deficiencia nem befolyásolja in vitro körülmények között a hízósejtek proliferációját, és az is bebizonyosodott, hogy az IgE-receptorok szintje és a mediátorok mennyisége azonos a JAK3^{-/-} és JAK3^{+/+} hízósejtekben. Így azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a JAK3 jelenléte esszenciális követelmény az IgE által provokált komplett sejtválaszban. A rágcsálók immunrendszerét illetően tehát a JAK3 szerepe a hízósejtek aktiválásában tisztázott, azonban eddig semmilyen adatot nem hoztak nyilvánosságra a hízósejtek funkciójáról AR-SCID páciensekben. A JAK3-ra irányuló beavatkozás alapja lehet a hízósejtek által közvetített allergiás reakciók új és hatásos kezelésének.

Napjainkig számos JAK3 inhibitorot írtak le, ezek között találhatók kinazolinok [E.A. Sudbeck et al.: Clinical Cancer Res. **5**, 1569-82 (1999); WO 00/0202 számú nemzetközi szabadalmi irat] és pirrolo[2,3-d]pirimidinek [T.A. Blumenkopf et al.: WO 99/65909 számú szabadalmi irat].

Találmányunk JAK3 inhibitorként hasznosítható 4-anilino-3-kinolinkarboxamidokra vonatkozik. Szerkezetileg rokon vegyületeket kináz inhibitorként korábban például a WO 00/16761 számú szabadalmi iratban írtak le, a WO 98/43960 szabadalmi iratban pedig szubsztituált 3-kinolinkarbonitril-származékokat ismertetnek. Egy most megjelent közleményben [lásd D.H. Boschelli et

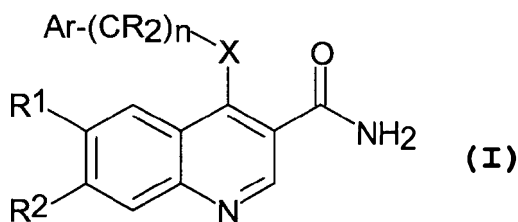
al.: J. Med. Chem. **44**, 822-833 (2001)] arról számolnak be, hogy a találmányunk szerinti vegyületek egyike semmiféle inhibitor hatást nem mutatott az Src protein-tirozin-kinázzal szemben. A szakirodalomból kiragadott fenti példákban a JAK3-ról egyáltalán nem történik említés.

A találmány szerinti vegyületekkel rokon szerkezetű két vegyületet ábrázolnak a



képletek, ezeket és a szintézisüket korábban már leírták [lásd D.H. Boschelli et al.: J. Med. Chem. 44 822-833 (2001); és Wissner et al.: WO 98/43960 számú szabadalmi irat].

A találmány tárgyát képezik tehát az



általános képletű vegyületek — amely képletben

n értéke 0 vagy 1;

X jelentése -NR³- általános képletű csoport vagy oxigénatom;

Ar jelentése fenil-, tetrahidronaftalinil-, indolil-, pirazolil-, dihidroindenil-, 2,3-dihidro-1-oxo-indenil- vagy indazolilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat, és a szubsztituensek halogénatom,

hidroxi-, ciano- vagy 1-8 szénatomos alkoxi-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^8$ vagy $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoport, 1-8 szénatomos alkoxi-(1-8 szénatomos alkil)-csoport, (1-8 szénatomos alkil)- NR^8 -(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil-karbonil)- NR^8 -(1-8 szénatomos alkil)-, $\text{R}^9\text{R}^{10}\text{NCO}$ -(1-8 szénatomos alkil)- vagy $-\text{NR}^8\text{-CO}$ -(1-8 szénatomos alkil) általános képletű csoport, 1-8 szénatomos merkaptó-alkil-csoport, 1-8 szénatomos, egy vagy több hidroxi- vagy cianocsoporttal vagy fluoratómmal szubsztituált alkilcsoport vagy 1-8 szénatomos alkoxics csoport közül kerülhetnek ki;

R jelentése mindentől függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport;

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, nitro-, ciano-, 1-8 szénatomos alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, hidroxi- vagy arilcsoport, vagy az $-\text{Y}(\text{CR}^{11}_2)_p\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{Y}(\text{CR}^{11}_2)_p\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{Y}(\text{CR}^{11}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{Y}(\text{CR}^{11}_2)_p\text{OR}^6$ és $-\text{Y}(\text{CR}^{11}_2)_p\text{R}^6$ általános képletű csoportok valamelyike; vagy R^1 és R^2 összekapcsolódva, együttesen $-\text{OCH}_2\text{O}-$ vagy $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ képletű csoportot jelent;

R^{11} jelentése mindentől függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy hidroxics csoport vagy halogénatom;

p értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

Y jelentése oxigénatom, metilénecs csoport vagy $-\text{NR}^7-$ általános képletű csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport; vagy R^4 és R^5 együttesen a nitro-

génatommal, amelyhez kapcsolódnak, 4–7-tagú telített vagy aromás, adott esetben egy további oxigén- vagy kénatomot vagy $-NR^6-$ általános képletű csoportot tartalmazó heterociklusos gyűrűrendszert képez; vagy R^4 és R^5 egyike hidrogénatomot vagy 1–8 szénatomos alkilcsoportot jelent, és a másik jelentése 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy további oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1–8 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos alkilcsoport;

R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos alkilcsoport; és

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos alkilcsoport —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik a JAK3 által közvetített betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításában való alkalmazásra.

Az alkilcsoport kifejezés, akár egyedül álló, akár más csoport, például egy alkoxics csoport részét képező csoportról van szó, egyaránt jelenthet egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot. Az arilcsoport itt a leírásban fenil- vagy naftilcsoport.

Az R szimbólum jelentésének megfelelő csoportok egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos alkilcsoportok közül kerülhetnek ki, de előnyös a hidrogénatom és a metilcsoport, és R jelentéseként különösen előnyös a hidrogénatom.

X jelenthet $-NR^3-$ általános képletű csoportot vagy oxigénatomot, mindazonáltal X jelentése előnyösen $-NR^3-$ általános kép-

letű csoport, amelyben R^3 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy még előnyösebben iminocsoport.

n értéke lehet 0 vagy 1, azonban előnyösen n értéke 0.

p értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5 lehet, de előnyösen p értéke 1 és 4 közötti szám, vagy még előnyösebben p értéke 2 vagy 3.

Ar jelentése fenil-, tetrahidronaftalinil-, indolil-, pirazolil-, dihidroindenil-, 2,3-dihidro-1-oxo-indenil- vagy indazolilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben a fent leírtaknak megfelelően szubsztituált lehet. A szubsztituensek az Ar szimbólummal jelölt csoporthoz bármely szubsztituálható helyzetben kapcsolódhatnak. A csoport egynél több szubsztituenst is tartalmazhat, és ezek lehetnek azonosak vagy különbözőek. Előnyösen Ar jelentése indolil- vagy fenilcsoport, de különösen előnyösen fenilcsoport.

Különösen előnyösen az Ar szimbólumnak megfelelő csoport szubsztituálatlan csoport, vagy egy vagy több szubsztituenst hordoz, és a szubsztituensek például metil-, etil-, propil-, butil-, merkaptó-metil- vagy hidroxil-metil-csoport, bróm- vagy fluoratom, valamint hidroxil-, karboxil-, karbamoil-, trifluor-metil-, metoxil-metil-, butoxil-metil-, ciano-metil-, (etil-amino)-metil-, amino-metil-, (etil-amino)-2-oxo-etil-, hidroxil-etil-, 2-amino-2-oxo-etil-, metoxil-karbonil-, metoxil- vagy etoxilcsoport közül kerülnek ki. Olyan esetben, amikor Ar fenilcsoportot jelent, egy vagy két szubsztituens jelenléte előnyös. Különösen előnyös szubsztituensek a következők: etil-, propil-, izopropil-, hidroxil-metil-, hidroxil-etil-, merkaptó-metil- és amino-metil-csoport, brómatom és karboxilcsoport. Szubsztituensként legelő-

nyösebb a metil-, az etil- és a hidroximetil-csoport.

Az R^1 és R^2 szimbólumok jelentésének megfelelő csoportok egymástól függetlenül hidrogén- és halogénatom, nitro-, ciano-, 1-8 szénatomos alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi- és hidroxicssoport vagy az $-Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $-Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $-Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $-Y(CH_2)_pOR^6$ és $-Y(CH_2)_pR^6$ általános képletű csoportok közül kerülhetnek ki; vagy R^1 és R^2 összekapcsolódva, együttesen $-OCH_2O-$ vagy $-OCH_2CH_2O-$ képletű csoportot jelenthet. Előnyösen R^1 és R^2 jelentése hidrogén- vagy klóratom, metoxi- vagy etoxicssoport vagy $-O(CH_2)_2NR^4R^5$, $-O(CH_2)_3NR^4R^5$, $-NH(CH_2)_2NR^4R^5$ vagy $-NH(CH_2)_2NR^4R^5$ általános képletű csoport, amelyekben R^4 és R^5 hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent; vagy egyik metilcsoportot jelent, és a másik jelentése piridilcsoport; vagy R^4 és R^5 együttesen morfolin-, 3,5-dimetil-morfolin-, tiomorfolin-, pirrolidin-, adott esetben szubsztituált piperazin-, piperidin-, triazol- vagy imidazolgyűrűt képez; vagy R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül 3-(metoxi-karbonil)-propil-, benzil-oxi-, (1-benzil-piperidin-4-il)-amino-, 2-(dimetil-amino)-etoxi-, karbamoil-metoxi-, 2-(metil-amino)-etoxi-, 3-amino-propoxi-, nitro- vagy cianocsoport; vagy R^1 és R^2 összekapcsolódva, együttesen $-OCH_2O-$ vagy $-OCH_2CH_2O-$ képletű csoportot jelent.

Olyan esetben, amikor R^4 és R^5 együttesen 4-7-tagú telített vagy aromás heterociklusos gyűrűrendszert képez, az ilyen gyűrűkre példaként a következőket adhatjuk meg: morfolin, 3,5-dimetil-morfolin, tiomorfolin, pirrolidin, adott esetben 1-8 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperazin, piperidin, triazol és imidazol.

Ha az R^4 és R^5 szimbólumok közül az egyik jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, a másik pedig 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy további oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent, példaként az ilyen heterociklusos csoportra a tienil-, furil-, pirimidinil-, imidazolil-, piridil- és pirazolilcsoportot nevezhetjük meg.

Különösen előnyösen R^1 jelentése metoxi-, etoxi-, karbamoil-, -metoxi-, 2-metoxi-etoxi-, 3-hidroxi-propoxi- vagy 3-(metoxi-karbonil)-propoxi-csoport; vagy $-O(CH_2)_2NR^4R^5$, $-O(CH_2)_3NR^4R^5$ vagy $-O(CH_2)_4NR^4R^5$, általános képletű csoport, amelyekben R^4 és R^5 egyaránt hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent, vagy együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, piperidin- vagy morfolingyűrűt képez; vagy R^1 jelentése $-NH(CH_2)_3NR^4R^5$ általános képletű csoport, amelyben R^4 és R^5 együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, imidazolgyűrűt képez.

R^2 különösen előnyös jelentése metoxi-, etoxi-, karbamoil-, -metoxi-, 2-metoxi-etoxi-, 3-hidroxi-propoxi- vagy 3-(metoxi-karbonil)-propoxi-csoport; vagy $-O(CH_2)_2NR^4R^5$, $-O(CH_2)_3NR^4R^5$ vagy $-O(CH_2)_4NR^4R^5$, általános képletű csoport, amelyekben R^4 és R^5 egyike metilcsoportot, a másik pedig piridilcsoportot jelent; vagy R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, vagy együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, tiomorfolino-, piperidino-, morfolino-, imidazolil-, triazolil- vagy 2,6-dimetil-morfolino-csoport.

Legelőnyösebbek azok a vegyületek, amelyek képletében R^1 és/vagy R^2 jelentése egyaránt metoxi- vagy etoxics csoport, vagy egyikük metoxics csoportot, a másik pedig etoxics csoportot jelent.

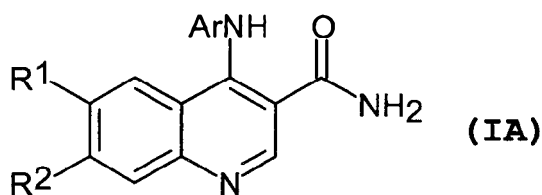
Különösen előnyösek azok a találmány szerinti vegyületek, akár szabad bázisként, akár valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható só formájában, amelyek név szerint mint példák szerepelnek itt a leírásban.

A találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható szolvátokat és sókat képezhetnek. Az (I) általános képletű vegyületek tehát létezhetnek a konvencionális gyógyszerészetileg elfogadható savakkal, például maleinsavval, hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, foszforsavval, ecetsavval, fumársavval, szalicilsavval, citromsavval, tejsavval, mandulasavval, borkósavval, trifluor-ecetsavval és metánszulfonsavval képzett savaddíciós sók formájában.

A találmány tárgya továbbá eljárás JAK3 által közvetített betegségek kezelésére vagy megelőzésére, ami abból áll, hogy egy emlős egyednek egy, az előzőekben meghatározott (I) általános képletű vegyületet adunk be.

A találmány még további tárgyát képezik két vegyület, a 4-(2-bróm-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid és a 4-(2,4-diklór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid kivételével az előzőekben meghatározott (I) általános képletű vegyületek a terápiában való alkalmazásra.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületekről úgy tudjuk, hogy új, még le nem írt vegyületek, így ezek a találmány egy további megvalósításának tekintendők, tehát a találmány tárgyát képezik az



általános képletű vegyületek — amely képletben

Ar jelentése etil-, propil-, hidroximetil- vagy karboxicsoporttal szubsztituált vagy metil- és hidroximetil-csoporttal diszubsztituált fenilcsoport;

R¹ jelentése metoxi-, etoxi-, karbamoil-metoxi- vagy 2-metoxi-etoxi-csoport; vagy $-O(CH_2)_pNR^4R^5$ általános képletű csoport, amelyben p értéke 2 vagy 3, és R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil- vagy propilcsoport; vagy R⁴ és R⁵ együttesen pirrolidin-, imidazol- vagy morfolingyűrűt képez;

R² jelentése metoxi- vagy etoxics csoport; vagy $-O(CH_2)_pNR^4R^5$ általános képletű csoport, amelyben p értéke 2, 3 vagy 4, és R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport; vagy R⁴ és R⁵ egyike metilcsoportot jelent, és a másik jelentése piridil- vagy pirazolilcsoport; vagy R⁴ és R⁵ együttesen piperidin-, hidroxipiperidin-, tiomorfolin-, morfolin-, pirrolidin-, 2,6-dimetil-morfolin-, imidazol- vagy triazolgyűrűt képez;

azzal a megkötéssel, hogy olyan esetben, amikor A jelentése etil- vagy propilcsoporttal szubsztituált vagy metilcsoporttal diszubsztituált fenilcsoport, R¹ és R² közül csak az egyik jelenthet metoxi- vagy etoxics csoportot —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaik.

Előnyösek az (IA) általános képletű új vegyületek közül például a következők:

4-(2-etil-anilino)-7-{2-[N-metil-N-(4-piridil)-amino]-etoxi}-6-metoxi-3-piridinkarboxamid;

4-[3-(hidroximetil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-7-(3-

-tiomorfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoksi-7-(3-piperidino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoksi-7-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-4-(2-etil-anilino)-6-metoksi-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoksi-3-kinolinkarboxamid;

7-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolino]-propoxi}-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoksi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoksi-7-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoksi-7-(4-morfolino-butoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoksi-7-{3-[N-metil-N-(4-piridil)-amino]-propoxi}-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-metoksi-6-[2-(metil-amino)-etoksi]-3-kinolinkarboxamid;

7-{3-[(2S,6S)-2,6-dimetil-morfolino]-propoxi}-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoksi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-[3-(1H-imidazol-1-il)-propoxi]-6-metoksi-3-kinolinkarboxamid;

6-(2-amino-etoksi)-4-(2-etil-anilino)-7-metoksi-3-kinolinkarboxamid;

4-[2-(metil-tio)-anilino]-6-metoksi-7-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

6-metoksi-7-(3-morfolino-propoksi)-4-(2-toluidino)-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoksi-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-
-propoksi]-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-[2-(metil-amino)-etoksi]-6-metoksi-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoksi-7-(2-metoksi-etoksi)-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-(3-hidroxi-propoksi)-6-metoksi-3-
-kinolinkarboxamid;

6-metoksi-7-(2-morfolino-etoksi)-4-(2-toluidino)-3-
-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoksi-6-[2-(1-
-pirrolidinil)-etoksi]-3-kinolinkarboxamid;

3-[(3-karbamoil-6,7-dimetoksi-kinolin-4-il)-amino]-2-metil-
-benzoesav;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoksi-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-[2-(1H-imidazol-1-il)-etoksi]-6-metoksi-
-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoksi-3-
-kinolinkarboxamid;

7-metoksi-6-[(2-morfolino-etil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-[3-(1H-imidazol-1-il)-propoksi]-7-metoksi-
-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-metoksi-6-[2-(1-pirrolidinil)-etoksi]-

-3-kinolinkarboxamid;

7-(3-amino-propoxi)-4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

metil-[4-{[3-karbamoil-6-metoxi-4-(2-toluidino)-kinolin-7-
il]-oxi}-butirát];

4-[3-(amino-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

6-{[3-(1H-imidazol-1-il)-propil]-amino}-7-metoxi-4-(2-
-toluidino)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(2-metoxi-
-etoxi)-3-kinolinkarboxamid;

6-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

4-[3-(ciano-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

4-[3-(2-amino-2-oxo-etil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

6-(3-amino-propoxi)-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(3-morfolino-
-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(2-morfolino-
-etoxi)-3-kinolinkarboxamid;

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

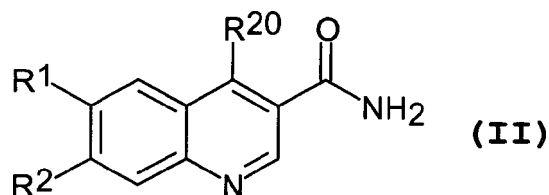
További új (IA) általános képletű vegyületeket az 186-217.
példákban adunk meg.

A találmány vonatkozik a találmány szerinti vegyületek ösz-

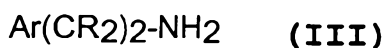
szes lehetséges sztereoizomereire, beleértve azok tiszta formáit, a racemát keverékeket vagy az egyéb keverékeket. Ugyanezt mondhatjuk az (I) és (IA) általános képletű vegyületek tautomer formáiról, amelyek tehát szintén a találmány részét képezik.

Egy további megvalósítását tekintve, a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, ami abból áll, hogy

a) egy

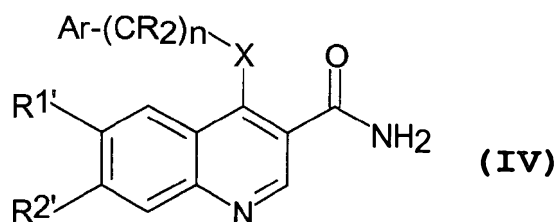


általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott csoportok valamelyike vagy annak védett származéka, és R^{20} jelentése kilépő csoport, egy

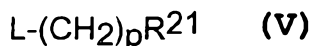


általános képletű vegyülettel — a képletben Ar és R jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott csoport vagy annak védett származéka — reagáltatunk; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek esetében, amelyek képletében az R^1 és/vagy R^2 szimbólum jelentése $-\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{OR}^6$ vagy $-\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{R}^6$ általános képletű csoport, ahol Y oxigénatomot jelent, egy



általános képletű vegyületet, amelynek a képletében $R^{1'}$ és $R^{2'}$ közül az egyik, amelyet $-Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $-Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $-Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $-Y(CH_2)_pOR^6$ vagy $-Y(CH_2)_pR^6$ általános képletű csoporttá akarunk átalakítani hidroxicsoporthoz jelent, és a másik, valamint Ar jelentése azonos az a) pont alatt meghatározottal, egy



általános képletű vegyülettel — a képletben R^{21} jelentése $-NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, $-CO_2R^6$, $-OR^6$ vagy $-R^6$ általános képletű csoport, amelyekben R^4 , R^5 és R^6 az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott csoportokat vagy azok védett származékát jelentik — reagáltatunk;

és adott esetben az a) vagy b) pont alatti műveleteket követően

eltávolítjuk a védőcsoportokat;

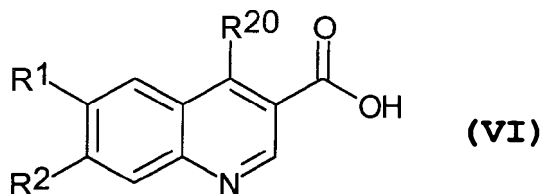
a kapott (I) általános képletű vegyületet átalakítjuk egy másik (I) általános képletű vegyületté;

a kapott vegyületből gyógyszerészetileg elfogadható sőt készítenek.

Az a) pont alatti eljárásnál R^{20} jelentése valamilyen kilépő csoport, például halogénatom, elsősorban klóratom. A reagáltatást általában valamilyen inert oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban, magasabb, például 100 °C körüli hőmérsékleten végezzük.

A b) pont alatti eljárásnál az L szimbólumnak megfelelő kilépő csoport halogénatom, előnyösen klóratom. A reagáltatást célszerűen valamilyen bázis, például cézium-karbonát jelenlétében, inert oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban vagy etanolban végezzük.

A (II) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő



általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R^1 , R^2 és R^{20} a (II) általános képlettel kapcsolatban megadott jelentésűek, valamilyen klórozószerrel, például szulfinil-kloriddal, majd a kapott savkloridot ammóniával reagáltatjuk.

A (VI) általános képletű vegyületeket a szakirodalomban közölt eljárásokkal állíthatjuk elő.

Könnyű belátni, hogy bizonyos funkciós csoportokat szükséges lehet megvédeni, és e célra itt is a szakterület művelői előtt jól ismert védőcsoportokat alkalmazhatjuk. A funkciós csoportok megvédésére és a védőcsoportok eltávolítására szolgáló eljárásokkal kapcsolatban a szakirodalomból juthatunk a szükséges információhoz [lásd például J.W.F. McOmie: "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press (1973); és T.W. Greene and P.G.M. Wuts: "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, Wiley-Interscience (1999)].

A JAK3 által közvetített betegségek közé tartoznak a gyulladásos, az immunológiai és a bronchopulmonális betegségek.

A találmány tárgyát képezik továbbá az **a)** bizonyos betegségek vagy kóros állapotok, így transzplantált szerv kilökődése, lupus, sclerosis multiplex, reumatoid arthritis, pszoriázis, I típusú diabétesz és diabétesz eredetű komplikációk, rák, asztma, orrnyálkahártya-gyulladás, atópiás dermatitis, autoimmun pajzsmi-

rigy-rendellenességek, fekélyes vastagbélgyulladás, Crohn-betegség, Alzheimer-kór, leukémiai és más autoimmun betegségek kezelésére vagy megelőzésére; vagy **b)** emlősökben, az embert is beleértve, protein-tirozin-kinázok vagy a Janus kináz 3 (JAK3) működésének gátlására szolgáló gyógyszerkészítmények, amelyek egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója fenti betegségekben vagy kóros állapotokban hatásos mennyiségét tartalmazzák egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

Előnyösen a találmány szerinti vegyületeket az asztma és reumatoid arthritis kezelésére, valamint a host versus graft reakció és/vagy transzplantátum kilökődésének megakadályozására használják.

A találmány még további tárgyát képezik az **a)** bizonyos betegségek vagy kóros állapotok, így transzplantált szerv kilökődése, lupus, sclerosis multiplex, reumatoid arthritis, pszoriázis, I-es típusú diabétesz és diabétesz eredetű komplikációk, rák, asztma, orrnyálkahártya-gyulladás, atópiás dermatitis, autoimmun pajzsmirigy-rendellenességek, fekélyes vastagbélgyulladás, Crohn-betegség, Alzheimer-kór, leukémiai és más autoimmun betegségek kezelésére vagy megelőzésére; vagy **b)** emlősökben, az embert is beleértve, protein-tirozin-kinázok vagy a Janus kináz 3 (JAK3) működésének gátlására szolgáló gyógyszerkészítmények, amelyek egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója fenti betegségekben vagy kóros állapotokban hatásos mennyiségét tartalmazzák, akár önmagában, akár egy T-sejt immunszuppresszáns vagy gyulladásgátló hatóanyaggal együtt, egy

gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

A találmány tárgya továbbá eljárás protein-tirozin-kinázok vagy a Janus kináz 3 (JAK3) gátlására emlősökben, az embert is beleértve, ami abból áll, hogy az illető emlős egyednek egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója hatásos mennyiségét adjuk be.

A találmány még további tárgyát képezi az (IA) általános képletű vegyületek alkalmazása terápiás szerként.

A vegyületek alkalmazandó dózisait minden esetben a kezelőorvos feladata meghatározni, mivel az függ az aktuális indikációtól, valamint a páciens korától, testtömegétől és nemétől. Tájékoztató adatként azt mondhatjuk, hogy előnyösen a dózis a 0,1 mg/kg és 100 mg/kg közötti tartományba esik.

A vegyületeket alkalmazhatjuk helyileg, amikor is például oldat, szuszpenzió, HFA-aeroszol (HFA = hexafluor-aceton) vagy száraz porkészítmény formájában — például egy Turbuhaler® néven ismert inhalációs készülékkel — közvetlenül a tüdőbe és/vagy a légutakba juttatjuk a hatóanyagot; vagy alkalmazhatjuk szisztémásan, például tablettá, pirulák, kapszulák, szirup, por vagy granulátum formájában beadhatjuk orálisan, steril, parenterális oldat vagy szuszpenzió formájában beadhatjuk parenterálisan, vagy kúp formájában beadhatjuk rektálisan.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk önmagukban vagy gyógyszerészetileg elfogadható hígítókkal, hatásjavító szerrel vagy hordozókkal kombinálva, gyógyszerkészítmények formájában. Különös figyelmet kell fordítanunk arra, hogy előnyösen a gyógyszerkészítmények csak olyan segédanyagokat tartalmazhatnak,

amelyeknek nincsenek káros mellékhatásaik, és nem okoznak például allergiás reakciókat.

Száraz porkészítmények és túlnyomásos HFA-aeroszol formájában a találmány szerinti vegyületeket orálisan vagy nazálisan, inhalálással juttathatjuk a szervezetbe. Az inhaláláshoz a vegyületekből célszerűen finom eloszlású port állítunk elő, az ilyen porkészítményben a szemcsék átmérőjének középértéke általában kisebb, mint $10\ \mu\text{m}$, azonfelül a port valamilyen hajtóelegyen szuszpendálhatjuk fel, amely diszpergens segédanyagokat, így 8-20 szénatomos zsírsavakat, például olajsavat, illetve ezek sóit, epesavsókat, foszfolipideket, alkil-szacharidokat, perfluorozott vagy polietoxilezett szurfaktánsokat vagy más gyógyszerészetiileg elfogadható diszpergálószeret tartalmazhat.

A találmány szerinti vegyületeket száraz porinhalátor segítségével adhatjuk be. Vannak egyetlen dózis és több dózis beadására alkalmas inhalátorok, és az inhalátor lehet a belégzett levegővel működtetett száraz porinhalátor.

Egyik lehetőségként említhetjük, amikor a finomra őrölt vegyületet valamilyen vivőanyaggal, például mono-, di- vagy polyszacharidokkal, cukoralkoholokkal vagy más poliolokkal keverjük össze. Megfelelő vivőanyagok például a cukrok, így a laktóz, glükóz, raffinóz, melezitóz, laktitol, maltitol, trehalóz és szacharóz, valamint a keményítők. A finoman eloszlatott vegyületet azonfelül bevonhatjuk valamilyen másik anyaggal is. A porkeveréket például kemény zselatin kapszulákba tölthetjük, amelyek mindegyike a hatóanyag megfelelő dózisát tartalmazza.

Egy másik lehetőségként foglalkozunk azzal az eljárással,



amikor a finom eloszlású port a feldolgozás során gömböcskékké alakítjuk (szferonizáljuk), amelyek azután az inhaláció folyamán szétesnek. A szferonizált port egy többadagos inhalátor — ilyen például a Turbuhaler® néven ismert készülék — tartályába töltjük, amelynek az adagolószelepe mért mennyiség kibocsátására alkalmas, így a páciens a kívánt dózist lélegzi be. Ezzel a rendszerrel a hatóanyagot vivőanyaggal vagy anélkül juttathatjuk a páciens szervezetébe.

Orális beadáshoz a hatóanyagot hatásjavító adalékokkal vagy valamilyen hordozóval, például laktózzal, szacharózzal, szorbittal, mannittal; keményítőfélékkel, például burgonyakeményítővel, kukoricakeményítővel vagy amilopektinnel; cellulózszármazékokkal; kötőanyagokkal, például zselatinnal vagy poli(vinil-pirrolidon)-nal; és/vagy lubrikánsokkal, például magnézium-sztearáttal, kalcium-sztearáttal, polietilénglikollal, viaszokkal paraffinnal és hasonlókkal keverjük össze, majd a keveréket tablettákká préseljük. Olyan esetben, amikor bevonatos tablettát akarunk előállítani, a drazsémagot a fenti módon állítjuk elő, és ezt követően tömény, adott esetben gumiarábikumot, zselatint, talkumot, titán-dioxidot vagy hasonlókat tartalmazó cukoroldatot használunk a bevonat készítéséhez. Lehetséges olyan megoldás is, hogy a bevonatot valamilyen polimerből készítjük, és ezt könnyen illó szerves oldószerekkel készített oldatként visszük fel a tablettára.

Lágy zselatin kapszula előállításához a hatóanyagot például növényi olajokkal vagy polietilénglikollal keverjük össze. A kemény zselatin kapszula granulátumként tartalmazhatja a hatóanya-



got, granulátumot pedig a tablettával kapcsolatban említett gyógyszerészeti segédanyagok felhasználásával készíthetünk. Folyékony vagy félig szilárd formában szintén kemény zselatin kapszulákba tölthetjük a hatóanyagot.

Az orális beadásra szánt folyékony készítmény gyógyszerformája szirup, szuszpenzió vagy oldat lehet, ezek a hatóanyagon kívül cukrokat, valamint etanolból, vízből, glicerinnél és propilén-glikolból készített elegyeket tartalmazhatnak. Adott esetben színezékeket, ízjavító anyagokat, szacharint és/vagy sűrítőszerként (karboxi-metil)-cellulózt, valamint más, a gyógyszerészeti jól ismert segédanyagokat használhatunk a folyékony készítmények előállításához.

A találmány szerinti vegyületeket más, a korábban említett betegségek kezelésére használható hatóanyagokkal együttesen is alkalmazhatjuk.

Az orvosi terápia kifejezést itt a leírásban olyan értelemben használjuk, hogy az magában foglalja az emberen vagy emlős állatokon in vivo vagy ex vivo körülmények között végrehajtott profilaktikus, diagnosztikai vagy terápiás beavatkozásokat.

Az itt következő részben a találmányt példákkal szemléltetjük.

Általános megjegyzések: A reakciókat, ha az adott helyen eltérő közlés nem szerepel, száraz üvegedényekben, argongáz alatt, szobahőmérsékleten hajtottuk végre. Az oldószereket és reagenseket a kereskedelemben kapható formában használtuk fel. A kromatográfiás tisztításokhoz használt szilikagél: Merck Silica gel 60 (0,040-0,063 mm). A preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás elválasztásokhoz 250 x 20 mm méretű Kromasil KR-100-5-C18

(Akzo Nobel) oszlopot használtunk, az eluens acetonitril-víz elegy, az áramlási sebesség 10 ml/perc. A reakciók előrehaladását egy 4,6 x 150 mm méretű Kromasil C-18 oszlopon (254 nm) végzett nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízissel követtük, ahol 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetnitril-víz eleggyel, 1 ml/perc áramlási sebesség mellett, 5%-tól 100%-ig terjedő gradienst képezve végeztük az eluálást. A bepárlásokhoz rotációs készüléket használtunk, és vákuumban, 40 °C-on vagy az alatti hőmérsékleten történt az oldószerek elpárologatása. A termékeket 40 °C-on, vákuumban szárítottuk.

Az ^1H -NMR spektrumokat egy Varian Inova-400 vagy Unity-500+ készüléken vettük fel. Az oldószerek fő csúcsát belső standardként kezeltük, például kloroform-d (δ_{H} 7,27 ppm), dimetil-szulfoxid- d_6 (δ_{H} 2,50 ppm) vagy metanol- d_4 (δ_{H} 3,31 ppm). A kisfelbontású tömegspektrumok felvételéhez egy atmoszferikus nyomású kémiai ionizációs kamrával (APCI) felszerelt Hewlett Packard 1100 folyadékkromatográf-tömegspektrométer (LC-MS) rendszert alkalmaztunk.

A kromatográfiás tisztításokhoz Merck Silica gel 60 (0,040-0,063 mm) adszorbenst használtunk. A preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás elválasztásokat egy 250 x 20 mm méretű Kromasil KR-100-5-C18 (Akzo Nobel) oszlopon végeztük, az eluens acetonitril és víz elegye, az áramlási sebesség 10 ml/perc. A reakciók előrehaladását nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízissel (4,6 x 150 mm méretű Kromasil C-18 oszlop, 254 nm) követtük, amikor is 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetnitril-víz eleggyel, 1 ml/perc áramlási sebesség mellett, 5%-tól 100%-

ig terjedő gradienst képezve végeztük az eluálást. A bepárlásokhoz rotációs készüléket használtunk, és vákuumban, 40 °C-on vagy az alatti hőmérsékleten történt az oldószerek elpárolgztatása. A termékeket 40 °C-on, vákuumban szárítottuk.

1. példa:

6-(Benzil-oxi)-4-[3-hidroxi-metil]-2-metil-anilino]-7-metoxi- -3-kinolinkarboxamid

a) 1-(Benzil-oxi)-2-metoxi-4-nitro-benzol

Egy 500 ml-es, egynyakú lombikba bekészített 25 g (111 mmol) 4-nitro-gvajakol-kálium-só—víz (1/1) és 3,25 g (10 mmol) cézium-karbonát elegyéhez előbb 200 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidot, majd nitrogéngáz alatt, szobahőmérsékleten, cseppenként 21,4 g (125 mmol) benzil-bromidot adunk. A beadagolást követően a reakcióelegyet 3 óra hosszáig erőteljesen keverjük, utána az oldószert és a benzil-bromid feleslegét vákuumban elpárolgztatjuk. A párlási maradékhoz 200 ml vizet és 100 ml etanolt adunk, és 10-15 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk az elegyet. Lehűtés után a keletkezett sárgás kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk és megszáritjuk, így 29 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 100%.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 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-(Benzil-oxi)-3-metoxi-anilin

26 g (100 mmol) 1-(benzil-oxi)-2-metoxi-4-nitro-benzolt egy 2-literes, egynyakú lombikban feloldunk 500 ml etanolban, és cseppenként, 30 perc alatt beadagolunk 500 ml vizes nátrium-

-ditionit-oldatot. 2 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük az elegyet, azután hozzávetőleg 4 órán át 70-80 °C-on folytatjuk a reagáltatást. Ezt követően a reakcióelegyet nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk, a csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és megszá-
rítjuk. A vizes oldatot etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot vízzel mossuk, nátri-
um-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül szárazra pároljuk. A pár-
lási maradékot a kiszűrt csapadékkal egyesítve 9,3 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 41%.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, 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) Dietil-[2-{[4-(benzil-oxi)-3-metoxi-anilino]-metilén}-malonát]

9,3 g (40 mmol) 4-(benzil-oxi)-3-metoxi-anilin és 9,65 g (45 mmol) dietil-[(etoxi-metilén)-malonát] elegyét 1-1,5 óra hosszá-
ig 120 °C-on reagáltatjuk, miközben a keletkezett etanolt vákuum-
ban elpárologtatjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett
vegyület, a tömege 16 g, a kitermelés 100%.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 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) Etil-[6-(benzil-oxi)-4-klór-7-metoxi-3-kinolinkarboxilát]

16 g (40 mmol) dietil-[2-{[4-(benzil-oxi)-3-metoxi-anilino]-metilén}-malonát], 100 ml toluol és 25 ml foszfor-triklorid-
-oxid elegyét nitrogéngáz atmoszférában 5 óra hosszáig visszafo-
lyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük, azután az oldószert
és a foszfor-triklorid-oxid feleslegét elpárologtatjuk. A párlá-

si maradékhoz vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, vizet és kevés etanolt adunk, és az elegyet néhány percre visszafolyató hűtő alatt forraljuk, utána lehűtjük. A levált csapadékot kiszűrjük, vízzel háromszor mossuk, végül vákuumban, 50 °C-on megszáritjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 12 g, a kitermelés 81%.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 8,97 (1H, s); 7,68 (1H, s); 7,55 (2H, széles 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-(Benzil-oxi)-4-klór-7-metoxi-3-kinolinkarbonsav

11,9 g (32 mmol) etil-[6-(benzil-oxi)-4-klór-7-metoxi-3-kinolinkarboxilát]-ot feloldunk 300 ml 1:1 arányú tetrahidrofurán-metanol elegyben, hozzáadunk 65 ml (130 mmol) 2,0 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, azután a reakcióelegyet 2 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően a szerves oldószert egy rotációs készülékben elpárologtatjuk, a vizes maradékhoz további 200 ml vizet adunk, majd jeges hűtés mellett, erőteljes keverés közben az oldatot sósavval 2 és 3 közötti pH-ra savanyítjuk. A levált csapadékot kiszűrjük, kétszer vízzel, kétszer etanollal égy egyszer dietil-éterrel mossuk, végül vákuumban, 50 °C-on éjszakán át szárítjuk. Az így kapott fehér, szilárd anyag tömege 11,0 g a kitermelés 100%.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 13,66 (1H, széles s); 8,97 (1H, s); 7,68 (1H, s); 7,54 (2H, széles d); 7,52 (1H, s); 7,46-7,34 (3H, m); 5,34 (2H, s); 4,00 (3H, s).

f) 6-(Benzil-oxi)-4-klór-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

11,0 g (32 mmol) 6-(benzil-oxi)-4-klór-7-metoxi-3-kinolin-

karbonsav, 30 ml szulfinil-klorid és 100 ml toluol elegyét nitrogéngáz atmoszférában 2 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, azután lehűtjük. A toluolt és a szulfinil-klorid feleslegét egy rotációs készülékben elpárologtatjuk, a párlási maradékot 250 ml acetonban felfuszpendáljuk, és a szuszpenziót jeges fürdővel hűtjük, miközben 10 °C alatti hőmérsékleten, részletekben beadagolunk 20 ml 25%-os, vizes ammóniaoldatot. A beadagolást követően még 3 órán át folytatjuk a kevertetést, utána egy rotációs készülékben elpárologtatjuk az acetont, és a maradékot 200 ml vízben felfuszpendáljuk. A vizes szuszpenziót 1 óra hosszat keverjük, megsűrjük, a kiszűrt terméket kétszer vízzel, majd kétszer etanollal és dietil-éterrel mossuk, végül éjszakán át 50 °C-on, vákuumban szárítjuk. Az így kapott 10,4 g piszkosfehér színű anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 95%.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 8,65 (1H, s); 8,10 (1H, s); 7,83 (1H, s); 7,59 (1H, s); 7,54 (2H, széles d); 7,50 (1H, s); 7,46-7,34 (3H, m); 5,33 (2H, s); 3,98 (3H, s).

g) 6-(Benzil-oxi)-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

1,72 g (5 mmol) 6-(benzil-oxi)-4-klór-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,82 g (6 mmol) 3-amino-2-metil-benzil-alkohol, 1,2 ml ecetsav és 20 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 2 óra hosszáig 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük, 500 ml jeges vízre öntjük, és a vizes keveréket híg nátrium-hidroxid-oldattal pH 9-re lúgosítjuk. A levált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, levegőn szárítjuk, azután dietil-éterrel mossuk, végül éjszakán át vákuum-

ban, 50 °C-on szárítjuk. Az így kapott 2,15 g fehér, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 97%.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, δ): 10,82 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, s); 7,59 (1H, s); 7,37-7,20 (5H, m); 7,14-7,04 (3H, m); 6,73 (1H, s); 6,65 (1H, d); 5,22 (1H, t); 4,61 (2H, d); 4,50 (2H, s); 3,91 (3H, s); 2,20 (3H, s).

2. példa:

6-Hidroxi-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

2,1 g (4,7 mmol) 6-(benzil-oxi)-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,44 g (10%-os csontszén-palládiumkatalizátor, 50 ml metanol, 40 ml N,N-dimetil-formamid, 40 ml etil-acetát és 0,5 ml ecetsav elegyét légköri nyomáson, 25 °C-on, 24 órán át hidrogénezzük. Ezt követően a reakcióelegyet Celite-rétegen megszűrjük, a szűrőt N,N-dimetil-formamiddal mossuk, azután a szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük, vizes ammóniaoldattal meglúgosítjuk, végül az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot felszuszpendáljuk 10 ml metanolban, a szuszpenziót megszűrjük, a kiszűrt terméket metanollal és dietil-éterrel mossuk, majd a terméket éjszaka át vákuumban, 50 °C-on szárítjuk. Az így kapott 1,1 g sárga, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 66%.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, 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).

3. példa:**4-[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid**

0,071 g (0,20 mmol) 6-hidroxi-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,036 g (0,22 mmol) 4-(3-klór-propil)-morfolin, 0,13 g (0,40 mmol) cézium-karbonát és 2,5 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 2 óra hosszáig 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és vízre öntjük. A vizes keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk, azután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid, metanol és ammónia 200:10:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. A tiszta vagy kissé szennyezett terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, bepároljuk, és a párlási maradékot az eluenssel trituráljuk. Az így kapott 40 mg fehér, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 38%.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, 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, széles s); 4,69 (2H, széles s); 3,95 (3H, s); 3,79 (4H, széles t); 3,54 (2H, széles t); 3,49 (1H, s); 2,46 (4H, m); 2,32 (2H, m); 2,30 (3H, s); 1,63 (2H, q).

4. példa:**4-[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(2-metoxi-etoxi)-3-kinolinkarboxamid**

A címben megnevezett vegyületet a 3. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

^1H -NMR-spektrum (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, széles t); 3,40 (2H, széles t); 3,20 (3H, s); 2,26 (3H, s).

5. példa:

4-[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(oktil-oxi)-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet a 3. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

^1H -NMR-spektrum (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, széles t); 2,24 (3H, s); 1,45 (2H, m); 1,33-1,15 (10H, m); 0,87 (3H, t).

6. példa:

4-[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(2-morfolino-etoxi)-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet a 3. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,86 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, széles s); 7,59 (1H, széles 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, széles t); 2,43 (2H, t); 2,30 (4H, m); 2,24 (3H, s).

7. példa:

**4-[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(2-piperidino-
-etoxi)-3-kinolinkarboxamid**

A címben megnevezett vegyületet a 3. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 10,84 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, széles s); 7,57 (1H, széles s); 7,22 (1H, s); 7,17 (1H, d); 7,05 (1H, t); 6,67 (1H, d); 6,65 (1H, s); 5,13 (1H, széles s); 4,54 (2H, s); 3,86 (3H, s); 3,41 (2H, széles t); 2,39 (2H, t); 2,25 (4H, m); 2,23 (3H, s); 1,45 (4H, m); 1,35 (2H, m).

8. példa:

4-[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet a 3. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 10,83 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, széles s); 7,58 (1H, széles s); 7,24 (1H, s); 7,18 (1H, d); 7,06 (1H, t); 6,67 (1H, s); 6,66 (1H, d); 5,16 (1H, széles t); 4,55 (2H, d); 3,88 (3H, s); 3,44 (2H, széles t); 2,51 (2H, m); 2,35 (4H, m); 2,26 (3H, s); 1,65 (4H, m).

9. példa:

6-[2-(Dimetil-amino)-etoxi]-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet a 3. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

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

10. példa:

6-[2-(Dimetil-amino)-2-oxo-etoxi]-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet a 3. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

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

11. példa:

6-(2-Amino-2-oxo-etoxi)-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet a 3. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,71 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,26 (1H, széles s); 7,59 (1H, széles 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).

12. példa:**4-(2-Etil-anilino)-6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid****a) 7-Hidroxi-4-klór-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

1,0 g (2,9 mmol), az 1. példában leírtakkal azonos módon előállított 7-(benzil-oxi)-4-klór-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid, 1,75 ml (14,1 mmol) tioanizol és 15 ml trifluor-ecetsav elegyét 3 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, utána lehűtjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot vízre öntjük, a vizes keveréket vizes ammóniaoldattal meg-lúgosítjuk, majd a levált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és megszárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 0,52 g, a kitermelés 72%.

a) 4-(2-Etil-anilino)-6-metoxi-7-(3-morflino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid

0,056 g (0,22 mmol) 7-hidroxi-4-klór-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid, 32 µl (0,26 mmol) 2-etil-anilin, 10 µl ecetsav és 5 ml etanol elegyét 4 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metanollal eluálva az oszlopot. A terméket feloldjuk 5 ml dimetil-szulfoxidban, az oldathoz 0,018 g (0,11 mmol) 3-morfolino-propil-kloridot és 0,090 g (0,28 mmol) cézium-karbonátot adunk, azután az elegyet 20 órán át 100 °C-on reagáltatjuk. A reakcióidő leteltével az elegyet lehűtjük, vízre öntjük, és a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk. A nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 9:1 arányú elegyével indítva, majd 1:1 arányú elegyével

fejezve be az oszlop eluálását. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 9 mg, a kitermelés 9%.

^1H -NMR-spektrum (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).

A 13-15. példák címében megnevezett vegyületeket a 12. példában bemutatott eljárást követve állítjuk elő.

13. példa:

4-[2-(Metil-tio)-anilino]-6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 10,76 (1H, s); 8,89 (1H, s); 7,34 (1H, s); 7,32 (1H, d); 7,11 (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).

14. példa:

4-[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (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).

15. példa:

4-[(1H-Indol-4-il)-amino]-6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid



^1H -NMR-spektrum (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).

16. példa:

Metil-[4-{[3-karbamoil-6-metoxi-4-(2-toluidino)-kinolin-7-il]-oxi}-butirát]

0,026 g (0,080 mmol) 7-hidroxi-6-metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid, 2,5 ml dimetil-szulfoxid, 0,017 g (0,12 mmol) kálium-karbonát és 0,011 g (0,080 mmol) metil-(4-klór-butirát) elegyét 2 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd megszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, így megkapjuk a címben megnevezett vegyületet.

^1H -NMR-spektrum (DMSO-d_6 , δ): 10,72 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,25 (1H, széles s); 7,58 (1H, széles s); 7,28 (1H, d); 7,22 (1H, s); 7,10–6,97 (2H, m); 6,68 (1H, d); 6,67 (1H, s); 4,10 (2H, t); 3, Tömegspektrum (APCI): $m/z = 424,1$ (MH+).

17. példa:

4-(2-Etil-anilino)-7-(3-hidroxi-propoxi)-6-metoxi-3-kinolin-karboxamid

0,12 g (0,35 mmol) 4-(2-etil-anilino)-7-hidroxi-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid, 15 ml dimetil-szulfoxid, 0,34 g (1,0 mmol) cézium-karbonát és 1,3-dibróm-propán elegyét 2 óra hosszáig 100 °C-on keverjük, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra öntjük. A

vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk, és a nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, így 0,012 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 9%.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 396,1$ (MH+).

18. példa:

6-Metoxi-7-(2-morfolino-etoxi)-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet a 12. példában bemutatott eljárást követve állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 437,2$ (MH+).

19. példa:

4-(2-Etil-anilino)6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3-kinolinkarboxamid

0,22 g (0,65 mmol) 4-(2-etil-anilino)-7-hidroxi-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid, 15 ml N,N-dimetil-formamid, 0,64 g (1,98 mmol) cézium-karbonát és (2-bróm-etil)-metil-éter elegyét 2 óra hosszáig 100 °C-on keverjük, majd bepároljuk, és a párlási mara-

déket kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 0,045 g, a kitermelés 18%.

^1H -NMR-spektrum (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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 396,1$ (MH+).

20. példa:

4-(2-Etil-anilino)-6-metoxi-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid

a) Etil-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propionát]

5 g (72,4 mmol) 1H-1,2,4-triazolt és 1,66 g (72,4 mmol) fém-nátriumot feloldunk 36 ml etanolban, majd cseppenként beadagolunk 9,9 ml (79,6 mmol) etil-(3-bróm-propionát)-ot. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, másnap megszűrjük, a szűrletet 50 ml térfogatra bepároljuk és desztilláljuk. Az így kapott 3,3 g fehér, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 30%.

^1H -NMR-spektrum (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-il)-propán-1-ol

2,95 g (17,5 mmol) etil-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propionát]ot feloldunk 90 ml dietil-éterben, és az oldathoz 0,66 g (17,5 mmol) lítium-[tetrahidrido-aluminát]-ot adunk. A reakcióelegyet 60 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, utána 10 ml 50%-os metanol-víz eleggyel megbontjuk, majd szűrjük. A szűrőt 100 ml metanollal és kétszer 100 ml forró vízzel mossuk, a szűrletet

bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív nagynyomású-folyadék-kromatográfiás eljárással tisztítjuk.

^1H -NMR-spektrum (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-Klór-propil)-1H-1,2,4-triazol

0,160 g (1,3 mmol) 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propán-1-ol és 3 ml szulfinil-klorid elegyét 2 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd bepároljuk, így megkapjuk a címben megnevezett vegyületet.

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 146,1$ (MH+).

d) 4-(2-Etil-anilino)-6-metoxi-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet a 17. példában bemutatott eljárást követve állítjuk elő.

^1H -NMR-spektrum (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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 447,5$ (MH+).

21. példa:

4-(2-Etil-anilino)-6-metoxi-7-(4-morfolino-butoxi)-3-kinolinkarboxamid

0,064 g (0,19 mmol) 4-(2-etil-anilino)-7-hidroxi-6-metoxi-3-kinolinkarboxamidot feloldunk 4 ml dimetil-szulfoxidban, és az oldathoz 22 μl (0,19 mmol) 1-bróm-4-klór-butánt és 0,18 g (0,55 mmol) cézium-karbonátot adunk. Az elegyet 3 napon át szobahőmér-

sékleten keverjük, utána vízre öntjük, és a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk. A nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, melynek során az eluálást tiszta etil-acetáttal indítjuk, majd etil-acetát és metanol 1:1 arányú elegyével fejezzük be. A visszamaradó olajat feloldjuk etilén-glikol-dimetil-éterben, 25 μ l (0,29 mmol) morfolint és katalitikus mennyiségű kálium-jodidot adunk az oldathoz, azután a reakcióelegyet 4 napig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűtés után vízre öntjük az elegyet, a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk, és a nyersterméket preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, aminek eredményeképpen 20 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a ki-termelés 22%.

^1H -NMR-spektrum (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).

22. példa:

4-[(3-Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-(3-klór-propoxi)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

0,90 mg (2,54 mmol) 7-hidroxi-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamidot feloldunk 10 ml N,N-dimetil-formamidban, és az oldathoz 0,28 ml (2,79 mmol) 1-bróm-4-klór-butánt és 1,7 g (5,2 mmol) cézium-karbonátot adunk. Az elegyet 3 napon át szobahőmérsékleten keverjük, azután vízre öntjük, a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk, és a

nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, tiszta etil-acetáttal indítva, majd etil-acetát és metanol 5:1 arányú elegyével fejezve be az eluálást. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 550 mg, a kitermelés 50%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,85 (1H, s); 8,83 (1H, s); 8,22 (1H, széles s); 7,30 (1H, széles 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).

23a. és 23b. példa:

7-{3-[(*cisz*)-2,6-Dimetil-morfolino]-propoxi}-4-[3-(hidroximetil-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid és

7-{3-[(*transz*)-2,6-Dimetil-morfolino]-propoxi}-4-[3-(hidroximetil-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

50 mg (0,12 mmol) 4-[(3-hidroximetil)-2-metil-anilino]-7-(3-klór-propoxi)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamidot feloldunk 3 ml etilén-glikol-dimetil-éterben, 25 μl (0,29 mmol) 2,6-dimetil-morfolint és katalitikus mennyiségű kálium-jodidot adunk az oldathoz, azután a reakcióelegyet 4 napig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűtés után az elegyet vízre öntjük, és a nyersterméket preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, aminek eredményeképpen 14 mg (23%) *cisz*-vegyületet és 8 mg (13%) *transz*-vegyületet kapunk.

7-{3-[(*cisz*)-2,6-Dimetil-morfolino]-propoxi}-4-[3-(hidroximetil-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (CD $_3$ OD, 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-[(transz)-2,6-Dimetil-morfolino]-propoxi}-4-[3-(hidroxi-metil-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD, δ, 55 °C-on): 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); 3,35 (3H, s); 3,21 (4H, m); 2,93 (2H, m); 2,34 (2H, m); 2,35 (3H, s); 1,35 (6H, d).

A 24-26. példák címében megnevezett vegyületeket a 23. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő.

24. példa:

4-[(3-Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD, 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).

25. példa:

7-{3-[(2-Etoxi-etil)-amino]-propoxi}-4-[(3-hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD, δ): 8,82 (1H, s); 7,30 (1H, d); 7,25 (1H, s); 7,18 (1H, t); 6,89 (1H, d); 6,82 (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).

26. példa:

4-[(3-Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-7-(3-tiomorfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD, 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); 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).

27. példa:

6-[3-(Dimetil-amino)-propoxi]-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

a) 6-(Benzil-oxi)-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet az 1. példa g) pontja alatt leírtak szerint eljárva állítjuk elő.

Tömegspektrum (APCI): m/z = 428 (MH⁺).

b) 4-(2-Etil-anilino)-6-hidroxi-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet az 2. példában bemutatott eljárást követve állítjuk elő.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 10,52 (1H, s); 9,54 (1H, széles s); 8,86 (1H, s); 8,29 (1H, széles s); 7,62 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 338 (MH⁺).

c) 6-[3-(Dimetil-amino)-propoxi]-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

0,15 g (0,44 mmol) polimerhez kötött trifenil-foszfit és 26

μl (0,22 mmol) 3-(dimetil-amino)-propán-1-olt felszuszpendálunk, illetve feloldunk metilén-diklorid és tetrahidrofurán elegyében, és 30 percig $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on keverjük a szuszpenziót. Ezt követően cseppenként, $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on beadagolunk 70 μl (0,44 mmol) dietil-(azo-dikarboxilát)-ot (DEAD), azután 50 mg (0,15 mmol) 4-(2-etil-anilino)-6-hidroxi-7-metoxi-3-kinolinkarboxamidot felszuszpendálunk tetrahidrofuránban, és ezt a szuszpenziót is az elegyhez adjuk. Éjszakán át keverjük a reakcióelegyet, miközben hagyjuk mintegy $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra melegedni, majd a polimert kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, így fehér kristályok formájában kapjuk a címben megnevezett vegyületet. A termék tömege 15 mg, a kitermelés 24%.

^1H -NMR-spektrum (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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 423$ (MH+).

A 28-33. példák címében megnevezett vegyületeket a 27. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

28. példa:

4-(2-Etil-anilino)-6-[3-(1H-imidazol-1-il)-propoxi]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (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, q); 2,04 (2H, m);

1,27 (3H, t).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 446$ (MH+).

29. példa:

4-(2-Etil-anilino)-7-metoxi-6-[(3-tienil)-metoxi]-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (CD_3OD , δ): 8,80 (1H, s); 7,37 (2H, m); 7,24 (1H, s); 7,16 (1H, 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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 434$ (MH+).

30. példa:

6-[2-(Dimetil-amino)-etoxi]-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (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, széles t); 2,80 (2H, q); 2,57 (2H, t); 2,24 (6H, s); 1,30 (3H, t).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 409$ (MH+).

31. példa:

6-(3-Amino-propoxi)-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolin-karboxamid

A vegyületet a fent leírtak szerint, a BOC-védett amino-alkoholt reagáltatva állítjuk elő. A polimer kiszűrése, és a szűrlet bepárlása után a maradékot feloldjuk metilén-diklorid és trifluor-ecetsav 50:50 arányú elegyében, az oldatot 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert elpárologtatjuk.

A nyersterméket preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk.

^1H -NMR-spektrum (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, széles t); 2,81 (2H, q); 2,71 (2H, t); 1,74 (2H, m); 1,31 (3H, t).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 395$ (MH+).

30. példa:

4-(2-Etil-anilino)-6-[2-(metil-amino)-etoxi]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (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, széles t); 2,79 (2H, q); 2,75 (2H, t); 2,37 (3H, s); 1,29 (3H, t).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 395$ (MH+).

33. példa:

6-(2-Amino-etoxi)-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (CD_3OD , δ): 8,80 (1H, s); 7,36 (1H, széles d); 7,23 (1H, s); 7,14 (2H, m); 6,84 (1H, széles d); 6,78 (1H, s); 3,96 (3H, s); 3,41 (2H, széles t); 2,79 (4H, m); 1,29 (3H, t).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 381$ (MH+).

34. példa:

7-[3-(Dimetil-amino)-propoxi]-4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

a) 7-(Benzil-oxi)-4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet az 1. példában leírtak szerint kapott 7-(benzil-oxi)-4-klór-6-metoxi-3-kinolinkarboxamidból, a 27. példa a) pontjában bemutatott eljárást követve állítjuk elő. A termék barna por, a tömege 4,4 g, a kitermelés 89%.

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

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 428$ (MH+).

b) 4-(2-Etil-anilino)-7-hidroxi-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet a 27. példa b) pontja alatt leírtak szerint eljárva állítjuk elő. A termék sárga olaj, amely néhány órai állás után kristályosodik, a tömege 0,3 g, a kitermelés 90%.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 338$ (MH+).

c) 7-[3-(Dimetil-amino)-propoxi]-4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet a 27. példa c) pontjában leírtak szerint eljárva állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 423$ (MH+).

A 35-37. példák címében megnevezett vegyületeket a 34. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

35. példa:

**4-(2-Etil-anilino)-7-{3-[N-metil-N-(4-piridil)-amino]-
-propoxi}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

^1H -NMR-spektrum (CD_3OD , δ): 8,78 (1H, s); 7,93 (2H, széles m); 7,37 (1H, m); 7,16 (2H, m); 7,13 (1H, s); 6,84 (1H, m); 6,79 (1H, s); 6,67 (2H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 486$ (MH+).

36. példa:

**4-(2-Etil-anilino)-7-{2-[N-metil-N-(4-piridil)-amino]-
-etoxi}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 11,11 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,20 (2H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 472$ (MH+).

37. példa:

**4-(2-Etil-anilino)-7-[2-(metil-amino)-etoxi]-6-metoxi-3-
-kinolinkarboxamid**

^1H -NMR-spektrum (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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 395$ (MH+).

38. példa:

4-(2-Etil-anilino)-6-metoxi-7-[2-(1-piperazinil)-etoxi]-3-kinolinkarboxamid

0,12 g (0,44 mmol) trifenil-foszfint 25 μ l (0,22 mmol) 1-(2-hidroxi-atil)-piperazinnal együtt feloldunk metilén-diklorid és tetrahidrofurán elegyében, és -15 °C-on 15 percig keveredni hagyjuk az oldatot. Ezt követően -15 °C-on, cseppenként beadagolunk 70 μ l (0,44 mmol) dietil-(azo-dikarboxilát)-ot (DEAD), azután 0,50 g (0,15 mmol) 4-(2-etil-anilino)-7-hidroxi-6-metoxi-3-kinolinkarboxamidot felszuszpendálunk tetrahidrofuránban, és a szuszpenziót is az oldathoz adjuk. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, miközben hozzávetőleg 10 °C-ig engedjük melegedni, majd másnap az oldószert elpárologtatjuk, és a párlási maradékot preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az így kapott 34 mg víztiszta olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 24%.

^1H -NMR-spektrum (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); 2,62 (4H, széles s); 1,29 (3H, t).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 450$ (MH+).

A 39-41. példák címében megnevezett vegyületeket a 38. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

39. példa:**4-(2-Etil-anilino)-7-[3-(1H-imidazol-1-il)-propoxi]-6-metoxi-
-3-kinolinkarboxamid**

^1H -NMR-spektrum (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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 446$ (MH+).

40. példa:**4-(2-Etil-anilino)-7-[2-(1H-imidazol-1-il)-etoxi]-6-metoxi-
-3-kinolinkarboxamid**

^1H -NMR-spektrum (CD_3OD , δ): 8,78 (1H, s); 7,75 (1H, s); 7,36 (1H, m); 7,25 (1H, s); 7,17 (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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 432$ (MH+).

41. példa:**7-(3-Amino-propoxi)-4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-3-kinolin-
karboxamid**

A címben megnevezett vegyületet BOC-védett amino-alkoholból kiindulva a fent leírtak szerint szintetizáljuk, majd a polimer kiszűrése és a szűrlet bepárlása után a párlási maradékot feloldjuk metilén-diklorid és trifluor-ecetsav 50:50 arányú elegyében. Az oldatot 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, az oldószert elpárologtatjuk, és a visszamaradó nyersterméket prepara-

tív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk.

^1H -NMR-spektrum (CD_3OD , δ): 8,79 (1H, s); 7,36 (1H, m); 7,20 (1H, 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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 395$ (MH+).

42. példa:

7-Hidroxi-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet a 34. példa b) pontja alatt megadott eljárást követve állítjuk elő.

^1H -NMR-spektrum (CD_3OD , δ): 10,86 (1H, s); 8,81 (1H, s); 8,21 (1H, széles s); 7,54 (1H, széles s); 7,18 (1H, d); 7,12 (1H, s); 7,08 (1H, t); 6,69 (1H, d); 6,65 (1H, s); 5,14 (1H, széles s); 4,56 (2H, s); 3,25 (3H, s); 2,25 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 354$ (MH+).

43. példa:

6-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-propil]-amino}-7-metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid

a) Etil-(6-bróm-4-klór-7-metoxi-3-kinolinkarboxilát)

A címben megnevezett vegyületet lényegében a szakirodalomban [lásd Burke et al.: J. Med. Chem. **36**, 425-432 (1993)] közölt eljárást követve állítjuk elő.

b) Etil-[6-bróm-7-metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxilát]

0,90 g (2,6 mmol) etil-(6-bróm-4-klór-7-metoxi-3-kinolinkarboxilát)-ot 0,30 ml (2,9 mmol) 2-toluidinnel és 1 ml ecetsav-

val együtt feloldunk 50 ml etanolban, az oldatot 4 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük, és vizes ammóniaoldattal semlegesítjük. A levált csapadékot kiszűrjük, így zöld por formájában 870 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 80%.

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

c) 6-{[3-(1H-Imidazol-1-il)-propil]-amino}-7-metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid

0,25 mmol 6-bróm-kinolin, 0,005 mmol [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)], 0,015 mmol 2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftil (BINAP), 0,33 mmol cézium-karbonát és 0,29 mmol 1-(3-amino-propil)-imidazol elegyét nitrogéngáz alatt, 90 °C-on éjszakán át keverjük. Másnap lehűtjük a reakcióelegyet, azután flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, kezdetben tiszta metilén-dikloriddal, majd metilén-diklorid és metanol 10:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 110 mg sárga olaj a címben megnevezett vegyület, amely kevés foszfint tartalmaz szennyezésként. A kitermelés 100%.

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 460$ (MH $^+$).

A fenti etil-észtert metanol és 5 M nátrium-hidroxid-oldat 1:1 arányú elegyében éjszakán át szobahőmérsékleten reagáltatva elhidrolizáljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a vizes maradékot 2 M sósavval megsavanyítjuk, metilén-dikloriddal össze-szerázzuk, azután a vizes fázist elválasztjuk, 5 M nátrium-

-karbonát-oldattal semlegesítjük, és a terméket kloroformmal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot vákuumban bepárolva 25 mg sárga olajat kapunk, a kitermelés 25%.

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 432$ (MH+).

0,025 g (0,06 mmol) fenti nyerstermék karbonsavat és 0,020 g (0,1 mmol) 1,1'-karbonil-diimidazolt (CDI) feloldunk N,N-dimetil-formamidban, az oldatot etanolos szárazjégfürdővel hűtjük, majd ammóniagázzal telítjük, és 45 percig szobahőmérsékleten keveredni hagyjuk. Ezt követően kloroformmal meghígítjuk a reakcióelegyet, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, azután vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk. A trifluor-ecetsav eltávolítása után így 15 mg fehér, szilárd anyagként kapjuk a címben megnevezett vegyületet, a kitermelés 60%.

^1H -NMR-spektrum (CD_3OD , δ): 8,67 (1H, s); 7,56 (1H, s, Im); 7,27 (1H, széles d); 7,13 (1H, s); 7,02 (1H, s, Im); 6,97 (1H, s, Im); 6,95 (2H, m); 6,68 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 431$ (MH+).

A 44-46. példák címében megnevezett vegyületeket a 43. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

44. példa:

7-Metoxi-6-[(2-metoxi-etil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-kinolin-karboxamid

^1H -NMR-spektrum (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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 381$ (MH+).

45. példa:

7-Metoxi-6-[(2-morfolino-etil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,41 (1H, s); 8,74 (1H, s); 8,23 (1H, széles s); 7,56 (1H, széles 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, széles t); 2,71 (2H, q); 2,33 (3H, s); 2,19 (6H, m).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 436$ (MH+).

46. példa:

7-Metoxi-6-[(3-morfolino-propil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid

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

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 450$ (MH+).

47. példa:

6-Metoxi-7-[(2-morfolino-etil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid

a) Etil-(7-bróm-4-klór-6-metoxi-3-kinolinkarboxilát)

A címben megnevezett vegyületet lényegében a szakirodalomban [lásd Burke et al.: J. Med. Chem. **36**, 425-432 (1993)] leírtak szerint eljárva állítjuk elő.

b) Etil-[7-bróm-6-metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxilát]

A címben megnevezett vegyületet a 43. példa b) pontja alatt bemutatott eljárást követve állítjuk elő.

^1H -NMR-spektrum (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-Metoxi-7-[(2-morfolino-etil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet a 43. példa c) pontja alatt bemutatott eljárást követve állítjuk elő.

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

Tömegspektrum (APCI): m/z = 436 (MH+).

A 48-51. példák címében megnevezett vegyületeket a 47. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

48. példa:

6-Metoxi-7-[(2-metoxi-etil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 10,50 (1H, s); 8,73 (1H, s); 7,25 (1H, széles d); 7,04 (2H, m); 6,88 (1H, s); 6,87 (1H, széles d); 6,63 (1H, s); 5,06 (1H, széles t); 3,66 (2H, t); 3,42 (2H, q);

3,39 (3H, s); 3,34 (3H, s); 2,37 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 381$ (MH+).

49. példa:

7-[(3-(1H-Imidazol-1-il)-propil)-amino]-6-metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid

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

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 431$ (MH+).

50. példa:

7-[(1-Benzil-piperidin-4-il)-amino]-6-metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid

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

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 496$ (MH+).

51. példa:

6-Metoxi-7-[(3-morfolino-propil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (CD_3OD , δ): 8,67 (1H, s); 7,31 (1H, széles 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, széles t); 2,32 (3H, s); 1,87 (2H, m).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 450$ (MH+).

52. példa:

4-[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolin-karboxamid

a) *Etil-(4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxilát)*

A címben megnevezett vegyületet lényegében a szakirodalomban [lásd Burke et al.: J. Med. Chem. **36**, 425-432 (1993)] leírtak szerint eljárva állítjuk elő.

b) *4-Klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid*

3,0 g (10,2 mmol) etil-(4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxilát)-ot feloldunk 40 ml metanol és 20 ml 5 M vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyében, az oldatot 100 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 4 óra hosszáig. Lehűtés után a metanolt elpárologtatjuk, a vizes maradékot 2 M sósavval 2 és 3 közötti pH-ra savanyítjuk, majd a levált csapadékot centrifugáljuk és dekantáljuk. A csapadékot még kétszer egymást követően mossuk, megismételve az előbbi műveletet, majd éjszakán át vákuumban szárítjuk. Másnap feloldjuk 50 ml szulfinil-kloridban, az oldatot 3 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, utána lehűtjük, a szulfinil-klorid feleslegét egy rotációs készülékben elpárologtatjuk, és a párlási maradékot acetonban felfuszpendáljuk. A szuszpenziót jégfürdővel hűtjük, és a hőmérsékletet mindvégig 0 °C alatt tartva, beadagolunk 7 ml ammónium-hidroxidot, azután még 30 percig folytatjuk a kevertetést. A szuszpen-



ziót megszűrve a termék a szűrőn marad, ezt vízzel mossuk és le-
vegőn megszárítjuk.

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

**c) 4-[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-
-kinolinkarboxamid**

0,15 g (0,56 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid,
0,1 g (0,73 mmol) 3-amino-2-metil-benzil-alkohol, 0,2 ml ecetsav
és 10 ml etanol elegyét 4 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt
forraljuk, majd lehűtjük, és a pH-ját vizes ammóniaoldattal 9-re
állítjuk. A keletkezett csapadékot kiszűrjük, hideg etanollal
mossuk és vákuumban, 40 °C-on megszárítjuk. Az így kapott termék
a címben megnevezett vegyület, a tömege 0,1 g, a kitermelés 49%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO-d_6 , δ): 10,84 (1H, s); 8,83 (1H, s); 8,25
(1H, s); 7,56 (1H, s); 7,21 (1H, s); 7,17 (1H, d); 7,05 (1H, t);
6,17 (1H, d); 6,15 (1H, s); 5,12 (1H, széles s); 4,52 (2H, s);
3,87 (3H, s); 3,21 (3H, s); 2,23 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 368,2 (MH+).

Az 53-56. példák címében megnevezett vegyületeket az 52.
példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

53. példa:

4-(2-Bróm-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (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); 6,75 (1H, s); 6,72 (1H, s); 4,0 (3H, s); 3,48 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 402,1, 404,1 (MH+).

54. példa:**4-(4-Hidroxi-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolin-karboxamid**

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 10,81 (1H, s); 9,30 (1H, s); 8,79 (1H, d); 8,18 (1H, széles s); 7,45 (1H, széles s); 7,19 (1H, s); 6,75-6,50 (4H, m); 3,84 (3H, s); 3,26 (3H, s); 2,32 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 354,1 (MH+).

55. példa:**6,7-Dimetoxi-4-(2-metoxi-anilino)-3-kinolinkarboxamid**

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 10,41 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,13 (1H, s); 7,57 (1H, széles s); 7,28 (1H, s); 7,09 (1H, dd); 7,03 (1H, dt); 6,83-6,78 (2H, m); 6,65 (1H, széles d); 3,91 (3H, s); 3,83 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 354,1 (MH+).

56. példa:**4-(4-Fluor-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 10,91 (1H, széles s); 8,83 (1H, s); 8,22 (1H, széles s); 7,61 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 356,2 (MH+).

57. példa:**4-[(1-Etil-1H-pirazol-5-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolin-karboxamid**

0,046 g (0,17 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid,

0,030 g (0,27 mmol) 5-amino-1-etil-pirazol, 40 μ l ecetsav és 0,8 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 7,5 órán át 100 °C-on reagáltatjuk, majd az N,N-dimetil-formamidot vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot feloldjuk acetonitril és víz 1:7 arányú, 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmazó elegyében, azután preparatív nagy-nyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az oszlopot 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril-víz eleggyel eluáljuk, és gradienst képezve, az acetonitril arányát 10%-ról 40%-ra növeljük az eluensben. A megfelelő frakciókat bepárolva, a címben megnevezett vegyület trifluor-acetát-sója marad vissza. A sóit felszuszpendáljuk telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban, majd egy előzőleg metanollal és vízzel kondicionált, rövid SPE oszlopra [ISOLUTE™ C18 (EC)] adszorbeáltatjuk. Az oszlopot vízzel addig mossuk, amíg az eluátum pH-ja semleges értéket mutat, azután a terméket metanollal eluáljuk. A metanos oldatot bepárolva, és a párlási maradékot etanolból átkristályosítva 19 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 32%.

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

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 342,1$ (MH $^+$).

58. példa:

4-(3-Karbamoil-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolin-karboxamid

0,046 g (0,17 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,036 g (0,27 mmol) 3-amino-2-metil-benzamid, 40 μ l ecetsav és 0,8 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 18 órán át 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és 20 ml vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket 1 M nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, a levált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, végül megszárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 41 mg, a kitermelés 61%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,76 (1H, s); 8,90 (1H, s); 8,30 (1H, széles s); 7,75 (1H, széles s); 7,64 (1H, széles s); 7,44 (1H, széles 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); 2,36 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 381,1 (MH $^+$).

59. példa:

4-(2,3-Dimetil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

0,046 g (0,17 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 20 μ l (0,22 mmol) 2,3-dimetil-anilin, 40 μ l ecetsav és 0,8 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 3,5 órán át 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és 15 ml vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket 1 M nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, a levált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, végül megszárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 48 mg, a kitermelés 79%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,87 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, széles 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); 2,23 (3H, s).

60. példa:**6,7-Dimetoxi-4-[(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-1-il)-amino]-3-kinolinkarboxamid**

0,090 g (0,34 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,062 g (0,42 mmol) 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalin-amin, 80 μ l ecetsav és 1,6 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 3,5 órán át 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és 20 ml vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket 1 M nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, a levált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és megszárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 62 mg, a kitermelés 48%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,66 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,26 (1H, széles s); 7,59 (1H, széles 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, széles t, $J = 6$ Hz); 2,70 (1H, széles t, $J = 6$ Hz); 1,86-1,77 (1H, m); 1,77-1,69 (1H, m).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 378,1$ (MH $^+$).

61. példa:**4-(4-Karboxi-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

0,046 g (0,17 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,035 g (0,23 mmol) 3-amino-2-metil-benzoesav, 40 μ l ecetsav és 0,8 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 5 órán át 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és néhányszor dietil-éterrel mossuk. Az olajos maradékot feloldjuk vízben, a vizes keveréket előbb 1 M nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, azután ecetsavval gyen-

gén megsavanyítjuk, és éjszakán át 5 °C-on állni hagyjuk az elegyet. Másnap a levált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és megszárítjuk, így 35 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 50%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 12,9 (1H, széles); 10,74 (1H, s); 8,89 (1H, s); 8,28 (1H, széles s); 7,63 (1H, széles 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); 2,50 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 382,1$ (MH+).

62. példa:

4-[(1H-Indol-4-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

0,090 g (0,34 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,039 g (0,23 mmol) 4-amino-indol, 0,020 g (0,23 mmol) nátrium-acetát, 40 μl ecetsav és 0,8 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 4,5 órán át 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és 20 ml vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket 1 M nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, a levált csapadékot centrifugálással elválasztjuk, vízben újból felszuszpendáljuk és ismét centrifugáljuk. Ezt a műveletsort még kétszer megismételjük, végül a szilárd anyagot megszárítjuk így 27 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 43%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 11,20 (1H, s); 11,10 (1H, s); 8,91 (1H, s); 8,27 (1H, széles s); 7,60 (1H, széles s); 7,27 (1H, m); 7,24 (1H, s); 7,17 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,99 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 6,87 (1H, s), 6,50 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 6,21 (1H, m); 3,88 (3H, s); 3,08 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 363,1$ (MH+).

63. példa:**4-(3-Klór-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

0,046 g (0,17 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 25 µl (0,21 mmol) 3-klór-2-metil-anilin, 40 µl ecetsav és 0,8 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 4,5 órán át 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és 15 ml vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket 1 M nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, a levált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, végül megszárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 51 mg, a kitermelés 79%. ¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 10,65 (1H, s); 8,89 (1H, s); 8,29 (1H, széles s); 7,65 (1H, széles 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); 2,40 (3H, s).

64. példa:**4-(2-Karbamoil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

0,046 g (0,17 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,29 µl (0,21 mmol) 2-amino-benzamid, 40 µl ecetsav és 0,8 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 6 órán át 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és bepároljuk. A párlási maradékot feloldjuk acetonitril és víz 1:3 arányú, 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmazó elegyében, és a zavaros oldatot üveggyapoton megszűrjük. A nyersterméket preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, melynek során 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril-víz elegyet használunk eluensként, és gradient képezve, az acetonitril arányát az eluensben 10%-ról 40%-ig növeljük. A megfelelő frakciókat bepárolva, a címben megnevezett

vegyület trifluor-acetát-sója marad vissza. A sót felszuszpendáljuk telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban, majd egy előzőleg metanollal és vízzel kondicionált, rövid SPE oszlopra [ISOLUTE™ C18 (EC)] adszorbeáltatjuk. Az oszlopot vízzel addig mossuk, amíg az eluátum pH-ja semleges értéket mutat, azután a terméket metanollal eluáljuk. A metanolos oldatot bepárolva, és a párlási maradékot etanolból átkristályosítva 26 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 41%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,87 (1H, s); 8,79 (1H, s); 8,07 (1H, széles d, $J = 7,5$ Hz); 7,66 (1H, dd, $J = 7,7$ és $1,2$ Hz); 7,47 (1H, széles d, $J = 5,6$ Hz); 7,34 (1H, s); 7,20 (1H, dt, $J = 7,7$ és $1,2$ 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); 3,50 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 367,0$ (MH $^+$).

65. példa:

4-(3-Hidroxi-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

0,046 g (0,17 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,032 g (0,26 mmol) 3-amino-2-metil-fenol, 40 μl ecetsav és 0,8 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 1,5 óra hosszáig 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és 15 ml vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, és a lassan leváló csapadékot kiszűrjük, azután megszáritjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 34 mg, a kitermelés 55%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,77 (1H, s); 9,49 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, széles s); 7,58 (1H, széles s); 7,24 (1H, s);

6,88 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 6,76 (1H, s); 6,61 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 6,23 (1H, d, $J = 7,9$ Hz); 3,89 (3H, s); 3,30 (3H, s); 2,11 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 354,1$ (MH+).

66. példa:

4-(2-Metil-3-metoxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

0,046 g (0,17 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,036 g (0,26 mmol) 2-metil-3-metoxi-anilin, 40 μ l ecetsav és 0,8 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 2,5 óra hosszáig 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és 15 ml vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, és a ragacsos csapadékot kiszűrjük, azután metanol és víz elegyéből átkristályosítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 45 mg, a kitermelés 70%.

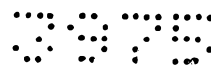
^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,76 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, széles s); 7,60 (1H, széles s); 7,25 (1H, s); 7,05 (1H, t, $J = 8,2$ Hz); 6,77 (1H, d, $J = 8,2$ Hz); 6,72 (1H, s); 6,36 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 3,89 (3H, s); 3,81 (3H, s); 3,29 (3H, s); 2,16 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 368,1$ (MH+).

67. példa:

4-[(1-Metil-1H-indol-4-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

0,028 g (0,10 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,026 g (0,14 mmol) 4-amino-1-metil-indol-hidroklorid, 0,013 g



(0,16 mmol) nátrium-acetát és 0,6 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 8 óra hosszáig 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, és a ragacsos csapadékot kiszűrjük, azután metanol és víz elegyéből átkristályosítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 24 mg, a kitermelés 60%.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 11,07 (1H, s); 8,91 (1H, s); 8,28 (1H, széles s); 7,61 (1H, széles 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); 3,12 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 377,1 (MH⁺).

68. példa:

4-[(2,3-Dihidro-1-oxo-1H-indén-4-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

0,046 g (0,17 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,036 g (0,24 mmol) 4-amino-1-indanon, 40 µl ecetsav és 0,6 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 1 óra és 45 percig 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, és a levált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, végül megszárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 59 mg, a kitermelés 90%.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 10,60 (1H, s); 8,92 (1H, s); 8,30 (1H, széles s); 7,67 (1H, széles s); 7,36 (1H, s); 7,32-7,25

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

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 378,1$ (MH+).

69. példa:

4-[(2,3-Dihidro-1-hidroxi-1H-indén-4-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

0,062 g (16,4 mmol) 4-[(2,3-dihidro-1-oxo-1H-indén-4-il)-amino]-3-kinolinkarboxamidot feloldunk 7 ml metanol, 4 ml tetrahidrofurán és 3 ml víz elegyében, 5 perc alatt háromszor 5 mg telített nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adunk az oldathoz, és 20 perc múlva a reakcióelegyet előbb ecetsavval megsavanyítjuk, azután telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot víz és etil-acetát között megoszlatjuk, a szerves fázist vízzel kétszer mossuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó nyersterméket feloldjuk metanolban, vizet adunk az oldathoz, és ezt követően a címben megnevezett vegyületet, amely lassan kiválik az oldatból, kiszűrjük és megszárítjuk. Az így kapott termék tömege 40 mg, a kitermelés 64%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,68 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,20 (1H, széles s); 7,55 (1H, széles 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, a víz jelével átfedett); 2,72-2,63 (1H, m); 2,50-2,36 (m, az oldószer jelével átfedett); 2,30-2,20 (1H, m); 1,76-1,65 (1H, m).

70. példa:**4-(4-Karboxi-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

0,046 g (0,17 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,036 g (0,24 mmol) 4-amino-2-metil-benzoésav, 40 μ l ecetsav és 0,8 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 12 óra hosszáig 100 °C-on reagáltatjuk, majd hagyjuk lehűlni, és 15 ml vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket előbb telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, utána ecetsavval gyengén megsavanyítjuk. A levált csapadékot kiszűrjük, forró metanolban felfuszpendáljuk, azután a szuszpenziót lehűtjük, a szilárd anyagot kiszűrjük és megszárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 31 mg, a kitermelés 47%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 12,59 (1H, széles s); 10,52 (1H, s); 8,93 (1H, s); 8,34 (1H, széles s); 7,58 (1H, d, $J = 1,4$ Hz); 7,73 (1H, s); 7,60 (1H, dd, $J = 8,4$ és $1,9$ 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); 2,41 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 382,1$ (MH+).

71. példa:**4-[2-Metil-4-(metoxi-karbonil)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

0,046 g (0,35 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,076 g (0,46 mmol) metil-(4-amino-2-metil-benzoát), 100 μ l ecetsav és 0,8 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 9 órán át 100 °C-on reagáltatjuk, majd hagyjuk lehűlni, egyesítjük két hasonló, 92 mg és 46 mg 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid reagáltatá-

sával kapott reakcióeleggyel, és vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, a levált ragacsos csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, azután metanolból átkristályosítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 130 mg, a kitermelés 47%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,49 (1H, s); 8,94 (1H, s); 8,35 (1H, széles s); 7,88 (1H, d, $J = 1,4$ Hz); 7,62 (1H, dd, $J = 8,2$ és $2,0$ 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); 2,43 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 395,9$ (MH+).

72. példa:

4-[4-(Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

0,080 g (0,20 mmol) 4-[2-metil-4-(metoxi-karbonil)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamidot feloldunk 25 ml, 4 $\text{\AA}$ molekulaszita felett szárított tetrahidrofuránban, és az oldathoz 0,15 mg (6,8 mmol) lítium-[tetrahidrido-borát]-ot adunk. Az elegyet 24 órán át keveredni hagyjuk, ekkor további 0,050 g (2,2 mmol) lítium-[tetrahidrido-borát]-ot adunk hozzá, és folytatjuk a kevertetést még 25 óra hosszáig. Ezt követően a reakcióelegyet 20 ml víz és 0,5 ml ecetsav hideg elegyére öntjük, és további 2 ml ecetsav hozzáadása után a vizes keveréket vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot vízben felfuszpendáljuk, a szuszpenziót megsűrjük, és a kiszűrt csapadékot vízzel mossuk, majd vizes metanolból átkristályosítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 32 mg, a kitermelés 43%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 11,54 (1H, s); 8,94 (1H, s); 8,46 (1H, széles s); 7,86 (1H, s); 7,69 (1H, széles s); 7,31 (1H, d, $J = 1,3$ Hz); 7,16 (1H, dd, $J = 8,1$ és $1,4$ 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); 2,23 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 368,1$ (MH+).

73. példa:

6,7-Dimetoxi-4-(2-propil-anilino)-3-kinolinkarboxamid

0,062 g (0,23 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,038 g (0,28 mmol) 2-propil-anilin, 2 ml 2-butanol, 2,0 ml N,N-dimetil-formamid és 8,2 μl ecetsav elegyét éjszakán át 100°C -on reagáltatjuk, majd lehűtjük és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot feloldjuk 3 ml vízben, vizes ammóniaoldatot adunk hozzá, azután a levált szilárd csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, levegőn 30 percig szárítjuk, heptánnal mossuk, végül vákuumban, 50°C -on megszáritjuk. Az így kapott 35 mg sárgásbarna, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 41%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,95 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,28 (1H, széles s); 7,62 (1H, széles s); 7,29 (1H, s); 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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 366,1$ (MH+).

A 74-86. példák címében megnevezett vegyületeket a 73. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

74. példa:

4-(2-Izopropil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 11,07 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,28 (1H, széles s); 7,58 (1H, széles s); 7,40 (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).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 366,1 (MH+).

75. példa:

4-[2-(szek-Butil)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 11,08 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,28 (1H, széles s); 7,59 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 380,2 (MH+).

76. példa:

4-[2-Metil-3-(metoxi-metil)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,82 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, széles s); 7,58 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 382,1 (MH+).

77. példa:

4-[3-[(Izobutoxi-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,83 (1H, s); 8,83 (1H, s); 8,23 (1H, széles s); 7,58 (1H, széles 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).
Tömegspektrum (APCI): m/z = 424,1 (MH+).

78. példa:

4-[3-(Ciano-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolin-karboxamid

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,76 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, széles s); 7,60 (1H, széles 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).
Tömegspektrum (APCI): m/z = 377,1 (MH+).

79. példa:

4-{3-[(Etil-amino)-metil]-2-metil-anilino}-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

A címben megnevezett vegyületet (terc-butil)-[N-(3-amino-2-metil-benzil)-N-etil-karbamát]-ból kiindulva állítjuk elő, és trifluor-ecetsavat használunk a védőcsoport eltávolításához.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , 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, széles 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).
Tömegspektrum (APCI): m/z = 395,1 (MH+).

80. példa:**4-{3-[2-(Etil-amino)-2-oxo-etil]-2-metil-anilino}-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 10,86 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,23 (1H, széles s); 7,94 (1H, m); 7,56 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 423,3 (MH+).

81. példa:**Etil-[2-{3-[(3-Karbamoil-6,7-dimetoxi-kinolin-4-il)-amino]}-2-metil-fenil]-acetát]**

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 10,87 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,26 (1H, széles s); 7,56 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 424,1 (MH+).

82. példa:**4-[3-(2-Amino-2-oxo-etil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 10,83 (1H, s); 8,83 (1H, s); 8,24 (1H, széles s); 7,56 (1H, széles s); 7,38 (1H, széles s); 7,21 (1H, s); 7,08 (2H, m); 6,89 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 395,1 (MH+).

83. példa:**4-[3-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,82 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,23 (1H, széles s); 7,56 (1H, s); 7,22 (1H, s); 7,01 (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).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 382,1 (MH+).

84. példa:**4-[3-{2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-2-oxo-etil}-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,83 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,25 (1H, széles s); 7,95 (1H, m); 7,58 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 439,1 (MH+).

85. példa:**(terc-Butil)-[N-{3-[(3-karbamoil-6,7-dimetoxi-kinolin-4-il)-amino]-2-metil-benzil}-karbamát]**

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,83 (1H, s); 8,84 (1H, s); 8,22 (1H, széles s); 7,55 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 467,2 (MH+).

86. példa:**4-[3-(Amino-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolin-karboxamid**

0,12 mg (0,25 mmol) (terc-butyl)-[N-{3-[(3-karbamoil-6,7-dimetoxi-kinolin-4-il)-amino]-2-metil-benzil}-karbamát]-ot feloldunk 5 ml metilén-dikloridban, és jeges hűtés mellett 3 ml trifluor-ecetsavat adunk az oldathoz. Az elegyet 2 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, utána bepároljuk, és a visszamaradó olajat metilén-diklorid és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megoszlatjuk. A vizes fázist metilén-dikloriddal hatszor extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert elpárologtatjuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metilén-diklorid, metanol és ammónia elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 54 mg fehér por a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 59%.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , δ): 10,83 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,11 (1H, széles s); 7,55 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 353,1$ (MH+).

A 87-179. példák szerinti termékek előállításához a következő kiindulási vegyületeket használjuk:

Etil-(4-klór-7-metoxi-3-kinolinkarboxilát)

A címben megnevezett vegyületet lényegében a szakirodalomban [lásd Burke et al.: J. Med. Chem. **36**, 425-432 (1993)] leírtak szerint állítjuk elő.

4-Klór-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 8,80 (1H, s); 8,19 (1H, s); 8,15 (1H, széles s); 7,90 (1H, széles s); 7,50 (1H, d); 7,46 (1H, dd); 3,96 (3H, s).

Etil-(4-klór-3-kinolinkarboxilát)

A címben megnevezett vegyületet lényegében a szakirodalomban [lásd Burke et al.: J. Med. Chem. **36**, 425-432 (1993)] leírtak szerint állítjuk elő.

4-Klór-3-kinolinkarboxamid

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 8,8 (1H, s); 8,30 (1H, d); 8,19 (1H, széles s); 8,13 (1H, d); 7,96 (1H, széles s); 7,93 (1H, t); 7,83 (1H, t).

Etil-(4,6,7-triklór-3-kinolinkarboxilát)

A címben megnevezett vegyületet lényegében a szakirodalomban [lásd Burke et al.: J. Med. Chem. **36**, 425-432 (1993)] leírtak szerint állítjuk elő.

4,6,7-Triklór-3-kinolinkarboxamid

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 8,94 (1H, s); 8,47 (2H, d); 8,27 (1H, széles s); 8,06 (1H, széles s).

Etil-(4-klór-6-metoxi-3-kinolinkarboxilát)

A címben megnevezett vegyületet lényegében a szakirodalomban [lásd Burke et al.: J. Med. Chem. **36**, 425-432 (1993)] leírtak szerint állítjuk elő.

4-Klór-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 8,70 (1H, s); 8,17 (1H, széles s); 8,04 (1H, d); 7,92 (1H, széles s); 7,56 (1H, dd); 7,52 (1H, d); 3,97 (3H, s).

87. példa:**4-(4-Fluor-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

0,025 mmol 4-fluor-2-metil-anilin, 0,025 mmol 4-klór-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid, 50 µl 20%-os etanolos ecetsavoldat és 250 µl etanol elegyét 4 óra hosszáig visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk.

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 326$ (MH+).

A 88-179. példák címében megnevezett vegyületeket a 87. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

88. példa:**4-(4-Bróm-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 388$ (MH+).

89. példa:**4-(4-Klór-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 342$ (MH+).

90. példa:**4-(2,4-Dimetil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 322$ (MH+).

91. példa:**4-(2-Metil-4-metoxi-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 338$ (MH+).

92. példa:**4-(4-Hidroxi-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 324$ (MH+).**93. példa:****4-(4-Bróm-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 374$ (MH+).**94. példa:****4-(2,4-Dimetoxi-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 354$ (MH+).**95. példa:****6-Metoxi-4-(2-metoxi-anilino)-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 324$ (MH+).**96. példa:****4-(2-Etoxi-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 338$ (MH+).**97. példa:****4-(2-Etil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 322$ (MH+).**98. példa:****6-Metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 308$ (MH+).

99. példa:**4-[2-(Metil-tio)-anilino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 340$ (MH+).**100. példa:****4-(4-Bróm-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 417$ (MH+).**101. példa:****4-(4-Klór-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 372$ (MH+).**102. példa:****4-(2,4-Dimetil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 352$ (MH+).**103. példa:****4-(2-Metil-4-metoxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 368$ (MH+).**104. példa:****4-(2-Bróm-4-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 417$ (MH+).**105. példa:****4-(2-Bróm-4-fluor-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 421$ (MH+).

106. példa:**4-(2,4-Dimetoxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 384$ (MH+).**107. példa:****4-(4-Fluor-2-metil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 326$ (MH+).**108. példa:****4-(4-Bróm-2-metil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 388$ (MH+).**109. példa:****4-(4-Klór-2-metil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 342$ (MH+).**110. példa:****4-(2,4-Dimetil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 322$ (MH+).**111. példa:****4-(2-Metil-4-metoxi-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 338$ (MH+).**112. példa:****4-(4-Hidroxi-2-metil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 324$ (MH+).

113. példa:**4-(2-Bróm-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 374$ (MH+).**114. példa:****4-(2-Bróm-4-metil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 388$ (MH+).**115. példa:****4-(2-Bróm-4-fluor-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 390$ (MH+).**116. példa:****4-(2,4-Dimetoxi-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 354$ (MH+).**117. példa:****6,7-Diklór-4-(2-metil-4-metoxi-anilino)-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 376$ (MH+).**118. példa:****4-(2,4-Dimetoxi-anilino)-6,7-diklór-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 392$ (MH+).**119. példa:****4-(2-Etil-anilino)-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 292$ (MH+).

120. példa:**4-(2-Toluidino)-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 278$ (MH+).

121. példa:**4-[2-(Metil-tio)-anilino]-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 310$ (MH+).

122. példa:**4-(2-Etoxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 368$ (MH+).

123. példa:**4-[2-(Hidroxi-metil)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 354$ (MH+).

124. példa:**4-(2-Etil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 352$ (MH+).

125. példa:**6,7-Dimetoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 338$ (MH+).

126. példa:**4-[2-(Metil-tio)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 370$ (MH+).

127. példa:**4-(2,4-Dibróm-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 481$ (MH+).**128. példa:****7-Metoxi-4-(2-metoxi-anilino)-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 324$ (MH+).**129. példa:****4-(2-Etoxi-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 338$ (MH+).**130. példa:****4-(2-Karbamoil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 337$ (MH+).**131. példa:****4-(2-Etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 322$ (MH+).**132. példa:****7-Metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 308$ (MH+).**133. példa:****4-[2-(Metil-tio)-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 340$ (MH+).

134. példa:**6,7-Diklór-4-(2-metoxi-anilino)-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 361$ (MH+).**135. példa:****4-(2-Etil-anilino)-6,7-diklór-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 361$ (MH+).**136. példa:****6,7-Diklór-4-[2-(metil-tio)-anilino]-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 378$ (MH+).**137. példa:****4-(2,5-Dimetil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 352$ (MH+).**138. példa:****4-(5-Fluor-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 356$ (MH+).**139. példa:****4-(5-Klór-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 372$ (MH+).**140. példa:****4-(3-Fluor-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 356$ (MH+).

141. példa:

4-(4-Hidroxi-2,5-dimetil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 368$ (MH+).

142. példa:

4-(2-Hidroxi-4-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 354$ (MH+).

143. példa:

4-Anilino-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 324$ (MH+).

144. példa:

4-(2-Fluor-4-klór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 375$ (MH+).

145. példa:

4-(2-Fluor-anilino)-6,7-diklór-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 341$ (MH+).

146. példa:

4-(2,6-Difluor-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 359$ (MH+).

147. példa:

4-(3-Bróm-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 401, 403$ (MH+).

148. példa:**4-(3-Fluor-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 341$ (MH+).**149. példa:****6,7-Dimetoxi-4-(4-metoxi-anilino)-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 337$ (MH+).**150. példa:****4-(3-Klór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 357$ (MH+).**151. példa:****4-(2-Klór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 322$ (MH+).**152. példa:****4-[3-(Acetil-amino)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 380$ (MH+).**153. példa:****4-(2,5-Difluor-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 359$ (MH+).**154. példa:****4-[(1H-Indol-5-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 363$ (MH+).

155. példa:**4-[(1H-Indazol-5-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 364$ (MH+).**156. példa:****4-[(1H-Indazol-6-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 364$ (MH+).**157. példa:****4-(2,4-Difluor-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 359$ (MH+).**158. példa:****4-(2-Fluor-4-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 356$ (MH+).**159. példa:****4-(2,4-Diklór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 391, 393$ (MH+).**160. példa:****4-(2,5-Diklór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 391, 393$ (MH+).**161. példa:****4-[2-(2-Hidroxi-etil)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 368$ (MH+).

162. példa:**4-(4-Fluor-3-klór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 375$ (MH+).**163. példa:****4-[3-(Metil-tio)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 370$ (MH+).**164. példa:****4-(5-Metil-2-metoxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 368$ (MH+).**165. példa:****4-[4-(Dimetil-amino)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 367$ (MH+).**166. példa:****4-[4-(Metil-tio)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 370$ (MH+).**167. példa:****4-[4-(2-Hidroxi-etil)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 368$ (MH+).**168. példa:****4-(3-Hidroxi-4-metoxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 370$ (MH+).

169. példa:**4-(2,3-Diklór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 391$ (MH+).**170. példa:****6,7-Dimetoxi-4-(2,3,4-trifluor-anilino)-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 378$ (MH+).**171. példa:****6,7-Dimetoxi-4-(3-toluidino)-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 338$ (MH+).**172. példa:****4-(2-Hidroxi-4-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 354$ (MH+).**173. példa:****4-(2-Fluor-4-hidroxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 358$ (MH+).**174. példa:****4-[2-(Hidroxi-metil)-4-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 368$ (MH+).**175. példa:****4-(4-Fluor-2-klór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 375$ (MH+).

176. példa:**4-(2-Fluor-5-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 356$ (MH+).**177. példa:****4-[(2-Ciano-fenil)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 349$ (MH+).**178. példa:****4-[(2,5-Difluor-fenil)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 360$ (MH+).**179. példa:****4-[(1H-Indol-5-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**Tömegspektrum (APCI): $m/z = 363$ (MH+).**180. példa:****6,7-Diklór-4-(2-metil-anilino)-3-kinolinkarboxamid**

0,050 g etil-[6,7-diklór-4-(2-metil-anilino)-3-kinolinkarboxilát], ammónium-klorid és ammóniával telített metanol elegyét egy nyomásálló edényben 5 napon át melegítjük, majd bepároljuk, és a párlási maradékot etanolból átkristályosítjuk.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,9 (1H, s); 9,0 (1H, s); 8,3 (1H, széles s); 8,1 (1H, s); 7,7 (1H, széles s), 7,6 (1H, s); 7,6 (1H, dd); 7,2 (2H, m); 6,6 (1H, dd); 2,27 (3H, s)

181. példa:**4-[(2,3-Dihidro-1H-indén-5-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid**

0,066 g (0,25 mmol) 4-klór-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid, 0,66 mg (0,50 mmol) 1-amino-indán, 2 ml 2-butanol és 2 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 48 órán át 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot feloldjuk 3 ml vízben, vizes ammónioldatot adunk hozzá, azután a levált szilárd csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, levegőn 30 percig szárítjuk, heptánnal mossuk és ismét szárítjuk. A nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 63 mg fehér, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 70%.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 8,74 (1H, d); 8,63 (1H, s); 8,05 (1H, széles s); 7,55 (1H, s); 7,35 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 364,1 (MH⁺).

A 182. és 183. példa címében megnevezett vegyületet a 181. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő.

182. példa:**6,7-Dimetoxi-4-{[2-(trifluor-metil)-benzil]-amino}-3-kinolinkarboxamid**

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 8,91 (1H, t); 8,59 (1H, s); 7,98 (1H, széles s); 7,75 (2H, m); 7,68 (1H, t); 7,51 (1H, t); 7,34 (1H, széles s), 7,25 (1H, s); 7,21 (1H, s); 4,91 (2H, d); 3,88

(3H, s); 3,51 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 406,1$ (MH+).

183. példa:

4-[(1-Fenil-etil)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 9,40 (1H, d); 8,66 (1H, s); 8,06 (1H, széles 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).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 352,1$ (MH+).

184. példa:

4-[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-3-kinolinkarboxamid

a) Dietil-[2-[(1,3-benzodioxol-5-il)-amino]-metilén]-malonát]

4,1 ml (20,3 mmol) dietil-[2-(etoxi-metilén)-malonát] és 2,77 g (20,2 mmol) 3,4-(metilén-dioxi)-anilin elegyét nitrogén-gáz alatt, 120 °C-on keverjük 2,5 óra hosszáig, majd lehűtjük, és etanolt adunk hozzá. A levált csapadékot kiszűrjük és etanolból átkristályosítjuk, így 3,52 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 56%.

^1H -NMR-spektrum (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, $J = 8,4$ és $2,3$ 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); 1,23 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

b) Etil-[4-klór-6,7-(metilén-dioxi)-3-kinolinkarboxilát]

3,25 g (11,6 mmol) dietil-[2-[(1,3-benzodioxol-5-il)-amino]-metilén]-malonát]-ot feloldunk 60 ml foszfor-triklorid-oxidban, az oldatot 4,5 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, azután lehűtjük, és toluol hozzáadásával kétszer szárazra pároljuk. A párlási maradékot jéghideg, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban felfuszpendáljuk, majd a szilárd csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és megszáritjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 3,01 g, a kitermelés 95%.

^1H -NMR-spektrum (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); 1,36 (3H, t, $J = 7,1$ Hz).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 279,9$ (MH+).

c) 4-Klór-6,7-(metilén-dioxi)-3-kinolinkarbonsav

1,54 g (5,5 mmol) etil-[4-klór-6,7-(metilén-dioxi)-3-kinolinkarboxilát]-ot felfuszpendálunk 25 ml etanol, 5 ml tetrahidrofuran és 25 ml 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyében, és a szuszpenziót szobahőmérsékleten 2 óra hosszáig keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 1 M vizes sósavval semlegesítjük, a szerves oldószereket vákuumban elpárologtatjuk, a vizes maradékot 1 M sósavval 2 és 3 közötti pH-értékre savanyítjuk, azután a levált csapadékot centrifugálással elkülönítjük. A csapadékot vízben újból felfuszpendáljuk, és a szuszpenziót ismét centrifugáljuk, majd ezt a műveletet még kétszer megismételjük, végül a terméket megszáritjuk. Ilyen módon 1,25 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 90%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 13,71 (1H, széles s); 8,93 (1H, s);

7,63 (1H, s); 7,47 (1H, s); 6,32 (2H, s).

d) 3-Klór-6,7-(metilén-dioxi)-3-kinolinkarboxamid

0,68 g (2,7 mmol) 4-klór-6,7-(metilén-dioxi)-3-kinolinkarbonsavat felszuszpendálunk 30 ml szulfinil-kloridban, a szuszpenziót 1 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, azután az elegyet toluol hozzáadásával szárazra pároljuk. A párlási maradékot 25 ml jéghideg acetonban felszuszpendáljuk, és 0 °C-on, részletekben 2 ml jéggel hűtött, telített (28%-os) vizes ammóniaoldatot adunk a szuszpenzióhoz. A szilárd anyagot kiszűrjük, vízzel mossuk és megszárítjuk, így 501 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 74%.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ): 8,63 (1H, s); 8,10 (1H, széles s); 7,84 (1H, s); 7,56 (1H, s); 7,46 (1H, s); 6,30 (2H, s).

e) 4-[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-3-kinolinkarboxamid

106 mg (0,42 mmol) 3-klór-6,7-(metilén-dioxi)-3-kinolinkarboxamid, 72 mg (0,52 mmol) 3-amino-2-metil-benzil-alkohol, 100 µl ecetsav és 2 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 6 óra hosszáig 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük és 20 ml vízzel meghígítjuk. A vizes keveréket etil-acetáttal kétszer összerázzuk, azután a vizes fázist 1 M nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, a levált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és megszárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 113 mg, a kitermelés 75%.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, 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, széles s); 4,56 (2H, s); 2,28 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 352,1 (MH⁺).

185. példa:

**2,3-Dihidro-9-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-
-[1,4]dioxino[2,3-g]kinolin-8-karboxamid**

**a) Etil-(2,3-dihidro-9-klór-[1,4]dioxino[2,3-g]kinolin-8-
-karboxilát)**

4,1 ml (20,3 mmol) dietil-[2-(etoxi-metilén)-malonát] és 2,48 ml (20,2 mmol) 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-amin elegyét nitrogéngáz alatt, 120 °C-on 4 óra hosszáig keverjük, azután vákuumban bepároljuk. A nyerstermékként visszamaradó dietil-[2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-amino]-metilén]-malonát]-ot feloldjuk foszfor-triklorid-oxidban, az oldatot 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd toluolt hozzáadva szárazra pároljuk. A párlási maradékot feloldjuk metilén-dikloridban, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mosuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot metanol és víz elegyéből megkristályosítva 3,5 g nyerstermékhez jutunk, ezt még egyszer metanol-víz elegyből, végül metanolból kristályosítjuk át. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 1,14 g, a kitermelés 19%.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, 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); 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 293,9 (MH⁺).

b) 2,3-Dihidro-9-klór-[1,4]dioxino[1,3-g]kinolin-8-karbonsav

1,1 g (3,7 mmol) etil-(2,3-dihidro-9-klór-[1,4]dioxino[2,3-g]-kinolin-8-karboxilát)-ot feloldunk 20 ml etanol és 5 ml tetra-

hidrofurán elegyében, majd hozzáadunk 20 ml 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A reakcióelegyet 1 óra és 45 percen át szobahőmérsékleten keverjük, utána a szerves oldószereket vákuumban elpárologtatjuk, és a nyersterméket centrifugálással elkülönítjük. A folyadékot dekantáljuk, a csapadékot vízben felszuszpendáljuk, és a szuszpenziót ismét centrifugáljuk. Ezt a műveletsort még kétszer megismételjük, végül a szilárd anyagot megszáritjuk, így 0,65 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 65%.

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

c) 2,3-Dihidro-9-klór-[1,4]dioxino[1,3-g]kinolin-8-karboxamid

0,61 g 2,3-dihidro-9-klór-[1,4]dioxino[1,3-g]kinolin-8-karbonsav és 30 ml szullfinil-klorid elegyét 3 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, utána toluolt hozzáadva szárazra pároljuk. A párlási maradékot 25 ml jéghideg acetonban felszuszpendáljuk, és 0 °C-on, kis részletekben 1,5 ml jéggel hűtött, telített (28%-os), vizes ammóniaoldatot adunk hozzá. Az elegyet 2 percig 0 °C-on keverjük, majd megszűrjük, a kiszűrt szilárd anyagot vízzel mossuk, végül megszáritjuk. Az így kapott 435 mg kissé szennyezett termék a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 71%. A szűrletből állás közben további 91 mg, a címben megnevezett vegyület válik ki, amely ugyancsak elég tiszta ahhoz, hogy minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

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

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 265,0$ (MH+).

**d) 2,3-Dihidro-9-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-
-[1,4]dioxino[2,3-g]kinolin-8-karboxamid**

0,090 g (0,34 mmol) 2,3-dihidro-9-klór-[1,4]dioxino[1,3-g]-kinolin-8-karboxamid, 0,058 g (0,45 mmol) 3-amino-2-metil-benzil-alkohol, 80 μ l ecetsav és 1,6 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 3 óra hosszáig 100 °C-on reagáltatjuk, majd lehűtjük, vízzel meghígítjuk, és a vizes keveréket 1 M nátrium-hidroxid-oldattal meg-lúgosítjuk. Ezt követően metanolt adunk az elegyhez, hogy a ragacsos csapadékot részben feloldjuk, így hűtésre szilárd anyag válik le, ezt szűrőre gyűjtjük, vízzel mossuk és megszárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 98 mg, a kitermelés 75%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 10,78 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,27 (1H, széles s); 7,61 (1H, széles s); 7,26 (1H, s); 7,17 (1H, d, $J = 7,4$ 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); 2,27 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 366,1$ (MH+).

A 186-195. példák címében megnevezett vegyületeket a 3. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

186. példa:

**4-[(2-Etil-fenil)-amino]-7-metoxi-6-[2-(propil-amino)-
-etoxi]-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 423$ (MH+).

187. példa:

**6-[2-(Etil-amino)-etoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-metoxi-
-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 409$ (MH+).

188. példa:

**6-[2-(Izopropil-amino)-etoxi]-4-[(2-metil-3-metoxi-fenil)-
-amino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 439$ (MH+).

189. példa:

**6-[2-(Dimetil-amino)-etoxi]-4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-
-amino}-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid-bisz(trifluor-acetát)**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 667$ (MH+).

190. példa:

**6-[3-(Dietyl-amino)-propoxi]-4-{[3-(hidroxi-metil)-2-metil-
-fenil]-amino}-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 467$ (MH+).

191. példa:

**4-{[2-Etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6-[2-(metil-
-amino)-etoxi]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 425$ (MH+).

192. példa:

**4-[(2-Etil-fenil)-amino]-7-metoxi-6-{3-[(4-piridil)-amino]-
-propoxi}-3-kinolinkarboxamid-bisz(trifluor-acetát)**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 700$ (MH+).

193. példa:

6-{3-[(2-Amino-2-oxo-etil)-amino]-propoxi}-4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 680$ (MH+).

194. példa:

4-[(2-Etil-fenil)-amino]-7-metoxi-6-{3-[(1H-pirazol-3-il)-amino]-propoxi}-3-kinolinkarboxamid-(trifluor-acetát)

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 575$ (MH+).

195. példa:

4-[(2-Etil-fenil)-amino]-7-metoxi-6-{3-[(2-piridil)-amino]-propoxi}-3-kinolinkarboxamid-bisz(trifluor-acetát)

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 700$ (MH+).

196. példa:

Etil-[4-{[4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-3-karbamoil-2-metoxi-kinolin-7-il]-oxi}-butirát]-(trifluor-acetát)

A címben megnevezett vegyületet a 12. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 597$ (MH+).

A 197-218. példák címében megnevezett vegyületeket a 23. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

197. példa:

7-[3-(Dietyl-amino)-propoxi]-6-metoxi-4-[(2-metoxi-fenil)-amino]-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 453$ (MH+).

198. példa:

**7-[3-(Etil-amino)-propoxi]-6-metoxi-4-{[2-(trifluor-metil)-
-fenil]-amino}-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 463$ (MH+).

199. példa:

**7-[3-(Etil-amino)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-
-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 423$ (MH+).

200. példa:

**4-[(2-Etil-fenil)-amino]-7-[3-(izopropil-amino)-propoxi]-6-
-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 437$ (MH+).

201. példa:

**7-[3-(Etil-amino)-propoxi]-4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-
-fenil]-amino}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 453$ (MH+).

202. példa:

**4-{[2-Etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-7-[3-(propil-
-amino)-propoxi]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 467$ (MH+).

203. példa:

**7-[3-(Dimetil-amino)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-
-metoxi-3-kinolinkarboxamid-bisz(trifluor-acetát)**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 651$ (MH+).

204. példa:

**4-[(2-Etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)-
-propoxi]-3-kinolinkarboxamid-bisz(trifluor-acetát)**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 677$ (MH+).

205. példa:

**7-[3-(Dietyl-amino)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-
-metoxi-3-kinolinkarboxamid-bisz(trifluor-acetát)**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 679$ (MH+).

206. példa:

**4-[(2-Etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-
-3-kinolinkarboxamid-bisz(trifluor-acetát)**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 691$ (MH+).

207. példa:

**7-[3-(Dimetil-amino)-propoxi]-4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-
-fenil]-amino}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid-bisz(trifluor-acetát)**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 681$ (MH+).

208. példa:

**7-[3-(Dietyl-amino)-propoxi]-4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-
-fenil]-amino}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid-bisz(trifluor-acetát)**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 709$ (MH+).

209. példa:

**4-[(2-Etil-fenil)-amino]-7-{3-[(2-etoxi-etil)-amino]-
-propoxi}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid**

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 467$ (MH+).

210. példa:

4-[(2-Etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-
-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 463$ (MH+).

211. példa:

4-[(2-Etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-(3-tiomorfolino-propoxi)-
-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 481$ (MH+).

212. példa:

4-[[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-fenil]-amino]-6-metoxi-7-[3-
-(1-pirrolidinil)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 465$ (MH+).

213. példa:

7-[3-(1,1-Dioxido-tiomorfolino)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-
-amino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 513$ (MH+).

214. példa:

4-[[2-Etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino]-6-metoxi-7-[3-(1-
-pirrolidinil)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 479$ (MH+).

215. példa:

4-[[2-Etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino]-6-metoxi-7-(3-
-piperidino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 493$ (MH+).

216. példa:

4-{[3-(Hidroxi-metil)-2-metil-fenil]-amino}-7-[3-(3-hidroxi-piperidino)-propoxi]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 495$ (MH+).

217. példa:

4-{[2-Etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6-metoxi-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 705$ (MH+).

218. példa:

7-[3-(Azepán-1-il)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 477$ (MH+).

A 219-222. példák címében megnevezett vegyületeket a 23. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő.

219. példa:

4-{[2-(Metil-tio)-fenil]-amino}-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 484$ (MH+).

220. példa:

4-[(2-Metil-4-metoxi-fenil)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 482$ (MH+).

221. példa:

4-{[2-Bróm-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 433$ (MH+).

222. példa:

4-{[2-Etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid

Tömegspektrum (APCI): $m/z = 382$ (MH+).

A szintézisekhez használt anilinek előállítása:***Metil-(2-metil-3-nitro-benzil)-éter***

0,10 g (4,3 mmol) fémnátriumot feloldunk 40 ml metanolban, az oldathoz nitrogéngáz alatt 0,50 g (2,7 mmol) 2-metil-3-nitro-benzil-kloridot és katalitikus mennyiségű lítium-jodidot adunk, majd a reakcióelegyet éjszakán át 40 °C-on keverjük. Másnap az oldószert elpárologtatjuk, és a párlási maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, heptán és etil-acetát elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 450 mg sárga olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 92%.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (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).

Izobutil-(2-metil-3-nitro-benzil)-éter

Ugyanúgy járunk el, mint ahogyan azt a metil-(2-metil-3-nitro-benzil)-éter előállításánál megadtuk. A kapott 486 mg sárga olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 81%.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , δ): 7,71 (1H, d); 7,58 (1H, d); 7,29 (1H, t); 4,52 (2H, s); 3,27 (2H, d); 2,42 (3H, s); 1,91 (1H, m); 0,93 (6H, d).

2-Metil-3-(metoxi-metil)-anilin

0,19 g (1,05 mmol) metil-(2-metil-3-nitro-benzil)-étert 70 mg 5%-os csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében, 14 ml 1:1 arányú etil-acetát-etanol oldószerkelegyen, éjszakán át 1 bar nyomáson hidrogénezünk. Másnap Celite-rétegen megszűrjük a reakcióelegyet, és a szűrletet bepároljuk. Az így kapott 125 mg sárga olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 78%.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , δ): 6,99 (1H, t); 6,75 (1H, d); 6,66 (1H, d); 4,42 (2H, s); 3,60 (2H, széles s); 3,37 (3H, s); 2,12 (3H, s).

3-(Izobutoxi-metil)-2-metil-anilin

Ugyanúgy járunk el, mint ahogyan azt a 2-metil-3-(metoxi-metil)-anilin előállításánál megadtuk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , δ): 6,99 (1H, t); 6,76 (1H, d); 6,65 (1H, d); 4,46 (2H, s); 3,60 (2H, széles s); 3,21 (2H, d); 2,13 (3H, s); 1,89 (1H, m); 0,91 (6H, d).

2-(3-Amino-2-metil-fenil)-acetonitril

2-(2-Metil-3-nitro-fenil)-acetonitrilt [lásd V. Askam et al.: J. Chem. Soc. C **1969**, 1935-1936] 50 mg 5%-os csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében, 14 ml 1:1 arányú etil-acetát-etanol oldószerkelegyen 3 óra hosszáig hidrogénezünk, majd a reakcióelegyet Celite-rétegen megszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az így kapott 77 mg fehér por a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 77%.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , δ): 7,03 (1H, t); 6,78 (1H, d); 6,68 (1H, d); 3,66 (2H, széles s); 3,63 (2H, s); 2,22 (3H, s).

N-(2-Metil-3-nitro-benzil)-etil-amin

0,50 g (2,7 mmol) 2-metil-3-nitro-benzil-klorid, 2,76 g

(61,2 mmol) etil-amin, 10 ml tetrahydrofuran és 5 ml metanol elegyét 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert elpárolgztatjuk. A párlási maradékot etil-acetát és vizes kálium-karbonát-oldat között megoszlatjuk, azután a vizes részt etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így sárga olajként kapjuk a címben megnevezett vegyületet. A termék tömege 0,46 g, a kitermelés 86%.

^1H -NMR-spektrum (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-[(Etil-amino)-metil]-2-metil-anilin

0,46 g (2,3 mmol) N-(2-metil-3-nitro-benzil)-etil-amint 80 mg 5%-os csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében, 14 ml 1:1 arányú etil-acetát-etanol oldószerkelegyen 4 óra hosszáig hidrogénazünk, majd a reakcióelegyet Celite-rétegen megsűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Az így kapott 0,373 g halványsárga olaj a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 96%.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 6,98 (1H, t); 6,74 (1H, d); 6,62 (1H, d); 3,74 (2H, s); 3,60 (2H, széles s); 2,71 (2H, q); 2,14 (3H, s); 1,13 (3H, t).

(terc-Butil)-[N-(3-amino-2-metil-benzil)-N-etil-karbamát]

0,32 g (1,95 mmol) 3-[(etil-amino)-metil]-2-metil-anilin 20 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához 0,43 g (1,97 mmol) di(terc-butil)-dikarbonátot adunk, és a reakcióelegyet 16 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, így szintelen

olajként 0,51 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 99%.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 6,97 (1H, s); 6,61 (2H, m); 4,42 (2H, széles s); 3,12 (2H, széles s); 2,08 (3H, s); 1,45 (9H, széles s); 0,98 (3H, széles s).

(*terc*-Butil)-[*N*-(2-amino-benzil)-karbamát]

1,2 g (10 mmol) 2-amino-benzil-amin 70 ml tetrahidrofuránal készített, jéggel hűtött oldatához 2,15 g (9,9 mmol) di(*terc*-butil)-dikarbonátot adunk, és a reakcióelegyet 18 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd betöményítjük. A levált csapadékot kiszűrjük, kétszer hideg dietil-éterrel és kétszer heptánal mossuk, azután megszárítjuk. Az így kapott 1,9 g halványsárga por a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 85%.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 7,09 (1H, m); 7,02 (1H, m); 6,66 (1H, m); 4,76 (1H, széles s); 4,25 (2H, d); 4,21 (2H, széles s); 1,43 (9H, s).

2-(3-Amino-2-metil-fenil)-*N*-etil-acetamid

0,32 g (1,78 mmol) 2-(3-amino-2-metil-fenil)-ecetsav és 2 ml szulfinil-klorid elegyét 1,5 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük, és a szulfinil-klorid feleslegét elpárologtatjuk. A szulfinil-klorid utolsó nyomait úgy távolítjuk el, hogy a párlási maradékot toluollal azeotrop desztillációnak vetjük alá. Ezt követően a visszamaradó savkloridot feloldjuk 2 ml etil-acetátban, az oldatot jégfürdővel hűtjük, miközben beadagolunk 2 ml etil-amint. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keveredni hagyjuk, másnap a szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, végül bepároljuk. A visszamaradó fehér port 25 ml 1:1



arányú etil-acetát-etanol oldószerkelegben, 70 mg csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében 3 óra hosszat hidrogénezzük, majd Celite-rétegen megszűrjük a reakcióelegyet. A szűrletet bepároljuk, és az olajos nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 0,266 g fehér por a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 78%.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 6,99 (1H, t); 6,65 (1H, d); 6,61 (1H, d); 5,32 (1H, széles s); 3,66 (2H, széles s); 3,55 (2H, s); 3,20 (2H, m); 2,41 (3H, s); 1,05 (3H, t).

2-(3-Amino-2-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamid

0,33 g (1,84 mmol) 2-(3-amino-2-metil-fenil)-ecetsav és 2 ml szulfinil-klorid elegyét 1,5 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük, és a szulfinil-klorid feleslegét elpárologtatjuk. A szulfinil-klorid utolsó nyomait úgy távolítjuk el, hogy a párlási maradékot toluollal azeotrop desztillációnak vetjük alá. Ezt követően a savkloridot feloldjuk 2 ml vízmentes etil-acetátban, az oldatot jégfürdővel hűtjük, hozzáadunk 2 ml 2-amino-etanolt, és éjszakán át szobahőmérsékleten reagáltatjuk az elegyet. Másnap a reakcióelegyet 15 ml etil-acetáttal meghígítjuk, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, azután a visszamaradó fehér port 20 ml etanolban, 70 mg 5%-os csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében éjszakán át hidrogénezzük. A reakcióelegyet Celite-rétegen megszűrjük, és a szűrletet bepároljuk, így fehér, szilárd anyagként 0,28 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, a kitermelés 73%.



^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 7,69 (1H, m); 6,77 (1H, t); 6,49 (1H, d); 6,39 (1H, d); 4,70 (2H, széles s); 4,62 (1H, t); 3,36 (2H, q); 3,34 (3H, s); 3,09 (2H, q); 1,93 (3H, s).

Tömegspektrum (APCI): m/z = 209,2 (MH+).

3-(Amino-metil)-2-metil-anilin

0,70 g (3,77 mmol) 2-metil-3-nitro-benzil-klorid, 1 g (15,4 mmol) nátrium-azid, 10 ml etanol és 2 ml víz elegyét 45 °C-on reagáltatjuk éjszakán át, majd megszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, heptán és etil-acetát elegyével eluálva az oszlopot, így 0,35 g 2-metil-3-nitro-benzil-azidot kapunk. Ezt a terméket 14 ml 1:1 arányú etil-acetát-etanol elegyben, 80 mg 5%-os csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében éjszakán át hidrogénezük, másnap a reakcióelegyet Celite-rétegen megszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó 0,13 g fehér, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, a kitermelés 45%.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , δ): 6,79 (1H, t); 6,52 (2H, t); 4,67 (2H, széles s); 3,59 (2H, s); 1,96 (3H, s).

(terc-Butil)-[N-(3-amino-2-metil-benzil)-karbamát]

0,21 g (1,54 mmol) 3-[(etil-amino)-metil]-2-metil-anilint feloldunk 20 ml tetrahidrofuránban, az oldathoz 0,35 g (1,97 mmol) di(terc-butil)-dikarbonátot adunk, és az elegyet 18 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert elpárologtatjuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol elegyével eluálva az oszlopot, így a címben megnevezett vegyületet kapjuk. A termék színtelen olaj, a tömege 0,51 g, a kitermelés 99%.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 6,99 (1H, t); 6,69 (1H, d); 6,64 (1H, d); 4,63 (1H, széles s); 4,29 (2H, d); 3,63 (2H, széles s); 2,10 (3H, s); 1,45 (9H, s).

3-(2-Nitro-fenil)-propionsav

A címben megnevezett vegyület a szakirodalomban közölt eljárás [lásd Grob et al.: *Helv. Chim. Acta* **206**, 1736-1747 (1961)] módosításával állítjuk elő.

3,2 g (20 mmol) dietil-malonát 20 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához 1,0 g (25 mmol) 60%-os, paraffinolajban diszpergált nátrium-hidridet adunk. Az elegyet 3 percig keveredni hagyjuk, azután 5 perc alatt, részletekben beadagolunk 4,3 g (20 mmol) 1-(bróm-metil)-2-nitro-benzolt. A reakcióelegyet 3 óra hosszáig keverjük, utána vízzel meghígítjuk, és a vizes keveréket etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot vízzel mossuk, bepároljuk, és a párlási maradékot felfuszpendáljuk 40 ml ecetsavban. A szuszpenzióhoz 10 ml 7,5 M sósavat adunk, az elegyet 19 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, azután lehűtjük, majd dietil-éter és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megoszlatjuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, utána 2 M sósavval megsavanyítjuk, végül a levált csapadékot kiszűrjük és megszárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 2,22 g, a kitermelés 77%.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 7,97 (1H, dd, $J = 8,1$ és $1,3$ Hz); 7,57 (1H, dt, $J = 7,5$ és $1,3$ Hz); 7,47-7,37 (2H, m); 3,24 (2H, t, $J = 7,6$ Hz); 2,81 (2H, t, $J = 7,6$ Hz).

4-Nitro-1-indanon

A címben megnevezett vegyület lényegében a szakirodalomban közölt eljárást [lásd Grob et al.: *Helv. Chim. Acta* **206**, 1736-1747 (1961)] követve állítjuk elő.

2,17 g (11,1 mmol) 3-(2-nitro-fenil)-propionsav és 30 ml szulfinil-klorid elegyét 1,5 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, utána bepároljuk, és a párlási maradékot feloldjuk 15 ml alumínium-kloridról desztillált szén-diszulfidban. Az oldathoz keverés közben 3,2 g (24 mmol) alumínium-kloridot adunk, majd az elegyet 4 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és ezt követően az oldószert szobahőmérsékleten, nitrogéngáz átáramoltatásával elpárologtatjuk. A maradékot keverés közben 5,3 ml tömény kénsav és 33 g jég keverékéhez adjuk, majd 25 ml toluolt adunk még hozzá, és addig folytatjuk a kevertetést, amíg a szilárd anyag teljes mennyisége oldatba megy, ekkor a szerves fázist elválasztjuk. A vizes részt dietil-éterrel kétszer extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, végül bepároljuk. A visszamaradó nyerste-terméket egy 2 x 18 cm méretű, szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát és heptán 1:3 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 0,8 g, a kitermelés 40%.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 8,49 (1H, dd, $J = 8,0$ és $1,1$ Hz); 8,10 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, távolabb kapcsolt); 7,63 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, távolabb kapcsolt); 3,67 (2H, m); 2,82 (2H, m).

4-Amino-1-indanon

0,84 g (4,75 mmol) 4-nitro-1-indanont felszuszpendálunk 40 ml 9 M sósavban, és a szuszpenzióhoz 3 g (15,8 mmol) ón(II)-kloridot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük, így két óra múlva tiszta, éles oldatot kapunk, és folytatva a keverte-tést további 23 órán át, sárga csapadék válik le. A reakcióele-gyet vízzel meghígítjuk, metilén-dikloriddal háromszor összeráz-zuk, majd a vizes fázist 2 M nátrium-hidroxid-oldattal meglúgo-sítjuk. A meglúgosított vizes keveréket metilén-dikloriddal négyszer extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül az oldószert elpárologtatjuk, és a párlási maradékot meg-szárítjuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület, a tömege 630 mg, a kitermelés 90%.

^1H -NMR-spektrum (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, távolabb kapcsolt); 2,71 (2H, t, $J = 5,5$ Hz, távolabb kapcsolt).

3-Amino-2-bróm-benzil-alkohol

A vegyületet leírták a szakirodalomban [lásd David E. Cladingboel et al.: J. Chem. Soc. Chem. Commun. (EN) **21**, 1543–1544 (1990)].

Metil-(3-nitro-2-vinil-benzoát)

A vegyületet leírták a szakirodalomban [lásd Björn C. Söderberg et al.: J. Org. Chem. **62**, 5838–5845 (1997)].

Metil-(3-amino-2-vinil-benzoát)

Bemérünk 1,1 g (5,31 mmol) metil-(3-nitro-2-vinil-benzoát)-ot, 100 mg 5%-os csontszenes palládiumkatalizátort és 50 ml 1:1

arányú etil-acetát-etanol oldószerelegyet, azután az elegyet éjszakán át 3 bar nyomáson hidrogénezzük. Másnap a reakcióelegyet Celite-rétegen megsűrjük, és a szűrletet bepároljuk, így színtelen olajként a címben megnevezett vegyületet kapjuk. A termék tömege 0,93 g, a kitermelés 97%.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 7,20 (1H, q); 7,05 (1H, t); 6,82 (1H, q); 3,88 (3H, s); 3,75 (2H, széles s); 2,78 (2H, q); 1,24 (3H, t).

3-Amino-2-etil-benzil-alkohol

0,83 g (4,63 mmol) metil-(3-amino-2-etil-benzoát) 40 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 0,9 g (23,7 mmol) lítium-[tetrahidrido-aluminát]-ot adunk. A elegyet 5 óra hosszáig 50 °C-on reagáltatjuk, majd 0 °C-ra hűtjük, és vízzel óvatosan megbontjuk. A keletkezett szuszpenziót etil-acetáttal ötször extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol elegyével eluálva az oszlopot, így megkapjuk a címben megnevezett vegyületet, amely fehér por, a tömege 0,63 g, a kitermelés 89%.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , δ): 7,05 (1H, t); 6,82 (1H, d); 6,70 (1H, d); 4,68 (2H, d); 3,71 (2H, széles s); 2,68 (2H, q); 1,47 (1H, t); 1,23 (3H, t).

Farmakológiai adatok

JAK3 HTRF-assay:

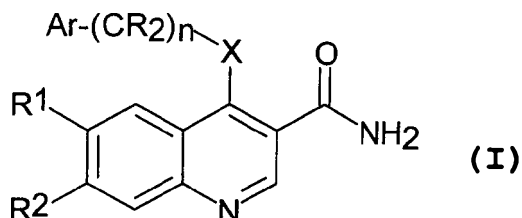
A Janus kináz 3 (JAK3) enzim-assay kivitelezéséhez E. Coli baktériumban GroEL/S-sel együttesen expresszált és glutation-

-Sepharose gélen affinitáskromatográfiával tisztított fúziós proteint [JAK3 domén glutation-S-transzferázhoz (GST) kapcsolódik] használunk. Az enzimet 10 mM TRIS-hidroklorid, 150 mM nátrium-klorid, 5% mannit, 2 mM 2-merkapto-etanol és 30% glicerin összetételű pufferoldattal hígítjuk. A kináz reakcióban a szubsztrát egy, a JAK3 autofoszforilációs helyéből származtatható biotinilezett peptid (biotin-LPDKDYVVREPG), a koncentráció 2 μM . A mérés körülményei a következők: A JAK3 enzimet, a vizsgálandó vegyületet és a szubsztrátot 15 mM TRIS, 5 mM magnézium-klorid, 5 mM mangán-diklorid, 0,05% Triton-X-100 és 2 μM adenozin-trifoszfát (ATP) összetételű pufferoldatban 45 percig szobahőmérsékleten inkubáljuk. A reakcióelegy térfogata 20 μM . A stop-oldat etilén-diamin-tetraecetsav-oldat, ezt 100 μM végső koncentrációnak megfelelő mennyiségben 100 μM . Végül 50 mM HEPES, 0,5 mM kálium-fluorid és 0,1% marha-szérumalbumin (BSA) összetételű pufferoldatban 0,065 mg/ml PT66-K és 10,42 μM SA-XL665 hozzáadása, valamint 60 percig tartó inkubálás után a tálca leolvasását egy Discovery készülékkel végezzük.

A példák címében megnevezett vegyületek esetében 25 μM alatti IC_{50} -értékeket kaptunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek — amely képletben

n értéke 0 vagy 1;

X jelentése $-NR^3-$ általános képletű csoport vagy oxigénatom;

Ar jelentése fenil-, tetrahidronaftalinil-, indolil-, pirazolil-, dihidroindenil-, 2,3-dihidro-1-oxo-indenil- vagy indazolilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat, és a szubsztituensek halogénatom, hidroxi-, ciano- vagy 1-8 szénatomos alkoxi-csoport, $-CO_2R^8$ vagy $-CONR^9R^{10}$ általános képletű csoport, 1-8 szénatomos alkoxi-(1-8 szénatomos alkil)-csoport, (1-8 szénatomos alkil)- NR^8 -(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil)-karbonil)- NR^8 -(1-8 szénatomos alkil)-, $R^9R^{10}NCO$ -(1-8 szénatomos alkil)- vagy $-NR^8-CO$ -(1-8 szénatomos alkil) általános képletű csoport, 1-8 szénatomos merkaptó-alkil-csoport, 1-8 szénatomos, egy vagy több hidroxi- vagy cianocsoporttal vagy fluoratómmal szubsztituált alkilcsoport vagy 1-8 szénatomos alkoxicssoport közül kerülhetnek ki;

R jelentése mindentől függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport;

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogén-

atom, nitro-, ciano-, 1-8 szénatomos alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy arilcsoport, vagy az $-Y(CR^{11}_2)_pNR^4R^5$, $-Y(CR^{11}_2)_pCONR^4R^5$, $-Y(CR^{11}_2)_pCO_2R^6$, $-Y(CR^{11}_2)_pOR^6$ és $-Y(CR^{11}_2)_pR^6$ általános képletű csoportok valamelyike; vagy R^1 és R^2 összekapcsolódva, együttesen $-OCH_2O-$ vagy $-OCH_2CH_2O-$ képletű csoportot jelent;

R^{11} jelentése mindentől függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy hidroxicssoport vagy halogénatom;

p értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

Y jelentése oxigénatom, metiléncsoport vagy $-NR^7-$ általános képletű csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport; vagy R^4 és R^5 együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 4-7-tagú telített vagy aromás, adott esetben egy további oxigén- vagy kénatomot vagy $-NR^6-$ általános képletű csoportot tartalmazó heterociklusos gyűrűrendszert képez; vagy R^4 és R^5 egyike hidrogénatomot vagy 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelent, és a másik jelentése 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy további oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport;

R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport; és

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8

szénatomos alkilcsoport —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik a JAK3 által közvetített betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításában való alkalmazásra.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében mindkét R jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében X jelentése $-NR^3-$ általános képletű csoport.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek képletében Ar jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordozó fenilcsoport, ahol a szubsztituensek a következők közül kerülhetnek ki: halogénatom, hidrox-, ciano- vagy 1-8 szénatomos alkoxics csoport, $-CO_2R^8$ vagy $-CONR^9R^{10}$ általános képletű csoport, 1-8 szénatomos alkoxi-(1-8 szénatomos alkil)-csoport, (1-8 szénatomos alkil)- NR^8 -(1-8 szénatomos alkil)-, (1-8 szénatomos alkil-karbonil)- NR^8 -(1-8 szénatomos alkil)-, $R^9R^{10}NCO$ -(1-8 szénatomos alkil)- vagy $-NR^8-CO$ -(1-8 szénatomos alkil) általános képletű csoport, 1-8 szénatomos merkaptó-alkil-csoport, 1-8 szénatomos, egy vagy több hidrox- vagy ciano-csoporttal vagy fluoratómmal szubsztituált alkilcsoport vagy 1-8 szénatomos alkoxics csoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése metoxi-, etoxi-, karbamoil-metoxi- vagy 2-metoxi-etoxi-csoport; vagy $-O(CH_2)_2NR^4R^5$ vagy $-O(CH_2)_3NR^4R^5$ általános képletű csoport, amelyekben R^4 és R^5 egyaránt vagy hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent, vagy R^4 és R^5 együttesen a nitrogénatómmal, amelyhez kapcsolódnak, piperidin- vagy mor-

folingyűrűt képez; vagy R^1 jelentése $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NR}^4\text{R}^5$ általános képletű csoport, amelyben R^4 és R^5 együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, imidazolgyűrűt képez.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek képletében R^2 jelentése metoxi-, etoxi-, 2-metoxi-etoxi-, 3-hidroxi-propoxi- vagy 3-(metoxi-karbonil)-propoxi-csoport; vagy $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NR}^4\text{R}^5$ vagy $-(\text{CH}_2)_4\text{NR}^4\text{R}^5$ általános képletű csoport, amelyekben R^4 és R^5 egyike hidrogénatomot jelent, és a másik jelentése piridilcsoport, vagy R^4 és R^5 hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent, vagy R^4 és R^5 együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, tiomorfolin- piperidin-, morfolin-, imidazol-, triazol- vagy 2,6-dimetil-morfolin-gyűrűt képez.

7. Az 1. igénypont szerinti

6-(benzil-oxi)-4-[3-hidroxi-metil]-2-metil-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

6-hidroxi-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(2-metoxi-etoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(oktil-oxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(2-morfolino-etoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(2-piperidino-etoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-3-kinolinkarboxamid;

6-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

6-[2-(dimetil-amino)-2-oxo-etoxi]-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

6-(2-amino-2-oxo-etoxi)-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[2-(metil-tio)-anilino]-6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[(1H-indol-4-il)-amino]-6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

metil-[4-{[3-karbamoil-6-metoxi-4-(2-toluidino)-kinolin-7-il]-oxi}-butirát];

4-(2-etil-anilino)-7-(3-hidroxi-propoxi)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

6-metoxi-7-(2-morfolino-etoxi)-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-7-(4-morfolino-butoxi)-3-

-kinolinkarboxamid;

4-[(3-hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-(3-klór-propoxi)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

7-{3-[(cisz)-2,6-dimetil-morfolino]-propoxi}-4-[3-(hidroxi-metil-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid];;

7-{3-[(transz)-2,6-dimetil-morfolino]-propoxi}-4-[3-(hidroxi-metil-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid];

4-[(3-hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

7-{3-[(2-etoxi-etil)-amino]-propoxi}-4-[(3-hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(3-hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-7-(3-tiomorfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

6-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-[3-(1H-imidazol-1-il)-propoxi]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-6-[(3-tienil)-metoxi]-3-kinolinkarboxamid;

6-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

6-(3-amino-propoxi)-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-[2-(metil-amino)-etoxi]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

6-(2-amino-etoxi)-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-4-(2-etil-anilino)-6-metoksi-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-{3-[N-metil-N-(4-piridil)-amino]-
-propoxi}-6-metoksi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-{2-[N-metil-N-(4-piridil)-amino]-
-etoksi}-6-metoksi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-[2-(metil-amino)-etoksi]-6-metoksi-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoksi-7-[2-(1-piperazinil)-etoksi]-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-[3-(1H-imidazol-1-il)-propoxi]-6-metoksi-
-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-[2-(1H-imidazol-1-il)-etoksi]-6-metoksi-
-3-kinolinkarboxamid;

7-(3-amino-propoxi)-4-(2-etil-anilino)-6-metoksi-3-
-kinolinkarboxamid;

7-hidroxi-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoksi-3-
-kinolinkarboxamid;

6-{[3-(1H-imidazol-1-il)-propil]-amino}-7-metoksi-4-(2-
-toluidino)-3-kinolinkarboxamid;

7-metoksi-6-[(2-metoksi-etil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-
-kinolinkarboxamid;

7-metoksi-6-[(2-morfolino-etil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-
-kinolinkarboxamid;

7-metoksi-6-[(3-morfolino-propil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-
-kinolinkarboxamid;

6-metoksi-7-[(2-morfolino-etil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-

-kinolinkarboxamid;

6-metoxi-7-[(2-metoxi-etil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-

-kinolinkarboxamid;

7-[[3-(1H-imidazol-1-il)-propil]-amino]-6-metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid;

7-[(1-benzil-piperidin-4-il)-amino]-6-metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid;

6-metoxi-7-[(3-morfolino-propil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-bróm-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(4-hidroxi-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

6,7-dimetoxi-4-(2-metoxi-anilino)-3-kinolinkarboxamid;

4-(4-fluor-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(3-karbamoil-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2,3-dimetil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

6,7-dimetoxi-4-[(5,6,7,8-tetrahidro-naftakin-1-il)-amino]-3-kinolinkarboxamid;

4-(4-karboxi-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(1H-indol-4-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(3-klór-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-karbamoil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(3-hidroxi-2-metil-anilino)-6,7-dimetoksi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-metil-3-metoksi-anilino)-6,7-dimetoksi-3-kinolinkarboxamid;
4-[(1-metil-1H-indol-4-il)-amino]-6,7-dimetoksi-3-
-kinolinkarboxamid;
4-[(2,3-dihidro-1-oxo-1H-indén-4-il)-amino]-6,7-dimetoksi-3-
-kinolinkarboxamid;
4-[(2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-indén-4-il)-amino]-6,7-dimetoksi-
-3-kinolinkarboxamid;
4-(4-karboxi-2-metil-anilino)-6,7-dimetoksi-3-
kinolinkarboxamid;
4-[2-metil-4-(metoksi-karbonil)-anilino]-6,7-dimetoksi-3-
-kinolinkarboxamid;
4-[4-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoksi-3-
-kinolinkarboxamid;
6,7-dimetoksi-4-(2-propil-anilino)-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-izopropil-anilino)-6,7-dimetoksi-3-kinolinkarboxamid;
4-[2-(szek-butyl)-anilino]-6,7-dimetoksi-3-kinolinkarboxamid;
4-[2-metil-3-(metoksi-metil)-anilino]-6,7-dimetoksi-3-
-kinolinkarboxamid;
4-[3-(izobutoxi-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoksi-3-
-kinolinkarboxamid;
4-[3-(ciano-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoksi-3-
-kinolinkarboxamid;
4-{3-[(etil-amino)-metil]-2-metil-anilino}-6,7-dimetoksi-3-
-kinolinkarboxamid;
4-{3-[2-(etil-amino)-2-oxo-etil]-2-metil-anilino}-6,7-
-dimetoksi-3-kinolinkarboxamid;



etil-[2-{3-[(3-karbamoil-6,7-dimetoxi-kinolin-4-il)-amino]-2-metil-fenil}-acetát];

4-[3-(2-amino-2-oxo-etil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-{2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-2-oxo-etil}-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

(terc-butil)-[N-{3-[(3-karbamoil-6,7-dimetoxi-kinolin-4-il)-amino]-2-metil-benzil}-karbamát];

4-[3-(amino-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(4-fluor-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(4-bróm-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(4-klór-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2,4-dimetil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-metil-4-metoxi-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(4-hidroxi-2-metil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(4-bróm-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2,4-dimetoxi-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

6-metoxi-4-(2-metoxi-anilino)-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etoxi-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

6-metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid;

4-[2-(metil-tio)-anilino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(4-bróm-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

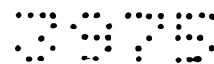
4-(4-klór-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;



4-(2,4-dimetil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(m-Metil-4-metoxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-bróm-4-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-bróm-4-fluor-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2,4-dimetoxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(4-fluor-2-metil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(4-bróm-2-metil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(4-klór-2-metil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2,4-dimetil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-metil-4-metoxi-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(4-hidroxi-2-metil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-bróm-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-bróm-4-metil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-bróm-4-fluor-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2,4-dimetoxi-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
6,7-diklór-4-(2-metil-4-metoxi-anilino)-3-kinolinkarboxamid;
4-(2,4-dimetoxi-anilino)-6,7-diklór-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-etil-anilino)-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid;
4-[2-(metil-tio)-anilino]-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-etoxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[2-(hidroxi-metil)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-etil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
6,7-dimetoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid;
4-[2-(metil-tio)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2,4-dibróm-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
7-metoxi-4-(2-metoxi-anilino)-3-kinolinkarboxamid;



4-(2-etoxi-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-karbamoil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
7-metoxi-4-(2-toluidino)-3-kinolinkarboxamid;
4-[2-(metil-tio)-anilino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;
6,7-diklór-4-(2-metoxi-anilino)-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-etil-anilino)-6,7-diklór-3-kinolinkarboxamid;
6,7-diklór-4-[2-(metil-tio)-anilino]-3-kinolinkarboxamid;
4-(2,5-dimetil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(5-fluor-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(5-klór-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(3-fluor-2-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(4-hidroxi-2,5-dimetil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolin-
karboxamid;
4-(2-hidroxi-4-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-anilino-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-fluor-4-klór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-fluor-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2,6-difluor-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(3-bróm-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(3-fluor-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
6,7-dimetoxi-4-(4-metoxi-anilino)-3-kinolinkarboxamid;
4-(3-Klór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-klór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[3-(acetil-amino)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2,5-difluor-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[(1H-indol-5-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;



4-[(1H-indazol-5-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[(1H-indazol-6-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2,4-difluor-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-fluor-4-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2,4-diklór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2,5-diklór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[2-(2-hidroxi-etil)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(4-fluor-3-klór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[3-(metil-tio)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(5-metil-2-metoxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[4-(dimetil-amino)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[4-(metil-tio)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[4-(2-hidroxi-etil)-anilino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(3-hidroxi-4-metoxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2,3-diklór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
6,7-dimetoxi-4-(2,3,4-trifluor-anilino)-3-kinolinkarboxamid;
6,7-dimetoxi-4-(3-toluidino)-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-hidroxi-4-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-fluor-4-hidroxi-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[2-(hidroxi-metil)-4-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-
-kinolinkarboxamid;
4-(4-fluor-2-klór-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-(2-fluor-5-metil-anilino)-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[(2-ciano-fenil)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[(2,5-difluor-fenil)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
4-[(1H-indol-5-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;
6,7-diklór-4-(2-metil-anilino)-3-kinolinkarboxamid;



4-[(2,3-dihidro-1H-indén-5-il)-amino]-6,7-dimetoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

6,7-dimetoxi-4-{[2-(trifluor-metil)-benzil]-amino}-3-
-kinolinkarboxamid;

4-[(1-fenil-etil)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-3-kinolinkarboxamid;

2,3-dihidro-9-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-
-[1,4]dioxino[2,3-g]kinolin-8-karboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-metoxi-6-[2-(propil-amino)-
-etoxi]-3-kinolinkarboxamid;

6-[2-(etil-amino)-etoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-metoxi-
-3-kinolinkarboxamid;

6-[2-(izopropil-amino)-etoxi]-4-[(2-metil-3-metoxi-fenil)-
-amino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

6-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-
-amino}-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

6-[3-(dietil-amino)-propoxi]-4-{[3-(hidroxi-metil)-2-metil-
-fenil]-amino}-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6-[2-(metil-
-amino)-etoxi]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-metoxi-6-{3-[(4-piridil)-amino]-
-propoxi}-3-kinolinkarboxamid;

6-{3-[(2-amino-2-oxo-etil)-amino]-propoxi}-4-[(2-etil-fenil)-
-amino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-metoxi-6-{3-[(1H-pirazol-3-il)-
-amino]-propoxi}-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-metoxi-6-{3-[(2-piridil)-amino]-

-propoxi]-3-kinolinkarboxamid;

etil-[4-{[4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-3-
-karbamoil-2-metoxi-kinolin-7-il]-oxi}-butirát];

7-[3-(dietyl-amino)-propoxi]-6-metoxi-4-[(2-metoxi-fenil)-
-amino]-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(etil-amino)-propoxi]-6-metoxi-4-{[2-(trifluor-metil)-
-fenil]-amino}-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(etil-amino)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-
-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-[3-(izopropil-amino)-propoxi]-6-
-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(etil-amino)-propoxi]-4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-
-fenil]-amino}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-7-[3-(propil-
-amino)-propoxi]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-
-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)-
-propoxi]-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(dietyl-amino)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-
-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-
-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-
-fenil]-amino}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(dietyl-amino)-propoxi]-4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-
-fenil]-amino}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-{3-[(2-etoxi-etil)-amino]-propoxi}-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-(3-tiomorfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-{[3-(hidroxi-metil)-2-metil-fenil]-amino}-6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(1,1-dioxido-tiomorfolino)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid;

4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-{[3-(hidroxi-metil)-2-metil-fenil]-amino}-7-[3-(3-hidroxi-piperidino)-propoxi]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6-metoxi-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(azepán-1-il)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-{[2-(metil-tio)-fenil]-amino}-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-metil-4-metoxi-fenil)-amino]-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

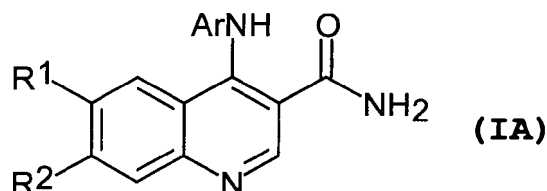
4-{[2-bróm-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6,7-dimetoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6,7-dimetoxi-3-

-kinolinkarboxamid;

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

9. Az



általános képletű vegyületek — amely képletben

Ar jelentése etil-, propil-, hidroximetil- vagy karboxicsoporttal szubsztituált vagy metil- és hidroximetil-csoporttal diszubsztituált fenilcsoport;

R¹ jelentése metoxi-, etoxi-, karbamoil-metoxi- vagy 2-metoxi-etoxi-csoport; vagy -O(CH₂)_pNR⁴R⁵ általános képletű csoport, amelyben p értéke 2 vagy 3, és R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil- vagy propilcsoport; vagy R⁴ és R⁵ együttesen pirrolidin-, imidazol- vagy morfolingyűrűt képez;

R² jelentése metoxi- vagy etoxics csoport; vagy -O(CH₂)_pNR⁴R⁵ általános képletű csoport, amelyben p értéke 2, 3 vagy 4, és R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport; vagy R⁴ és R⁵ egyike metilcsoportot jelent, és a másik jelentése piridil- vagy pirazolilcsoport; vagy R⁴ és R⁵ együttesen piperidin-, hidroxipiperidin-, tiomorfolin-, morfolin-, pirrolidin-, 2,6-dimetil-morfolin-, imidazol- vagy triazolgyűrűt képez;

azzal a megkötéssel, hogy olyan esetben, amikor A jelentése etil- vagy propilcsoporttal szubsztituált vagy metilcsoporttal diszubsztituált fenilcsoport, R¹ és R² közül csak az egyik jelenthet metoxi- vagy etoxics csoportot —



és gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvájaik.

10. Az (IA) általános képletű vegyületek közül a következők:

4-(2-etil-anilino)-7-{2-[N-metil-N-(4-piridil)-amino]-etoxi}-
-6-metoxi-3-piridinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-7-(3-
-tiomorfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-7-(3-
-piperidino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-7-(3-
-morfolino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

7-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-
-anilino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

7-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolino]-propoxi}-4-[3-(hidroxi-
-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-7-(4-morfolino-butoxi)-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-7-{3-[N-metil-N-(4-piridil)-
-amino]-propoxi}-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-6-[2-(metil-amino)-etoxi]-3-
-kinolinkarboxamid;

7-{3-[(2S,6S)-2,6-dimetil-morfolino]-propoxi}-4-[3-(hidroxi-
-metil)-2-metil-anilino]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-[3-(1H-imidazol-1-il)-propoxi]-6-metoxi-

-3-kinolinkarboxamid;

6-(2-amino-etoxi)-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-kinolin-
karboxamid;

4-[2-(metil-tio)-anilino]-6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)-
-3-kinolinkarboxamid;

6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)-4-(2-toluidino)-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-
-propoxi]-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-[2-(metil-amino)-etoxi]-6-metoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3-kinolin-
karboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-(3-hidroxi-propoxi)-6-metoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

6-metoxi-7-(2-morfolino-etoxi)-4-(2-toluidino)-3-kinolin-
karboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-[2-(1-
-pirrolidinil)-etoxi]-3-kinolinkarboxamid;

3-[(3-karbamoil-6,7-dimetoxi-kinolin-4-il)-amino]-2-metil-
-benzoesav;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-[2-(1H-imidazol-1-il)-etoxi]-6-metoxi-
-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

7-metoxi-6-[(2-morfolino-etil)-amino]-4-(2-toluidino)-3-
-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-6-[3-(1H-imidazol-1-il)-propoxi]-7-metoxi-
-3-kinolinkarboxamid;

4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-6-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-
-3-kinolinkarboxamid;

7-(3-amino-propoxi)-4-(2-etil-anilino)-6-metoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

metil-[4-{[3-karbamoil-6-metoxi-4-(2-toluidino)-kinolin-7-
il]-oxi}-butirát];

4-[3-(amino-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

6-{[3-(1H-imidazol-1-il)-propil]-amino}-7-metoxi-4-(2-
-toluidino)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(2-metoxi-
-etoxi)-3-kinolinkarboxamid;

6-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

4-[3-(ciano-metil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

4-[3-(2-amino-2-oxo-etil)-2-metil-anilino]-6,7-dimetoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

6-(3-amino-propoxi)-4-(2-etil-anilino)-7-metoxi-3-
-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(3-morfolino-
-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-[3-(hidroxi-metil)-2-metil-anilino]-7-metoxi-6-(2-morfolino-

-etoxi)-3-kinolinkarboxamid;

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

11. Az (IA) általános képletű vegyületek közül a következők:

4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-metoxi-6-{3-[(4-piridil)-amino]-
-propoxi}-3-kinolinkarboxamid;

6-{3-[(2-amino-2-oxo-etil)-amino]-propoxi}-4-[(2-etil-
-fenil)-amino]-7-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-metoxi-6-{3-[(1H-pirazol-3-il)-
-amino]-propoxi}-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-metoxi-6-{3-[(2-piridil)-amino]-
-propoxi}-3-kinolinkarboxamid;

etil-[4-{[4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-3-
-karbamoil-6-metoxi-kinolin-7-il]-oxi}-butirát];

7-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-6-metoxi-4-[(2-metoxi-fenil)-
-amino]-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(etil-amino)-propoxi]-6-metoxi-4-{[2-(trifluor-metil)-
-fenil]-amino}-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(etil-amino)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-
-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-[3-(izopropil-amino)-propoxi]-6-
-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(etil-amino)-propoxi]-4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-
-fenil]-amino}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6-metoxi-7-[3-
-(propil-amino)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-
-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)-
-propoxi]-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(diethyl-amino)-propoxi]-4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-
-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-
-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-
-fenil]-amino}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

7-[3-(diethyl-amino)-propoxi]-4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-
-fenil]-amino}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-7-{3-[(2-etoxi-etil)-amino]-
-propoxi}-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-
-3-kinolinkarboxamid;

4-[(2-etil-fenil)-amino]-6-metoxi-7-(3-tiomorfolino-propoxi)-
-3-kinolinkarboxamid;

4-{[3-(hidroxi-metil)-2-metil-fenil]-amino}-6-metoxi-7-[3-
-(1-pirrolidinil)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid;

4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6-metoxi-7-[3-
-(1-pirrolidinil)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid;

4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6-metoxi-7-(3-
-piperidino-propoxi)-3-kinolinkarboxamid;

4-{[3-(hidroxi-metil)-2-metil-fenil]-amino}-7-[3-(3-hidroxi-
-piperidino)-propoxi]-6-metoxi-3-kinolinkarboxamid;

4-{[2-etil-3-(hidroxi-metil)-fenil]-amino}-6-metoxi-7-[3-
-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propoxi]-3-kinolinkarboxamid;

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

12. Az (IA) általános képletű vegyületek terápiás szerként való alkalmazásra.

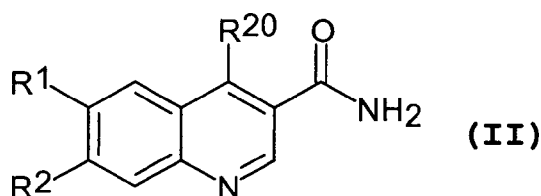
13. Gyógyszerkészítmény, amely egy (IA) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

14. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik alkalmazása JAK3 által közvetített betegségek vagy kóros állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

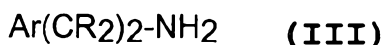
15. A 14. igénypont szerinti alkalmazás asztma, transzplantátum host versus graft reakciója vagy kilökődése vagy reumatoid arthritis kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

16. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy



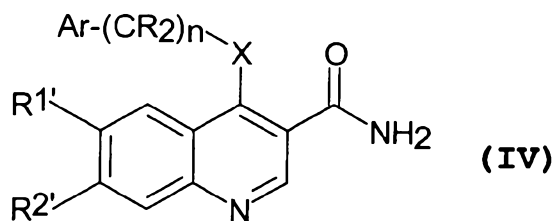
általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott csoportok valamelyike vagy annak védett származéka, és R^{20} jelentése kilepő csoport, egy



általános képletű vegyülettel — a képletben Ar és R jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott csoport vagy annak védett származéka — reagáltatunk; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek esetében, ame-

lyek képletében az R^1 és/vagy R^2 szimbólum jelentése $-Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $-Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $-Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $-Y(CH_2)_pOR^6$ vagy $-Y(CH_2)_pR^6$ általános képletű csoport, ahol Y oxigénatomot jelent, egy



általános képletű vegyületet, amelynek a képletében $R^{1'}$ és $R^{2'}$ közül az egyik, amelyet $-Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $-Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $-Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $-Y(CH_2)_pOR^6$ vagy $-Y(CH_2)_pR^6$ általános képletű csoporttá akarunk átalakítani hidroxicsoporthoz jelent, és a másik, valamint Ar jelentése azonos az a) pont alatt meghatározottal, egy



általános képletű vegyülettel — a képletben R^{21} jelentése $-NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, $-CO_2R^6$, $-OR^6$ vagy $-R^6$ általános képletű csoport, amelyekben R^4 , R^5 és R^6 az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott csoportokat vagy azok védett származékát jelentik — reagáltatunk; és adott esetben az a) vagy b) pont alatti műveleteket követően

eltávolítjuk a védőcsoportokat;

a kapott (I) általános képletű vegyületet átalakítjuk egy másik (I) általános képletű vegyületté;

a kapott vegyületből gyógyszerészetileg elfogadható sőt képezünk.

A meghatalmazott:

Ráthonyi Zoltán

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvédi Iroda

tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099