SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(22) Dátum podania prihlášky: **6. 5. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0101675-7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 5. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 10. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE02/00875**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/092571**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1371-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

C07D215/54,
C07D401/12,
C07D413/12,
C07D417/12,
A61K 31/47,
A61P 37/00,
A61P 11/06

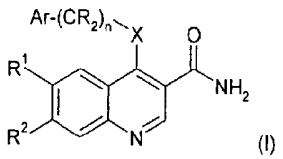
(71) Prihlasovateľ: **AstraZeneca AB, Södertälje, SE;**

(72) Pôvodca: **Larsson Joakim, Lund, SE;**
Sjö Peter, Lund, SE;

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **4-anilinchinolínové-3-karboxamidy**

(57) Anotácia:
Opisujú sa zlúčeny vzorca (I), ktoré sú inhibítormi JAK3 kinázy, spôsoby ich prípravy a farmaceutických kompozícií, ktoré ich obsahujú.



(I)

SK 1371-2003 A3

4-anilinochinolín-3-karboxamidy

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových zlúčenín, ktoré sú inhibítormi JAK3 kinázy, spôsobov ich prípravy, intermediátov a farmaceutických kompozícií, ktoré ich obsahujú.

Doterajší stav techniky

Janusova kináza 3 (JAK3) je členom Janusovej rodiny proteínkináz. Hoci ostatné členy tejto rodiny sú exprimované v podstate všetkými tkanivami, expresia JAK3 je obmedzená na hematopoetické bunky. Toto je konzistentné s jej podstatnou úlohou v signalizácii cez receptory pre IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, XL-13 a IL-15 nekovalentnou asociáciou JAK3 s gama reťazcom spoločným pre tieto mnohoreťazcové receptory. Tieto cytokíny majú všetky spoločnú funkciu v tom, že sú zapojené do diferenciácie a proliferácie lymfocytov. Boli identifikované populácie pacientov s XSCID s výrazne zníženými hladinami proteínu JAK3 alebo s genetickými poruchami spoločného gama reťazca, čo naznačuje, že blokovanie signalizácie cez dráhu JAK3 by malo viesť k imunosupresii. Štúdie na zvieratách ukázali, že JAK3 nielen hrá dôležitú úlohu v zrení lymfocytov B a T, ale že JAK3 je konštitutívne potrebný na udržiavanie funkcie lymfocytov T. Modulácia imunitnej aktivity prostredníctvom tohto nového mechanizmu sa môže ukázať ako užitočná na liečenie proliferatívnych porúch lymfocytov T, ako je odmietanie transplantátu a autoimunitné choroby.

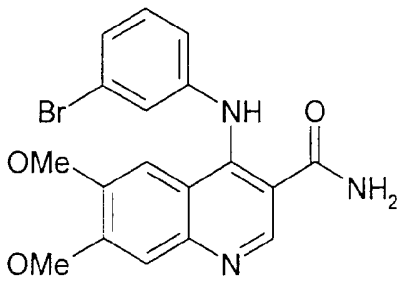
Úloha JAK3 v žírnych bunkách bola opísaná v knock-out myšiach. IgE/antigénom indukovaná degranulácia a uvoľňovanie mediátora boli takto podstatne znížené v žírnych bunkách generovaných z JAK3 deficitných myší. JAK3 deficiencia neovplyvňuje proliferáciu žírnych buniek in vitro; bolo tiež ukázané, že hladiny receptora IgE a obsah mediátora sú v JAK3-/- a JAK3+/+ žírnych bunkách identické. Zdá sa teda, že JAK3 je podstatný pre kompletnú odozvu žírnych buniek exponovaných voči IgE. Úloha JAK3 v aktivácii žírnych buniek v myšacom systéme bola dôkladne preukázaná, neexistujú však žiadne publikované údaje o funkcii žírnych buniek v pacientoch s AR-SCID (autozomálny recesívny závažný

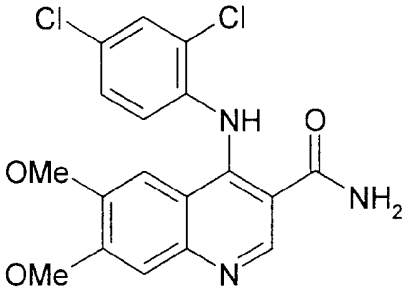
kombinovaný imunodeficit – pozn. prekl.). Zameranie sa na JAK3 poskytuje bázu pre novú a účinnú liečbu alergických reakcií sprostredkovaných žírnymi bunkami.

Doposiaľ bolo publikovaných niekoľko inhibítorov JAK3; medzi nimi sú chinazolíny (Sudbeck, E. A. et al. Clinical Cancer Res. 5 (1999) 1569 – 82, WO 00/0202) a pyrolo[2,3-d]pyrimidíny (Blumenkopf, T. A. et al. WO 99/65909).

V predloženej prihláške sa nárokujú zlúčeniny – 4-anilinochinolín-3-karboxamidy – ako inhibítory JAK3. Štruktúrne príbuzné zlúčeniny boli už skôr opísané ako kinázové inhibítory; napr. WO 00/18761 a WO 98/43960 publikujú substituované chinolín-3-karbonitrilové deriváty. V nedávnej publikácii (Boschelli, D. H. et al. J. Med. Chem. 44 (2001) 822 – 33) sa jedna zlúčenina z predloženého vynálezu ukázala ako nevykazujúca žiadnu inhibičnú schopnosť proti aktivite proteíntyrozínkinázy Src. JAK3 nie je uvedený v žiadnom z vyššie uvedených príkladoch z literatúry.

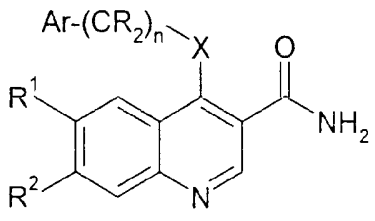
Už skôr boli opísané dve zlúčeniny súvisiace s týmto vynálezom a ich syntéza (Boschelli, D. H. et al. J. Med. Chem. 44 (2001) 822 – 33 a Wissner et al. WO 98/43960).





Podstata vynálezu

Predložený vynález teda uvádza zlúčeninu vzorca I na použitie na výrobu lieku na liečenie choroby sprostredkovanej JAK3:



(I)

kde:

n je 0 alebo 1;

X je NR^3 alebo O;

Ar je vybraný spomedzi nasledujúcich: fenyl, tetrahydronaftenyl, indolyl, pyrazolyl, dihydroindenyl, 1-oxo-2,3-dihydroindenyl alebo indazolyl, z ktorých každý môže byť voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, kyano, C_1-C_8 alkoxy, CO_2R^8, $CONR^9R^{10}$, C_1-C_8 alkyl-O-C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkyl-NR^8-C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkyl-$CONR^8$-C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkyl-$CONR^9R^{10}$, NR^8COC_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 tioalkyl, C_1-C_8 alkyl (sám voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými hydroxy- alebo kyanoskupinami alebo atómami fluóru) alebo C_1-C_8 alkoxy;

Skupiny R sú nezávisle vodík alebo C_1-C_8 alkyl;

R^1 a R^2 sú nezávisle vybrané spomedzi nasledujúcich: vodík, halogén, nitro, kyano, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, hydroxy, aryl, $Y(CR^{11}{}_2)_pNR^4R^5$, $Y(CR^{11}{}_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CR^{11}{}_2)_pCO_2R^6$, $Y(CR^{11}{}_2)_pOR^6$; $Y(CR^{11}{}_2)_pR^6$;

alebo R^1 a R^2 sú spolu spojené ako $-OCH_2O-$ alebo $-OCH_2CH_2O-$;

Skupiny R^{11} sú nezávisle vodík, C_1-C_8 alkyl, hydroxy alebo halogén;

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

Y je kyslík, CH_2 alebo NR^7;

R^3 je vodík alebo C_1-C_8 alkyl;

R^4 a R^5 každé nezávisle predstavuje vodík, C_1-C_8 alkyl, alebo R^4 a R^5 spolu s atómom dusíka, na ktoré sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený alebo aromatický heterocyklický kruhový systém voliteľne obsahujúci ďalší kyslík, síru alebo skupinu NR^6, alebo jedno z R^4 a R^5 je vodík alebo C_1-C_8 alkyl a druhé je 5- alebo 6-členný heterocyklický kruhový systém voliteľne obsahujúci ďalší kyslík, síru alebo dusík;

R^6 je vodík, C_1-C_8 alkyl, fenyl alebo benzyl;

R^7 je vodík alebo C_1-C_8 alkyl;

R^8 je vodík alebo C_1-C_8 alkyl;

R^9 a R^{10} sú každé nezávisle vodík alebo C_1-C_8 alkyl;

a jej farmaceuticky prijateľné soli.

Pojem alkyl, či je použitý samotný alebo ako súčasť ďalšej skupiny, napríklad alkoxy, znamená akúkoľvek lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu. Pojem aryl zahŕňa skupiny fenyl a naftyl.

Skupiny R sú s výhodou nezávisle vodík alebo C_1-C_8 alkyl, s väčšou výhodou vodík alebo metyl a s najväčšou výhodou sú obe skupiny R vodíky.

X je s výhodou NR^3 alebo O. X je s výhodou NR^3, kde R^3 je C_{1-4} alkyl, X je s väčšou výhodou NH.

n je s výhodou 0 alebo 1; n je s väčšou výhodou 0.

p je s výhodou 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5; p je s väčšou výhodou 1 až 4, p je s najväčšou výhodou 2 alebo 3.

Ar je s výhodou vybrané spomedzi nasledujúcich: fenyl, tetrahydronaftenyl, indolyl, pyrazolyl, dihydroindenyl, 1-oxo-2,3-dihydroindenyl alebo indazolyl voliteľne substituovaný, ako je opísané vyššie. Substituenty môžu byť prítomné v akejkoľvek vhodnej pozícii skupiny Ar. Prítomný môže byť viac ako jeden substituent a tieto môžu byť rovnaké alebo rôzne. Ar je s výhodou indolyl alebo fenyl, s najväčšou výhodou fenyl.

Skupina Ar je s väčšou výhodou nesubstituovaná, alebo má jeden alebo viacero substituentov vrátane substituentov tu uvedených zlúčenín, ako je metyl, etyl, propyl, butyl, tiometyl, hydroxymetyl, bróm, fluór, hydroxy, CO_2H, $CONH_2$, CF_3, metoxymetyl, butoxymetyl, kyanometyl, etylaminometyl, aminometyl, etylamino-2-oxoetyl, hydroxyetyl, 2-amino-2-oxoetyl, CO_2CH_3, metoxy alebo etoxy. Keď je Ar fenyl, výhodný je jeden alebo dva substituenty. Medzi ešte výhodnejšie substituenty patrí etyl, n-propyl, izopropyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, tiometyl, aminometyl, bróm a CO_2H. Najvýhodnejšie substituenty sú metyl, etyl a hydroxymetyl.

R^1 a R^2 sú s výhodou nezávisle vybrané spomedzi nasledujúcich: vodík, halogén, nitro, kyano, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, hydroxy, $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $Y(CH_2)_pOR^6$; $Y(CH_2)_PR^6$; alebo R^1 a R^2 sú spolu spojené ako $-OCH_2O-$ alebo $-OCH_2CH_2O-$. R^1 a R^2 sú s výhodou vodík, chlór, metoxy, etoxy, $O(CH_2)_2NR^4R^5$, $O(CH_2)_3NR^4R^5$, $NH(CH_2)_2NR^4R^5$ alebo $NH(CH_2)_2NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 sú vodík alebo metyl alebo jedno je metyl a druhé je pyridyl, alebo R^4 a R^5 tvoria morfolín, 3,5-dimetylmorfolín, tiomorfolín, pyrolidín, piperazín (voliteľne substituovaný), piperidín, triazol alebo imidazolyl, alebo R^4 a R^5

sú nezávisle $O(CH_2)_3CO_2CH_3$, O-benzyl, 1-benzyl-4-pieridinylamino, $O(CH_2)_2NMe_2$, OCH_2CONH_2, $O(CH_2)_2NHMe$, $O(CH_2)_3NH_2$, nitro alebo kyano; alebo R^1 a R^2 sú spolu spojené ako $-OCH_2O-$ alebo $-OCH_2CH_2O-$.

Kde R^4 a R^5 tvoria 4- až 7-členný nasýtený alebo aromatický heterocyklický kruh, vhodnými príkladmi takých kruhov sú morfolín, 3,5-dimetylmorfolín, 2,6-dimetylmorfolín, tiomorfolín, pyrolidín, piperazín (voliteľne substituovaný C_1-C_8 alkylom), piperidín, triazol alebo imidazolyl.

Kde jedno z R^4 a R^5 je vodík alebo C_1-C_8 alkyl a druhé je 5- alebo 6-členný heterocyklický kruhový systém voliteľne obsahujúci ďalší kyslík, síru alebo dusík, medzi príklady takých kruhov patrí tienyl, furyl, pyrimidyl, imidazolyl, pyridyl a pyrazol.

R^1 je s najväčšou výhodou metoxy, etoxy, OCH_2CONH_2, $O(CH_2)_2OMe$, $O(CH_2)_3OH$, $O(CH_2)_3CO_2Me$, $O(CH_2)_2NR^4R^5$, $O(CH_2)_3NR^4R^5$, $O(CH_2)_4NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 sú oba vodík alebo metyl, alebo spolu s dusíkom, na ktorý sú naviazané, tvoria piperidínový alebo morfolínový kruh, alebo R^1 je $NH(CH_2)_3NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 spolu s dusíkom, na ktorý sú naviazané, tvoria imidazolový kruh.

R^2 je s najväčšou výhodou metoxy, etoxy, OCH_2CONH_2, $O(CH_2)_2OMe$, $O(CH_2)_3OH$, $O(CH_2)_3CO_2Me$, $O(CH_2)_2NR^4R^5$, $O(CH_2)_3NR^4R^5$ alebo $O(CH_2)_4NR^4R^5$, kde jedno z R^4 alebo R^5 je metyl a druhé je pyridyl, alebo R^4 a R^5 sú vybrané spomedzi vodíka alebo metylu, alebo spolu s dusíkom, na ktorý sú naviazané, tvoria tiomorfolín, piperidín, morfolín, imidazol, triazol alebo 2,6-dimetylmorfolín.

Najvýhodnejšie zlúčeniny sú tie, kde R^1 a/alebo R^2 sú oba metoxy alebo etoxy, alebo jedno je metoxy a druhé je etoxy.

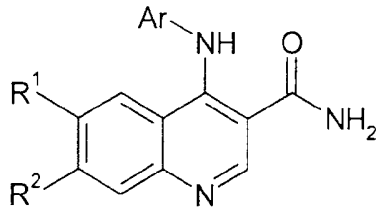
Osobitne výhodné zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeniny uvedené ako príklady – vo forme voľných báz aj vo forme farmaceuticky prijateľných solí.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu tvoriť farmaceuticky prijateľné solváty a soli. Zlúčeniny vzorca I môžu tvoriť kyselinové adičné soli s kyselinami, napríklad konvenčnými farmaceuticky prijateľnými kyselinami, napríklad s kyselinou maleínovou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou, octovou, fumarovou, salicylovou, citrónovou, mliečnou, mandľovou, vínnou, trifluóroctovou a metánsulfónovou.

Vynález poskytuje aj spôsob liečenia alebo prevencie choroby sprostredkovanej JAK3, ktorý zahŕňa podanie zlúčeniny vzorca I s vyššie uvedeným významom cicavcovi.

V rámci ďalšieho aspektu vynález poskytuje zlúčeninu vzorca I s vyššie uvedeným významom, ale s vylúčením zlúčenín 4-(2-brómanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid a 4-(1,5-dichlóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid, na použitie v terapii.

Predpokladá sa, že isté zlúčeniny vzorca I sú nové a preto všetky nové zlúčeniny predstavujú ďalší aspekt vynálezu. Vynález preto poskytuje zlúčeninu vzorca IA:



(IA)

kde

Ar je fenyl substituovaný skupinami etyl, propyl, hydroxymetyl alebo CO_2H alebo disubstituovaný skupinami metyl a hydroxymetyl;

R^1 je metoxy, etoxy alebo skupina OCH_2CONH_2, $OCH_2CH_2OCH_3$ alebo $O(CH_2)_pNR^4R^5$, kde p je 2 alebo 3 a R^4 a R^5 sú vodík, metyl, etyl alebo propyl, alebo R^4 a R^5 spolu tvoria pyrolidín, imidazol alebo morfolín;

R^2 je metoxy, etoxy alebo $O(CH_2)_pNR^4R^5$, kde p je 2, 3 alebo 4 a R^4 a R^5 sú vodík, metyl alebo etyl, alebo jedno z R^4 alebo R^5 je metyl a druhé je pyridyl alebo pyrazol, alebo R^4 a R^5 tvoria piperidín, hydroxypiperidín, tiomorfolín, morfolín, pyrolidín, 2,6-dimetylmorfolín, imidazol alebo triazol,

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát,

- s tým, že keď A je fenyl substituovaný skupinami etyl alebo propyl alebo disubstituovaný metylom, potom R^1 a R^2 nie sú oba metoxy, R^1 a R^2 nie sú oba etoxy, alebo jedno z R^1/R^2 nie je metoxy, keď druhé je etoxy.

Výhodnými zlúčeninami vzorca IA sú nové zlúčeniny uvedené ďalej ako príklady:

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-{2-[metyl(4-pyridinyl)amino]etoxy}-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-7-[3-(4-tiomorfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-7-[3-(1-piperidinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

7-[3-(dimetylamino)propoxy]-4-(2-etylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-[3-(dimetylamino)propoxy]-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-[4-(4-morfolinyl)butoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-{3-[metyl(4-pyridinyl)amino]propoxy}-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-7-metoxy-6-[2-(metylamino)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

7-{3-[(2S,6S)-2,6-dimetylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-7-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-(2-aminoetoxy)-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-metoxy-4-[2-(metylsulfanyl)anilino]-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-[2-(metylamino)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-7-(3-hydroxypropoxy)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-metoxy-7-[2-(4-morfolinyl)etoxy]-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-7-metoxy-6-[2-(1-pyrolidinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

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

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-7-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(2-hydroxyetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-metoxy-6-{[2-(4-morfolinyl)etyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-7-metoxy-6-[2-(1-pyrolidinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

7-(3-aminopropoxy)-4-(2-etylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

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

4-[3-(aminometyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

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

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-7-metoxy-6-(2-metoxyetoxy)-3-chinolínkarboxamid,

6-[2-(dimetylamino)etoxy]-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(kyanometyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(2-amino-2-oxoetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-(3-aminopropoxy)-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-7-metoxy-6-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-7-metoxy-6-[2-(4-morfolinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

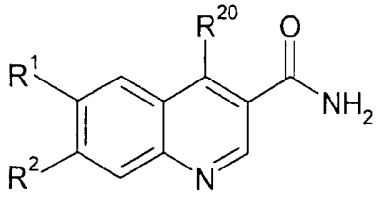
a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Medzi ďalšie nové zlúčeniny vzorca IA patria zlúčeniny z príkladov 186 – 217.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu zahŕňajú všetky stereoizoméry, čisté a zmiešané racemáty a ich zmesi. Tautoméry zlúčenín vzorca I a IA tiež predstavujú aspekt vynálezu.

V rámci ďalšieho aspektu predložený vynález poskytuje postup na prípravu zlúčeniny vzorca I, ktorý obsahuje nasledujúce kroky:

(a) reakcia zlúčeniny vzorca II:

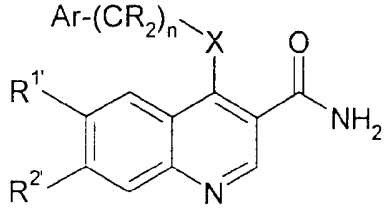


(II)

kde R^1 a R^2 majú význam podľa vzorca I, alebo sú ich chránenými derivátmi, a R^{20} je odchádzajúca skupina, so zlúčeninou vzorca III:

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

kde Ar a R majú význam podľa vzorca I, alebo sú ich chránenými derivátmi, alebo (b) pre zlúčeniny vzorca I, kde R^1 a/alebo R^2 sú skupiny $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $Y(CH_2)_pOR^6$ alebo $Y(CH_2)_pR^6$, kde Y je kyslík, reakcia zlúčeniny vzorca IV:



(IV)

kde $R^{1'}$ alebo $R^{2'}$, ktoré sa majú konvertovať na skupinu $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $Y(CH_2)_pOR^6$ alebo $Y(CH_2)_pR^6$, je hydroxy a druhé $R^{1'}$ alebo $R^{2'}$ spolu s Ar majú význam podľa postupu (a), so zlúčeninou vzorca V:

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

kde R^{21} je NR^4R^5, $CONR^4R^5$, CO_2R^6, OR^6 alebo R^5 a R^4, R^5 a R^6 majú význam podľa vzorca I, alebo sú ich chránenými derivátmi,

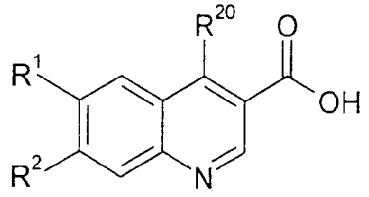
a voliteľne po postupe (a) alebo (b)

- odstránenie akýchkoľvek chrániacich skupín
- skonvertovanie zlúčeniny vzorca I na ďalšiu zlúčeninu vzorca I
- vytvorenie farmaceuticky prijateľnej soli.

V postupe (a) je skupina R^{20} odchádzajúca skupina, napríklad halogén, najmä chlór. Reakciu možno uskutočniť v inertnom rozpúšťadle, ako je DMF, pri zvýšenej teplote, napríklad okolo 100 °C.

V postupe (b) je odchádzajúcou skupinou L s výhodou halogén, najmä chlór. Reakciu možno uskutočniť za prítomnosti bázy, napríklad uhličitanu cézneho, v inertnom rozpúšťadle, napríklad v DMF alebo etanole.

Zlúčeniny vzorca II možno pripraviť reakciou zlúčenín vzorca VI:



(VI)

kde R^1, R^2 a R^{20} majú význam podľa vzorca II, s chloračným činidlom, napríklad tionylchloridom, a reakciou zodpovedajúceho chloridu kyseliny s amoniakom.

Zlúčeniny vzorca VI možno pripraviť podľa postupov z literatúry.

Bude zrejmé, že isté funkčné skupiny môžu vyžadovať ochranu pomocou štandardných chrániacich skupín. Chránenie a odstraňovanie ochrany funkčných skupín je opísané napríklad v monografii „Protective Groups in Organic Chemistry",

redigoval J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), a "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. vydanie, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Medzi choroby sprostredkované JAK3 patria zápalové, imunologické a bronchopulmonárne poruchy.

Predložený vynález sa týka aj farmaceutickej kompozície na (a) liečenie alebo prevenciu poruchy alebo stavu vybraného spomedzi nasledujúcich: odmietanie orgánového transplantátu, lupus, roztrúsená skleróza, reumatická artritída, psoriáza, diabetes typu I a komplikácie z diabetes, rakovina, astma, rinitída, atopická dermatitída, autoimunitné poruchy štítnej žľazy, ulcerózna kolitída, Crohnova choroba, Alzheimerova choroba, leukémia a iné autoimunitné choroby, alebo (b) inhibíciu proteíntyrozínkináz alebo Janusovej kinázy 3 (JAK3) u cicavca vrátane človeka, zahŕňajúcej určité množstvo zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli účinné pri takých poruchách alebo stavoch a farmaceuticky prijateľný nosič.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa s výhodou používajú na liečenie astmy, reumatoidnej artritídy a odmietania štepu alebo transplantátu hostiteľom.

Predložený vynález sa týka aj farmaceutickej kompozície na (a) liečenie alebo prevenciu poruchy alebo stavu vybraného spomedzi nasledujúcich: odmietnutie orgánového transplantátu, lupus, roztrúsená skleróza, reumatická artritída, psoriáza, diabetes typu I a komplikácie z diabetes, rakovina, astma, rinitída, atopická dermatitída, autoimunitné poruchy štítnej žľazy, ulcerózna kolitída, Crohnova choroba, Alzheimerova choroba, leukémia a iné autoimunitné choroby, alebo (b) inhibíciu proteíntyrozínkináz alebo Janusovej kinázy 3 (JAK3) u cicavca vrátane človeka, zahŕňajúcej určité množstvo zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, samotnej alebo v kombinácii s imunosupresívom lymfocytov T alebo protizápalovými prostriedkami, účinné pri takých poruchách alebo stavoch a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predložený vynález sa týka aj spôsobu inhibície proteíntyrozínkináz alebo Janusovej kinázy 3 (JAK3) u cicavca vrátane človeka, pričom spôsob zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli tomuto cicavcovi.

Podľa ďalšieho aspektu vynález poskytuje použitie zlúčeniny vzorca IA ako terapeutického prostriedku.

Dávka zlúčeniny pri podaní bude závisieť od relevantnej indikácie, veku, hmotnosti a pohlavia pacienta a môže ju určiť lekár. Dávka sa s výhodou bude pohybovať v rozmedzí od 0,1 mg/kg do 100 mg/kg.

Zlúčeniny možno podávať lokálne (napr. do pľúc a/alebo dýchacích ciest) vo forme roztokov, suspenzií, hydrofluóralkánových aerosólov a suchých práškových prípravkov, napr. prípravkov v inhalačnom zariadení známom ako Turbuhaler®; alebo systémovo, napr. orálnym podaním vo forme tabliet, piluliek, kapsúl, sirupov, práškov alebo granúl, alebo parenterálnym podaním vo forme sterilných parenterálnych roztokov alebo suspenzií, alebo rektálnym podaním, napr. vo forme supozitórií.

Zlúčeniny podľa vynálezu možno podávať samotné alebo ako farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu zlúčeninu podľa vynálezu v kombinácii s farmaceuticky prijateľným riedidlom, adjuvans alebo nosičom. Osobitne výhodnými kompozíciami sú tie, ktoré neobsahujú materiál schopný spôsobovať nepriaznivú, napr. alergickú reakciu.

Suché práškové prípravky a tlakové hydrofluóralkánové aerosóly zlúčenín podľa vynálezu možno podávať orálnou alebo nazálnou inhaláciou. Na inhaláciu je zlúčenina s výhodou jemne mletá. Jemne mletá zlúčenina má s výhodou stredný priemer menej ako 10 μm a môže byť suspendovaná vo výtlačnej zmesi pomocou dispergátora, napríklad C_8-C_{20} mastnej kyseliny alebo jej soli (napr. kyseliny olejovej), žlčovej soli, fosfolipidu, alkylsacharidu, perfluórovaného alebo polyetoxylovaného tenzidu alebo iného farmaceuticky prijateľného dispergátora.

Zlúčeniny podľa vynálezu možno podávať aj pomocou inhalátora suchých práškov. Inhalátorom môže byť jednodávkový alebo viacdávkový inhalátor a môže to byť dychom poháňaný inhalátor suchých práškov.

Jednou z možností je zmiešať jemne mletú zlúčeninu s nosičom, napr. mono- di- alebo polysacharidom, cukrovým alkoholom alebo iným polyolom. Vhodnými nosičmi sú cukry, napr. laktóza, glukóza, rafinóza, melezitóza, laktitol, maltitol, trehalóza, sacharóza, manitol; a škrob. Alternatívne môže byť jemne mletá

zlúčenina pokrytá inou látkou. Prášková zmes môže byť dávkovaná do tvrdých želatínových kapsúl, pričom každá obsahuje požadovanú dávku aktívnej zlúčeniny.

Ďalšou možnosťou je spracovať jemne mletý prášok do guľôčok, ktoré sa počas inhalačnej procedúry rozbíjajú. Tento sférizovaný prášok možno plniť do zásobníka liečiva viacdávkového inhalátora, napr. inhalátora známeho ako Turbuhaler, v ktorom dávkovacia jednotka meria požadovanú dávku, ktorú potom pacient inhaluje. Týmto systémom sa pacientovi dodáva aktívna zlúčenina s nosičom alebo bez neho.

Pri orálnom podaní môže byť aktívna zlúčenina zmiešaná s adjuvans alebo nosičom, napr. laktózou, sacharózou, sorbitolom, manitolom, škrobom, napr. zemiakovým škrobom, kukuričným škrobom alebo amylopektínom; celulózovým derivátom; spojivom, napr. želatínou alebo polyvinylpyrolidónom, a/alebo mazadlom, napr. stearanom horečnatým, stearanom vápenatým, polyetylénglykolom, voskom, parafínom a podobne, a potom ju zlisovať do tabliet. Ak sú potrebné obaľované tablety, jadrá pripravené podľa vyššie uvedeného opisu možno obaľovať koncentrovaným roztokom cukru, ktorý môže obsahovať napr. arabskú gumu, želatínu, mastenec, oxid titaničitý a podobne. Alternatívne možno tabletu obaliť vhodným polymérom rozpusteným v ľahko prchavom organickom rozpúšťadle.

Pri príprave mäkkých želatínových kapsúl možno zlúčeninu zmiešať napríklad s rastlinným olejom alebo polyetylénglykolom. Tvrdé želatínové kapsuly môžu obsahovať granuly zlúčeniny s použitím ktorýchkoľvek z vyššie uvedených pomocných látok pre tablety. Do tvrdých želatínových kapsúl možno plniť aj kvapalné alebo polotuhé prípravky liečiva.

Kvapalné prípravky na orálnu aplikáciu môžu byť vo forme sirupov alebo suspenzií, napríklad roztokov obsahujúcich zlúčeninu, pričom zvyšok tvorí cukor a zmes etanolu, vody, glycerolu a propylénglykolu. V prípade potreby môžu také kvapalné prípravky obsahovať farbivá, príchute, sacharín a/alebo karboxymetylcelulózu ako zahusťovadlo alebo ďalšie pomocné látky známe odborníkom z danej oblasti.

Zlúčeniny podľa vynálezu možno podávať aj v spojení s inými zlúčeninami používanými na liečenie vyššie uvedených stavov.

Pojem „medicínska terapia" v tu používanom význame má zahŕňať profylaktické, diagnostické a terapeutické režimy uskutočňované in vivo alebo ex vivo na ľuďoch alebo iných cicavcoch.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady ilustrujú vynález.

Všeobecné metódy

Ak nie je uvedené inak, všetky reakcie sa uskutočnili vo vysušenom skle v argónovej atmosfére pri laboratórnej teplote. Všetky rozpúšťadlá a činidlá sa použili sa bez úprav. Na preparatívnu chromatografiu na silikagéle sa použil silikagél Merck 60 (0,040 – 0,063 mm). Na preparatívnu HPLC sa použila kolóna Kromasil KR-100-5-C18 (250 x 20 mm, Akzo Nobel) a zmesi acetonitril/voda s prietokom 10 ml/min.

Reakcie sa monitorovali pri 254 nm analytickou HPLC použitím kolóny Kromasil C-18 (150 x 4,6 mm) a gradientu (s obsahom 0,1 % kyseliny trifluóroctovej) s 5 až 100 % acetonitrilu vo vode s prietokom 1 ml/min. Odparovanie rozpúšťadiel sa uskutočnilo za zníženého tlaku použitím rotačnej odparky pri maximálnej teplote 40 °C. Produkty sa vysušili za zníženého tlaku pri 40 °C.

^{1}H-NMR spektrá sa zaznamenali na prístroji Varian Inova-400 alebo Unity-500+. Ako interná referencia sa použil centrálny pík deuterovaného chloroformu (δ_H 7,27 ppm), dimetylsulfoxidu-d_6 (δ_H 2,50 ppm) alebo metanolu-d_4 (δ_H 3,35 ppm). Hmotnostné spektrá s nízkym rozlíšením sa získali na systéme Hewlett Packard 1100 LC-MS vybavenom ionizačnou komorou APCI.

Na preparatívnu chromatografiu na silikagéle sa použil silikagél Merck 60 (0,040 – 0,063 mm). Na preparatívnu HPLC sa použila kolóna Kromasil KR-100-5-C18 (250 x 20 mm, Akzo Nobel) a zmesi acetonitril/voda s prietokom 10 ml/min. Reakcie sa monitorovali pri 254 nm analytickou HPLC použitím kolóny Kromasil C-18 (150 x 4,6 mm) a gradientu (s obsahom 0,1 % kyseliny trifluóroctovej) s 5 až 100 % acetonitrilu vo vode s prietokom 1 ml/min. Odparovanie rozpúšťadiel sa uskutočnilo za zníženého tlaku použitím rotačnej odparky pri maximálnej teplote 40 °C. Produkty sa vysušili za zníženého tlaku pri 40 °C.

Príklad 1

6-(Benzyloxy)-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

a) 1-(Benzyloxy)-2-metoxy-4-nitrobenzén

Monohydrát draselnej soli 4-nitroguajakolu (25 g, 111 mmol) a uhličitan cézny (3,25 g, 10 mmol) sa dali do 500 ml jednohrdlovej banky, pridal sa suchý dimetylformamid (200 ml), po kvapkách benzyl bromid (21,4 g, 125 mmol) pri laboratórnej teplote pod atmosférou N_2 a reakčná zmes sa intenzívne miešala približne 3 hodiny. Rozpúšťadlo a nadbytok benzylbromidu sa potom odstránili za zníženého tlaku. K surovému produktu sa pridala voda (200 ml) a etanol (100 ml) a zmes sa refluxovala 10 – 15 minút. Žltkasté kryštály sa odfiltrovali zo studenej zmesi, premyli vodou a vysušili, čím sa získalo 29 g (100 % výťažok) titulnej zlúčeniny.

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

b) 4-(Benzyloxy)-3-metoxyanilín

K 1-(benzyloxy)-2-metoxy-4-nitrobenzénu (26 g, 100 mmol) rozpustenému v etanole (500 ml) v 2-litrovej jednohrdlovej banke sa po kvapkách v priebehu 30 minút pridal roztok ditioničitanu sodného vo vode (500 ml), miešanie pokračovalo pri laboratórnej teplote 2 h a potom sa reakčná zmes zahrievala na 70 – 80 °C počas približne 4 h, ochladila sa a zalkalizovala uhličitanom sodným. Zrazenina sa odfiltrovala, premyla vodou a vysušila. Spojené vodné fázy sa extrahovali etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyli vodou, vysušili nad síranom sodným, prefiltrovali a odparili dosucha. Zvyšok sa skombinoval s odfiltrovanou zrazeninou, čím sa získalo 9,3 g (41 % výťažok) produktu.

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

c) Dietyl 2-(4-benzyloxy-3-metoxyanilino)metylénmalonát

Zmes 4-(benzyloxy)-3-metoxyanilínu (9,3 g, 40 mmol) a dietyl etoxymetylénmalonátu (9,65 g, 45 mmol) sa zahrievala na 120 °C počas 1 – 1,5 h a

vzniknutý etanol sa odstránil za zníženého tlaku, čím sa získalo 16 g (100 % výťažok) titulnej zlúčeniny.

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

d) Etyl 6-benzyloxy-4-chlór-7-metoxy-3-chinolínkarboxylát

Zmes dietyl 2-(4-(benzyloxy-3-metoxyanilino)metylénmalonátu (16 g, 40 mmol), toluénu (100 ml) a oxychloridu fosforečného (25 ml) sa zahrievala na reflux pod dusíkovou atmosférou 5 hodín. Po ochladení sa roztok odparil, aby sa odstránili rozpúšťadlá a nadbytok oxychloridu fosforečného. K zvyšku sa pridal vodný hydrogenuhličitan sodný, voda a troška etanolu a zmes sa zahrievala niekoľko minút na reflux. Po ochladení sa zrazenina odfiltrovala, premyla trikrát vodou a vysušila vo vákuu pri 50 °C, čím sa získalo 12 g (81 % výťažok) titulnej zlúčeniny.

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

e) Kyselina 6-(benzyloxy)-4-chlór-7-metoxy-3-chinolínkarboxylová

Etyl 6-(benzyloxy)-4-chlór-7-metoxy-3-chinolínkarboxylát (11,9 g, 32 mmol) sa rozpustil v zmesi tetrahydrofuránu (THF) a metanolu (300 ml) v pomere 1:1. Pridal sa vodný hydroxid sodný (2,0 M, 65 ml, 130 mmol) a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 2 hodiny. Organické rozpúšťadlá sa odstránili na rotačnej odparke a získaný roztok sa zriedil ďalšou vodou (200 ml), ochladil sa na ľade a okyslil na pH 2 – 3 kyselinou chlorovodíkovou za intenzívneho miešania. Zrazenina sa odfiltrovala a dvakrát premyla vodou, dvakrát etanolom a éterom a nakoniec sa vysušila vo vákuu pri 50 °C cez noc, čím sa získala biela tuhá látka, 11,0 g (100 % výťažok).

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

f) 6-(Benzyloxy)-4-chlór-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes kyseliny 6-benzyloxy-4-chlór-7-metoxy-3-chinolínkarboxylovej (11,0 g, 32 mmol), tionylchloridu (30 ml) a toluénu (100 ml) sa refluxovala 2 hodiny pod atmosférou N_2.

Po ochladení sa toluén a nadbytok tionylchloridu odstránil na rotačnej odparke a zvyšok sa suspendoval v acetóne (250 ml) a získaná suspenzia sa ochladila v ľadovom kúpeli. Postupne sa pridal vodný roztok amoniaku (25 %, 20 ml), pričom sa teplota udržiavala pod 10 °C. Miešanie pokračovalo 3 hodiny a acetón sa potom odstránil na rotačnej odparke. Zvyšok sa suspendoval vo vode (200 ml) a miešal sa jednu hodinu, odfiltroval, premyl dvakrát vodou, dvakrát etanolom a éterom a nakoniec sa vysušil vo vákuu pri 50 °C cez noc, čím sa získala žltkastá tuhá látka, 10,4 g (95 % výťažok). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,65 (1 H, s); 8,10 (1 H, s); 7,83 (1 H, s); 7,59 (1 H, s); 7,54 (2 H, bd); 7,50 (1 H, s); 7,46 – 7,34 (3 H, m); 5,33 (2 H, s); 3,98 (3H, s).

g) 6-Benzyloxy-4-3-(hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 6-benzyloxy-4-chlór-7-metoxy-3-chinolínkarboxamidu (1,72 g, 5 mmol), 3-amino-2-metylbenzylalkoholu (0,82 g, 6 mmol) a kyseliny octovej (1,2 ml) v DMF (20 ml) sa zahrievala na 100 °C dve hodiny. Po ochladení sa reakčná zmes vyliala na zmes ľadu a vody (500 ml) a zalkalizovala sa na pH 9 zriedeným hydroxidom sodným. Výsledná zrazenina sa odfiltrovala, premyla vodou, vysušila na vzduchu, premyla dvakrát éterom a potom sa vysušila vo vákuu pri 50 °C, čím sa získalo 2,15 g (97 % výťažok) titulnej zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky.

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

Príklad 2

6-Hydroxy-4-3-(hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 6-benzyloxy-4-3-(hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamidu (2,1 g, 4,7 mmol) a 10 % paládia na uhlíku (0,44 g)

v metanole (50 ml), DMF (40 ml), etylacetáte (40 ml) a kyseline octovej (0,5 ml) sa hydrogenolyzovala pri atmosférickom tlaku pri 25 °C. Po 24 hodinách sa reakčná zmes prefiltrovala cez vrstvu celitu, ktorý sa potom premyl DMF. Spojené filtráty sa zalkalizovali vodným amoniakom a rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku. Zvyšok sa suspendoval v metanole (10 ml), prefiltroval a premyl metanolom a éterom a vysušil sa vo vákuu pri 50 °C cez noc, čím sa získalo 1,1 g (66 % výťažok) titulnej zlúčeniny vo forme žltej tuhej látky.

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

Príklad 3

4-(3-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-6-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid

Zmes 6-hydroxy-4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolín-karboxamidu (0,071 g, 0,20 mmol), 4-(3-chlórpropyl)morfolínu (0,036 g, 0,22 mmol), uhličitanu cézneho (0,13 g, 0,40 mmol) a DMF (2,5 ml) sa zahrievala na 100 °C dve hodiny. Po ochladení sa reakčná zmes vyliala do vody a extrahovala sa trikrát dichlórmetánom, rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku a zvyšok sa chromatografoval na oxide kremičitom pomocou zmesi dichlórmetán/metanol/amoniak (200:10:1) ako eluentu.

Frakcie obsahujúce produkt (mierne nečisté) sa skombinovali a odparili. Zvyšok sa rozotrel s eluentom, čím sa získalo 40 mg (38 % výťažok) titulnej zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky.

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

Príklad 4

4-(3-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-6-(2-metoxyetoxy)-3-chinolínkarboxamid

Pripravený podľa metódy opísanej v príklade 3

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

Príklad 5

4-(3-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-6-oktyloxy-3-chinolínkarboxamid

Pripravený podľa metódy opísanej v príklade 3

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

Príklad 6

4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-6-[2-(4-morfolinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid

Pripravený podľa metódy opísanej v príklade 3

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

Príklad 7

4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-6-[2-(1-piperidinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid

Pripravený podľa metódy opísanej v príklade 3

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

Príklad 8

4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-6-[2-(1-pyrolidinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid

Pripravený podľa metódy opísanej v príklade 3.

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

Príklad 9

6-[2-(dimetylamino)etoxy]-4-(3-(hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Pripravený podľa metódy opísanej v príklade 3.

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

Príklad 10

6-[2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy]-4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Pripravený podľa metódy opísanej v príklade 3.

^{1}H NMR DMSO(d6): δ 10,81 (1 H, s); 8,89 (1 H, s); 8,28 (1 H, brs); 7,60 (1 H, brs); 7,27 (1 H, s); 7,17 (1 H, d); 7,03 (1 H, t); 6,58 (1 H, d); 6,48 (1 H, s); 5,18 (1 H, brt); 4,57 (2 H, d); 4,23 (2 H, brs); 3,91 (3 H, s); 2,74 (3 H, s); 2,66 (3 H, s); 2,22 (3 H, s).

Príklad 11

6-(2-amino-2-oxoetoxy)-4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Pripravený podľa metódy opísanej v príklade 3.

^{1}H NMR DMSO(d6): δ 10,71 (1 H, s); 8,88 (1 H, s); 8,26 (1 H, brs); 7,59 (1 H, brs); 7,27 (1 H, s); 7,26 (1 H, s); 7,18 (1 H, d); 7,05 (1 H, s); 7,03 (1 H, t); 6,62 (1 H, s); 6,58 (1 H, d); 5,11 (1 H, t); 4,57 (2 H, d); 3,91 (3 H, s); 3,85 (2 H, s); 2,26 (3 H, s).

Príklad 12

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid

a) 4-Chlór-7-hydroxy-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 7-benzyloxy-4-chlór-6-metoxy-3-chinolínkarboxamidu (1,0 g, 2,9 mmol) pripraveného ako v príklade 1 a tionalizolu (1,75 ml, 4,1 mmol) v TFA (15 ml) sa refluxovala tri hodiny. Po ochladení sa rozpúšťadlá odstránili za zníženého tlaku a zvyšok sa vylial do vody a zalkalizoval vodným amoniakom. Zrazenina sa odfiltrovala, premyla vodou a vysušila, čím sa získalo 0,52 g (72 % výťažok) titulnej zlúčeniny.

b) 4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-7-hydroxy-6-metoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,056 g, 0,22 mmol), 2-etylanilínu (32 μl, 0,26 mmol) a kyseliny octovej (10 μl) v etanole (5 ml) sa zahrievala na reflux štyri hodiny. Rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku a zvyšok sa chromatografoval na oxide kremičitom s použitím metanolu ako eluentu. Produkt sa rozpustil v DMSO (5 ml), pridal sa morfolinopropylchlorid (0,018 g, 0,11 mmol) a Cs_2CO_3 (0,090 g, 0,28 mmol) a zmes sa zahrievala na 100 °C 20 hodín. Po ochladení sa zmes vyliala do vody a vodné fázy sa extrahovali dichlórmetánom. Zvyšok sa chromatografoval na oxide kremičitom s použitím dichlórmetánu a metanolu (9/1 – 1/1) ako eluentu, čím sa získalo 9 mg (9 % výťažok) titulnej zlúčeniny. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 11,05 (1 H, s); 8,96 (1 H, s); 7,35 (1 H, s); 7,32 (1 H,

dd); 7,12 (2 H, m); 6,91 (1 H, dd); 6,74 (1 H, s); 4,22 (2 H, m); 3,68 (4 H, m); 3,25 (3 H, s); 2,80 (2 H, m); 2,52 (2 H, q); 2,44 (4 H, m); 2,08 (2 H, m); 1,30 (3 H, t).

Titulné zlúčeniny príkladov 13 – 15 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 12.

Príklad 13

6-Metoxy-4-[2-(metylsulfanyl)anilino]-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,76 (1 H, s); 8,89 (1 H, s); 7,34 (1 H, s); 7,32 (1 H, d); 7,11 (1 H, dd); 7,02 (1 H, dd); 6,79 (1 H, d); 6,75 (1 H, s); 4,21 (2 H, t); 3,72 (4 H, t); 3,39 (3 H, s); 2,55 – 2,42 (6 H, m); 2,49 (3 H, s); 2,10 – 2,02 (2 H, m).

Príklad 14

4-[3-(Hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 15

4-(1*H*-Indol-4-ylamino)-6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 16

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

Zmes 7-hydroxy-6-metoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamidu (0,026 g, 0,080 mmol), DMSO (2,5 ml), K_2CO_3 (0,017 g, 0,12 mmol) a metyl 4-chlórbutanoátu (0,011 g, 0,080 mmol) sa refluxovala 2 h. Reakčná zmes sa prefiltrovala, odparila a chromatografovala na oxide kremičitom, čím sa získala titulná zlúčenina.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 10,72 (1 H, s); 8,85 (1 H, s); 8,25 (1 H, brs); 7,58 (1 H, brs); 7,28 (1 H, d); 7,22 (1 H, s); 7,10 – 6,97 (2 H, m); 6,68 (1 H, d); 6,67 (1 H, s); 4,10 (2 H, t); 3,57 (3 H, s); 3,26 (3 H, s); 3,28 (3 H, s); 2,05 – 1,93 (4 H, m). APCI-MS m/z: 424,1 [MH^+]

Príklad 17

4-(2-Etylanilino)-7-(3-hydroxypropoxy)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-(2-etylanilino)-7-hydroxy-6-metoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,12 g, 0,35 mmol), DMSO (15 ml), Cs_2CO_3 (0,34 g, 1,0 mmol) a 1,3-dibrómpropánu sa miešala pri 100 °C 2 h. Reakčná zmes sa vyliala do $NaHCO_3$ (aq.) a extrahovala sa dichlórmetánom. Látka sa chromatografovala, čím sa získala titulná zlúčenina (0,012 g, 9 %).

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

APCI-MS m/z: 396,1 [MH^+]

Príklad 18

6-Metoxy-7-[2-(4-morfolinyl)etoxy]-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa metódy opísanej v príklade 12.

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

APCI-MS m/z: 437,2 [MH^+]

Príklad 19

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-(2-etylanilino)-7-hydroxy-6-metoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,22 g, 0,65 mmol), DMF (15 ml), Cs_2CO_3 (0,64 g, 1,98 mmol) a 2-brómetylmetyléteru sa miešala pri 100 °C 2 h. Reakčná zmes sa odparila a chromatografovala, čím sa získala titulná zlúčenina (0,045 g, 18 %).

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

APCI-MS m/z: 396,1 [MH^+]

Príklad 20

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid

a) Etyl 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propanoát

Do roztoku 1H-1,2,4-triazolu (5 g, 72,4 mmol), EtOH (36 ml) a Na (1,66 g, 72,4 mmol) sa po kvapkách pridal etyl 3-brómpropionát (9,9 ml, 79,6 mmol). Reakčná zmes sa miešala cez noc, prefiltrovala sa, odparila na 50 ml a predestilovala, čím sa získala titulná zlúčenina (3,3 g, 30 %) vo forme bielej tuhej látky.

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

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

Do roztoku etyl 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propanoátu (2,95 g, 17,5 mmol) v éteri (90 ml) sa pridal $LiAlH_4$ (0,66 g, 17,5 mmol). Po 60 h zahrievania na reflux sa pridalo 10 ml 50 % metanolu vo vode. Reakčná zmes sa prefiltrovala a filter sa premyl 100 ml metanolu a dvakrát 100 ml horúcej vody. Po odparení a po vyčistení preparatívnou HPLC sa získal titulný produkt.

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

c) 1-(3-Chlórpropyl)-1*H*-1,2,4-triazol

3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-propanol (0,1 60 g, 1,3 mmol) sa refluxoval v tionylchloride (3 ml) 2 h. Reakčná zmes sa odparila, čím sa získala titulná zlúčenina. APCI-MS m/z: 146,1 [MH^+]

d) 4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa metódy opísanej v príklade 17. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 10,71 (1 H, s); 8,70 (1 H, s); 8,07 (1 H, s); 7,94 (1 H, s); 7,34 – 7,29 (1 H, m); 7,20 (1 H, s); 7,16 – 7,05 (2 H, m); 6,90 – 6,85 (1 H, m); 6,76 (1 H, s); 4,44 (2 H, t); 4,28 (2 H, t); 3,62 (3 H, s); 2,80 (2 H, q); 2,46 (2 H, m); 1,30 (3 H, t). APCI-MS m/z: 447,5 [MH^+]

Príklad 21

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-[4-(4-morfolinyl)butoxy]-3-chinolínkarboxamid

4-(2-Etylanilino)-7-hydroxy-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid (0,064 g, 0,19 mmol) sa rozpustil v DMSO (4 ml), pridal sa 1-bróm-4-chlórbután (22 µl, 0,19 mmol) a Cs_2CO_3 (0,18 g, 0,55 mmol) a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote tri dni. Zmes sa vyliala do vody a extrahovala sa dichlórmetánom. Zvyšok sa chromatografoval na oxide kremičitom s použitím etylacetátu a metanolu (1:0 -> 1:1) ako eluentu. Výsledný olej sa rozpustil v DME, pridal sa morfolín (25 µl, 0,29 mmol) a katalytické množstvo KI a zmes sa zahrievala na reflux štyri dni. Po ochladení sa zmes vyliala do vody a extrahovala sa dichlórmetánom. Surový produkt sa vyčistil preparatívnou HPLC, čím sa získalo 20 mg (22 % výťažok) titulnej zlúčeniny. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 11,31 (1 H, s); 9,02 (1 H, s); 7,40 (1 H, s); 7,34 (1 H, d); 7,22 – 7,11 (2 H, m); 6,95 (1 H, d); 6,73 (1 H, s); 4,18 (2 H, t); 3,72 (4 H, m); 3,29 (3 H, s); 2,79 (2 H, q); 2,5 – 2,40 (6 H, m); 1,93 (2 H, m); 1,69 (2 H, m); 1,28 (3 H, t).

Príklad 22

a) 7-(3-Chlórpropoxy)-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

7-Hydroxy-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid (0,90 mg, 2,54 mmol) sa rozpustil v DMF (10 ml), pridal sa 1-bróm-4-chlórbután (0,28 ml, 2,79 mmol) a Cs_2CO_3 (1,7 g, 5,2 mmol) a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote tri dni. Zmes sa vyliala do vody a extrahovala sa dichlórmetánom. Zvyšok sa chromatografoval na oxide kremičitom s použitím

etylacetátu a metanolu (1:0 –> 5:1) ako eluentu, čím sa získalo 550 mg (50 % výťažok) titulnej zlúčeniny.

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

Príklad 23a, 23b

7-{3-[(*cis*)-2,6-Dimetylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid a 7-{3-[(*trans*)-2,6-Dimetylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

7-(3-Chlórpropoxy)-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid (50 mg, 0,12 mmol) sa rozpustil v DME (3 ml), pridal sa 2,6-dimetylmorfolín (25 μl, 0,29 mmol) a katalytické množstvo KI a zmes sa zahrievala na reflux štyri dni. Po ochladení sa zmes prefiltrovala a surový produkt sa vyčistil preparatívnou HPLC, čím sa získalo 14 mg (23 % výťažok) *cis*-zlúčeniny a 8 mg (13 % výťažok) *trans*-zlúčeniny.

7-{3-[(*cis*)-2,6-dimetylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid:

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

7-{3-[(*trans*)-2,6-dimetylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid:

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

Titulné zlúčeniny príkladov 24 – 26 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 23.

Príklad 24

4-[3-(Hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-7-[3-(1-piperidinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 25

7-{3-[(2-Etoxyetyl)amino]propoxy}-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 26

4-[3-(Hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-7-[3-(4-tiomorfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,81 (1 H, s); 7,31 (1 H, d); 7,22 (1 H, s); 7,18 (1 H, t); 6,86 (1 H, d); 6,80 (1 H, s); 4,75 (2 H, s); 4,20 (2 H, t); 3,38 (3 H, s); 3,08 (2 H, m); 2,80 – 2,60 (8 H, m); 2,39 (3 H, s); 2,08 (2 H, m).

Príklad 27

6-[3-(Dimetylamino)propoxy]-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

a) 6-(Benzyloxy)-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa metódy opísanej v príklade 1g.

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

b) 4-(2-Etylanilino)-6-hydroxy-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa metódy opísanej v príklade 2. ^{1}H NMR (DMSOd6): δ 10,52 (1 H, s); 9,54 (1 H, brs); 8,86 (1 H, s); 8,29 (1 H, brs); 7,62 (1 H,

brs); 7,28 (1 H, s); 7,28 (1 H, m); 6,98 (2 H, m); 6,76 (1 H, s); 6,45 (1 H, m); 3,92 (3 H, s); 2,75 (2 H, q); 1,29 (3 H, t). APCI-MS m/z: 338 [MH^+]

c) 6-[3-(Dimetylamino)propoxy]-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Na polymér viazaný trifenylfosfín (0,15 g, 0,44 mmol) a 3-dimetylamino-1-propanol (26 µl, 0,22 mmol) sa suspendoval a rozpustil v CH_2Cl_2 a THF pri –15 °C, miešal sa 30 min a po kvapkách sa pridal DEAD (70 µl, 0,44 mmol) pri –15 °C. 4-(2-Etylanilino)-6-hydroxy-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid (50 mg, 0,15 mmol) sa suspendoval v THF a pridal sa do reakčnej zmesi. Reakčná zmes sa miešala cez noc a teplota sa nechala vystúpiť na ~10 °C. Polymér sa odfiltroval a filtrát sa nakoncentroval za zníženého tlaku. Produkt sa vyčistil preparatívnou HPLC, čím sa získalo 15 mg (24 %) bielych kryštálov.

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

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

Titulné zlúčeniny príkladov 28 – 33 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 27.

Príklad 28

4-(2-Etylanilino)-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 29

4-(2-Etylanilino)-7-metoxy-6-(3-tienylmetoxy)-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 30

6-[2-(Dimetylamino)etoxy]-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 31

6-(3-Aminopropoxy)-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Zlúčenina sa syntetizovala podľa vyššie uvedeného použitím Boc-amino chráneného alkoholu. Po odfiltrovaní polyméru a odparení sa zvyšok rozpustil v CH_2Cl_2 a TFA (50:50) a miešal sa pri laboratórnej teplote 30 min. Rozpúšťadlo sa odparilo a produkt sa vyčistil preparatívnou HPLC.

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

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

4-(2-Etylanilino)-7-metoxy-6-[2-(metylamino)etoxy]-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 33

6-(2-Aminoetoxy)-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,80 (1 H, s); 7,36 (1 H, brd); 7,23 (1 H, s); 7,14 (2 H, m); 6,84 (1 H, brd); 6,78 (1 H, s); 3,96 (3 H, s); 3,41 (2 H, brt); 2,79 (4 H, m); 1,29 (3 H, t).

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

Príklad 34

7-[3-(Dimetylamino)propoxy]-4-(2-etylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

a) 4-(2-Etylanilino)-7-benzyloxy-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa opisu v príklade 27a vychádzajúc zo 7-benzyloxy-4-chlór-6-metoxy-3-chinolínkarboxamidu pripraveného analogicky ako v príklade 1. Výťažok 4,4 g (89 %) svetlohnedého prášku.

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

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

b) 4-(2-Etylanilino)-7-hydroxy-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa prikladu 27b.

Výťažok 0,3 g (90 %) žltého oleja, ktorý kryštalizuje po niekoľkých hodinách.

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

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

c) 7-[3-(Dimetylamino)propoxy]-4-(2-etylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa prikladu 27c.

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

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

Titulné zlúčeniny príkladov 35 – 37 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 34.

Príklad 35

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-{3-[metyl(4-pyridinyl)amino]propoxy}-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 36

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-{2-[metyl(4-pyridinyl)amino]etoxy}-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 37

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-[2-(metylamino)etoxy]-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 38

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-[2-(1-piperazinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid

Trifenylfosfín (0,12 g, 0,44 mmol) a 1-(2-hydroxyetyl)piperazín (25 μl, 0,22 mmol) sa rozpustil v CH_2Cl_2 a THF pri –15 °C a miešal sa 30 min. Po kvapkách sa pridal DEAD (70 μl, 0,44 mmol) pri –15 °C. 4-(2-Etylanilino)-7-hydroxy-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid (0,50 g, 0,15 mmol) sa suspendoval v THF a pridal sa do reakčnej zmesi. Reakčná zmes sa miešala cez noc a teplota sa nechala vystúpiť na

~10 °C. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a produkt sa vyčistil preparatívnou HPLC, čím sa získalo 34 mg (24 %) číreho oleja.

^{1}HNMR (CD_3OD): δ 8,80 (1 H, s); 7,36 (1 H, m); 7,21 (1 H, s); 7,13 (2 H, m); 6,83 (1 H, m); 6,77 (1 H, s); 4,28 (2 H, t); 3,28 (3 H, s); 2,86 (6 H, m); 2,79 (2 H, q); 2,62 (4 H, brs); 1,29 (3 H, t).

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

Titulné zlúčeniny príkladov 39 – 41 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 38.

Príklad 39

4-(2-Etylanilino)-7-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propoxy]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 40

4-(2-Etylanilino)-7-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8,78 (1 H, s); 7,75 (1 H, s); 7,36 (1 H, m); 7,25 (1 H, s); 7,17 (1 H, s); 7,13 (2 H, m); 6,93 (1 H, s); 6,83 (1 H, m); 6,78 (1 H, s); 4,48 (2 H, t); 4,36 (2 H, t); 3,29 (3 H, s); 2,78 (2 H, q); 1,28 (3 H, t).

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

Príklad 41

7-(3-Aminopropoxy)-4-(2-etylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Zlúčenina sa syntetizovala podľa vyššie uvedeného použitím Boc-amino chráneného alkoholu. Po odfiltrovaní polyméru a odparení sa zvyšok rozpustil v CH_2Cl_2 a TFA (50:50) a miešal sa pri laboratórnej teplote 30 min. Rozpúšťadlo sa odparilo a produkt sa vyčistil preparatívnou HPLC.

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

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

Príklad 42

7-Hydroxy-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa metódy opísanej v príklade 34b.

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

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

Príklad 43

6-{[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino}-7-metoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

a) Etyl 4-Chlór-6-bróm-7-metoxy-3-chinolínkarboxylát

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa opisu autorov Burke et al., *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 425 – 432.

b) Etyl 6-bróm-7-metoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxylát

Etyl 6-bróm-4-chlór-7-metoxy-3-chinolínkarboxylát (0,90 g, 2,6 mmol), o-toluidín (0,30 ml, 2,9 mmol) a AcOH (1 ml) sa rozpustili v EtOH (50 ml) a refluxovali sa 4 hod. Po ochladení sa zmes neutralizovala vodným amoniakom a zrazenina sa odfiltrovala, čím sa získalo 870 mg (80 %) zeleného prášku.

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

c) 6-{[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino}-7-metoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

Zmes 6-brómchinolínu (0,25 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,005 mmol), BINAP (0,015 mmol), Cs_2CO_3 (0,33 mmol) a 1-(3-aminopropyl)imidazolu (0,29 mmol) sa miešala pri 90 °C cez noc pod N_2. Po ochladení sa zmes vyčistila flash stĺpcovou chromatografiou na silikagéle. Elúciou CH_2Cl_2 a potom CH_2Cl_2/MeOH (10:1) sa získalo 110 mg (100 %) žltého oleja, ktorý obsahoval malé fosfínové nečistoty. APCI-MS m/z: 460 [MH^+]

Surový etylester sa hydrolyzoval v MeOH/5 M NaOH (1:1) pri laboratórnej teplote cez noc. Po nakoncentrovaní vo vákuu sa zvyšná vodná fáza okyslila 2 M HCl a premyla sa CH_2Cl_2. Vodná fáza sa neutralizovala 5 M Na_2CO_3 a extrahovala sa $CHCl_3$. Nakoncentrovaním vo vákuu sa získalo 25 mg (25 %) žltého oleja. APCI-MS m/z: 432 [MH^+]

Surová kyselina (0,025 g, 0,06 mmol) a CDI (0,020 g, 0,1 mmol) sa rozpustili v DMF a miešali sa pri 60 °C 1 h. Zmes sa ochladila v kúpeli EtOH a suchého ľadu, nasýtila sa NH_3(g) a potom sa miešala pri laboratórnej teplote 45 minút. Zmes sa zriedila $CHCl_3$, premyla sa nasýteným vodným $NaHCO_3$ a vodou a nakoncentrovala sa za zníženého tlaku. Vyčistením preparatívnou HPLC sa po odstránení trifluóracetátu získalo 15 mg (60 %) bielej tuhej látky.

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

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

Titulné zlúčeniny príkladov 44 – 46 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 43.

Príklad 44

7-Metoxy-6-[(2-metoxyetyl)amino]-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 45

7-Metoxy-6-{[2-(4-morfolinyl)etyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,41 (1 H, s); 8,74 (1 H, s); 8,23 (1 H, brs); 7,56 (1 H, brs); 7,25 (1 H, d); 7,17 (1 H, s); 6,96 (2 H, m); 6,50 (1 H, s); 6,22 (1 H, d); 5,43 (1 H, t); 3,95 (3 H, s); 3,42 (4 H, brt); 2,71 (2 H, q); 2,33 (3 H, s); 2,19 (6 H, m).

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

Príklad 46

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

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

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

Príklad 47

6-Metoxy-7-{[2-(4-morfolinyl)etyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

a) Etyl 4-Chlór-7-bróm-6-metoxy-3-chinolínkarboxylát

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa opisu autorov Burke et al., *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 425 – 432.

b) Etyl 7-bróm-6-metoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxylát

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa metódy opísanej v príklade 43b.

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

c) 6-Metoxy-7-{[2-(4-morfolinyl)etyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa metódy opísanej v príklade 43c.

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

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

Titulné zlúčeniny príkladov 48 – 51 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 47.

6-Metoxy-7-[(2-metoxyetyl)amino]-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 49

7-{[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino}-6-metoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 50

7-[(1-Benzyl-4-piperidinyl)amino]-6-metoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 51

6-Metoxy-6-{[3-(4-morfolinyl)propyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 52

4-[3-(Hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

a) Etyl 6,7-dimetoxy-4-chlór-3-chinolínkarboxylát

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa opisu autorov Burke et al., *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 425 – 432.

b) 6,7-Dimetoxy-4-chlór-3-chinolínkarboxamid

Zmes etyl 6,7-dimetoxy-4-chlór-3-chinolínkarboxylátu (3,0 g, 10,2 mmol) sa rozpustila v 40 ml metanolu a NaOH(aq) (20 ml, 5 M). Zmes sa zahrievala na 100 °C štyri hodiny. Po ochladení sa metanol odparil. Vodný roztok sa okyslil 2 M HCl na pH 2 – 3. Biela zrazenina sa centrifugovala a potom sa dekantovala. Tento postup sa opakoval dvakrát. Tuhá látka sa sušila vo vákuu cez noc. Tuhá látka sa rozpustila v 50 ml tionylchloridu a zahrievala sa na reflux tri hodiny. Po ochladení sa nadbytok tionylchloridu odstránil na rotačnej odparke a zvyšok sa suspendoval v acetóne. Získaná suspenzia sa ochladila v ľadovom kúpeli. Pridal sa hydroxid amónny (7 ml), pričom sa teplota udržiavala pod 0 °C. Suspenzia sa miešala 30 min a tuhá fáza sa odfiltrovala, premyla vodou a vysušila na vzduchu.

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

c) 4-[3-(Hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,15 g, 0,56 mmol), 3-amino-2-metylbenzylalkoholu (0,1 g, 0,73 mmol) a kyseliny octovej (0,2 ml) v EtOH (10 ml) sa refluxovala 4 h. Po ochladení sa pH upravilo na 9 pomocou vodného

NH_3. Výsledná zrazenina sa odfiltrovala, premyla studeným EtOH a vysušila vo vákuu pri 40 °C, čím sa získalo 0,1 g (49 % výťažok) titulnej zlúčeniny.

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

APCI-MS m/z: 368,2 [MH^+]

Titulné zlúčeniny príkladov 53 – 56 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 52.

Príklad 53

4-(2-Brómanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10,28 (1 H, s); 8,80 (1 H, s); 7,63 (1 H, d); 7,34 (1 H, s); 7,21 (1 H, s); 7,10 (1 H, t); 7,05 (1 H, t); 6,90 (1 H, t); 6,75 (1 H, s); 6,72 (1 H, s); 4,0 (3 H, s); 3,48 (3 H, s).

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

Príklad 54

4-(4-Hydroxy-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 55

6,7-Dimetoxy-4-(2-metoxyanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 56

4-(4-Fluór-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 57

4-[(1-Etyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 1-etyl-5-aminopyrazolu (0,030 g, 0,27 mmol) a kyseliny octovej (40 μl) v DMF (0,8 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 7,5 h. DMF sa odparil za zníženého tlaku a zvyšok sa rozpustil v zmesi MeCN a vody (1:7) obsahujúcej 0,1 % kyseliny trifluóroctovej. Preparatívnou HPLC s použitím gradientu (s obsahom 0,1 % kyseliny trifluóroctovej) 10 -> 40 % MeCN vo vode ako eluentu sa po odparení získala titulná zlúčenina vo forme soli s kyselinou trifluóroctovou. Produkt sa suspendoval v nasýtenom vodnom $NaHCO_3$ a absorboval sa na krátku kolónu SPE [ISOLUTE™ C18 (EC)] upravenú pôsobením postupne metanolu a vody. Stĺpec sa premýval vodou, kým pH eluentu nebolo neutrálne. Produkt sa potom eluoval metanolom, rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa vykryštalizoval z etanolu, čím sa získala titulná zlúčenina (19 mg, 32 %).

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

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

Príklad 58

4-(3-Aminokarbonyl-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 3-amino-2-metylbenzamidu (0,036 g, 0,24 mmol) a kyseliny octovej (40 μl) v DMF (0,8 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 18 h. Po ochladení sa reakčná zmes

zriedila vodou (20 ml) a zalkalizovala sa 1 M NaOH. Zrazenina sa odfiltrovala, prepláchla vodou a vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (41 mg, 61 %).

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

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

Príklad 59

6,7-Dimetoxy-4-(2,3-dimetylanilino)-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 2,3-dimetylanilínu (20 µl, 0,22 mmol) a kyseliny octovej (40 µl) v DMF (0,8 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 3,5 h. Po ochladení sa reakčná zmes zriedila vodou (15 ml) a zalkalizovala sa 1 M NaOH. Zrazenina sa oddelila filtráciou, prepláchla vodou a vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (48 mg, 79 %).

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

Príklad 60

6,7-Dimetoxy-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenylamino)-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,090 g, 0,34 mmol), 5,6,7,8-tetrahydronaftylamínu (0,062 g, 0,42 mmol) a kyseliny octovej (80 µl) v DMF (1,6 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 3,5 h. Po ochladení sa reakčná zmes zriedila vodou (20 ml) a zalkalizovala sa 1 M NaOH. Zrazenina sa odfiltrovala, prepláchla vodou a vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (62 mg, 48 %).

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

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

Príklad 61

4-(4-Karboxy-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 3-amino-2-metylbenzoovej kyseliny (0,035 g, 0,23 mmol) a kyseliny octovej (40 µl) v DMSO (0,8 ml) sa miešala pri 100 °C počas 5 h. Po ochladení sa reakčná zmes premyla niekoľkokrát dietyléterom. Olejovitý zvyšok sa rozpustil vo vode, zalkalizoval sa 1 M NaOH a potom sa slabo okyslil kyselinou octovou. Zmes sa nechala stáť pri 5 °C cez noc a získaná zrazenina sa oddelila filtráciou, prepláchla vodou a vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (35 mg, 50 %).

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

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

Príklad 62

4-(1*H*-Indol-4-ylamino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,90 g, 0,34 mmol), 4-aminoindolu (0,039 g, 0,23 mmol), octanu sodného (0,020 g, 0,23 mmol) a kyseliny octovej (40 µl) v DMF (0,8 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 4,5 h. Po ochladení sa reakčná zmes zriedila vodou (20 ml) a zalkalizovala sa 1 M NaOH. Zrazenina sa izolovala centrifugovaním, znova sa suspendovala vo vode a znova sa centrifugovala. Postup sa opakoval dvakrát a tuhá látka sa vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (27 mg, 43 %).

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

APCI-MS m/z: 363,1 [MH^+]

Príklad 63

4-(3-Chlór-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 3-chlór-2-metylanilínu (25 μl, 0,21 mmol) a kyseliny octovej (40 μl) v DMF (0,8 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 4,5 h. Po ochladení sa reakčná zmes zriedila vodou (15 ml) a zalkalizovala sa 1 M NaOH. Zrazenina sa oddelila filtráciou, prepláchla vodou a vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (51 mg, 79 %).

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

Príklad 64

4-[2-(Aminokarbonyl)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 2-aminobenzamidu (0,029 g, 0,21 mmol) a kyseliny octovej (40 μl) v DMF (0,8 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 6 h. Po ochladení sa reakčná zmes odparila. Zvyšok sa rozpustil v zmesi MeCN a vody (1:3) obsahujúcej 0,1 % kyseliny trifluóroctovej a kalný roztok sa prefiltroval cez vrstvu sklenej vaty. Preparatívnou HPLC s použitím gradientu (s obsahom 0,1 % kyseliny trifluóroctovej) 10 -> 40 % MeCN vo vode ako eluentu sa po odparení získala titulná zlúčenina vo forme soli s kyselinou trifluóroctovou. Produkt sa suspendoval v nasýtenom vodnom $NaHCO_3$ a absorboval sa na krátku kolónu SPE [ISOLUTE™ C18 (EC)] upravenú pôsobením postupne metanolu a vody. Stĺpec sa premýval vodou, kým pH eluentu nebolo neutrálne. Produkt sa potom eluoval metanolom. Po odparení sa zvyšok vykryštalizoval z etanolu, čím sa získala titulná zlúčenina (26 mg, 41 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,87 (1 H, s); 8,79 (1 H, s); 8,07 (1 H, bd, *J* 7,5 Hz); 7,66 (1 H, dd, *J* 7,7 a 1,2 Hz); 7,47 (1 H, bd, *J* 5,6 Hz); 7,34 (1 H, s); 7,20 (1 H, dt, 77,7 a 1,2 Hz); 6,95 (1H, s); 6,92 (1H, d, *J* 7,4 Hz); 6,52 (1H, d, *J* 8,1 Hz); 3,93 (3 H, s) a 3,50 (3 H, s).

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

Príklad 65

4-(3-Hydroxy-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 3-amino-2-metylfenolu (0,032 g, 0,26 mmol) a kyseliny octovej (40 μl) v DMF (0,8 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 1,5 h. Po ochladení sa zmes zriedila vodou (15 ml) a zalkalizovala sa nasýteným $NaHCO_3$. Titulná zlúčenina, ktorá sa pomaly zrážala, sa odfiltrovala a vysušila, čím sa získalo 34 mg (55 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,77 (1 H, s); 9,49 (1 H, s); 8,86 (1 H, s); 8,25 (1 H, bs); 7,58 (1 H, bs); 7,24 (1 H, s); 6,88 (1 H, t, *J* 8,0 Hz); 6,76 (1 H, s); 6,61 (1 H, d, *J* 8,0 Hz); 6,23 (1 H, d, *J* 7,9 Hz); 3,89 (3 H, s); 3,30 (3 H, s) a 2,11 (3 H s).

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

Príklad 66

6,7-Dimetoxy-4-(3-metoxy-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 3-metoxy-2-metylanilínu (0,036 g, 0,26 mmol) a kyseliny octovej (40 μl) v DMF (0,8 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 2,5 h. Po ochladení sa zmes zriedila vodou (15 ml) a zalkalizovala sa nasýteným $NaHCO_3$. Získaná gumovitá zrazenina sa oddelila a vykryštalizovala zo zmesi metanolu s vodou, čím sa získala titulná zlúčenina (45 mg, 70 %).

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

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

Príklad 67

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,028 g, 0,10 mmol), 4-amino-1-metylindol hydrochloridu (0,026 g, 0,14 mmol) a octanu sodného (0,013 g, 0,16 mmol) v DMF (0,6 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 8 h. Po ochladení sa zmes zriedila vodou a zalkalizovala sa nasýteným $NaHCO_3$. Gumovitá zrazenina sa

oddelila a vykryštalizovala zo zmesi metanolu s vodou, čím sa získala titulná zlúčenina (24 mg, 60 %).

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

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

Príklad 68

6,7-Dimetoxy-4-[(1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)amino]-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 4-amino-1-indanónu (0,036 g, 0,24 mmol) a kyseliny octovej (40 μl) v DMF (0,6 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 1 h 45 min. Po ochladení sa zmes zriedila vodou a zalkalizovala sa nasýteným $NaHCO_3$. Zrazenina sa oddelila filtráciou, prepláchla vodou a vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (59 mg, 90 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,60 (1 H, s); 8,92 (1 H, s); 8,30 (1 H, bs); 7,67 (1 H, bs); 7,36 (1 H, s); 7,32 – 7,25 (2 H, m); 6,89 (1 H, dd, *J* 6,6 a 2,0 Hz); 6,87 (1 H s); 3,94 (3 H, s); 3,42 (3 H, s); 3,06 – 2,95 (2 H, m) a 2,74 – 2,67 (2 H, m).

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

Príklad 69

4-(1-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)amino-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

6,7-Dimetoxy-4-[(1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)amino]-3-chinolínkarboxamid (0,062 g, 16,4 mmol) sa rozpustil v zmesi metanolu (7 ml), tetrahydrofuránu (4 ml) a vody (3 ml). Po častiach sa v priebehu 5 min pridal bórhydrid sodný (3 x 5 mg). Po 20 min sa reakčná zmes okyslila kyselinou octovou, zalkalizovala sa nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a odparila sa. Zvyšok sa rozdelil medzi vodu a etylacetát. Organická fáza sa premyla dvakrát vodou a odparila. Zvyšok sa rozpustil v metanole a pridala sa voda. Titulná zlúčenina, ktorá sa pomaly zrážala, sa odfiltrovala a vysušila, čím sa získalo 40 mg (64 %).

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

Príklad 70

4-(4-Karboxy-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,046 g, 0,17 mmol), 4-amino-2-metylbenzoovej kyseliny (0,036 g, 0,24 mmol) a kyseliny octovej (40 μl) v DMF (0,8 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 12 h. Po ochladení sa zmes zriedila vodou (15 ml), zalkalizovala sa nasýteným $NaHCO_3$ a potom sa slabo okyslila kyselinou octovou. Zrazenina sa odfiltrovala a suspendovala sa v teplom metanole. Po ochladení sa zrazenina odfiltrovala a vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (31 mg, 47 %).

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

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

Príklad 71

6,7-Dimetoxy-4-(4-metoxykarbonyl-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,046 g, 0,35 mmol), metyl 4-amino-2-metylbenzoátu (0,076 g, 0,46 mmol) a kyseliny octovej (100 μl) v DMF (0,8 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 9 h. Po ochladení sa zmes skombinovala s dvoma podobnými reakčnými zmesami (vychádzajúc z 92 a 46 mg 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu) a zriedila sa vodou. Zmes sa zalkalizovala nasýteným roztokom $NaHCO_3$ a gumovitá zrazenina sa oddelila, premyla vodou a rekryštalizovala z metanolu, čím sa získala titulná zlúčenina (130 mg, 47 %).

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

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

Príklad 72

4-(4-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

6,7-Dimetoxy-4-(4-metoxykarbonyl-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid (0,080 g, 0,20 mmol) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (25 ml, vysušený nad 4 Å molekulovými sitami). Pridal sa bórhydrid lítny (0,15 mg, 6,8 mmol). Zmes sa miešala 24 h a pridal sa ďalší bórhydrid lítny (0,050 g, 2,2 mmol). Reakčná zmes sa miešala ďalších 25 hodín a vyliala sa do chladenej zmesi vody (20 ml) a kyseliny octovej (0,5 ml). Pridala sa kyselina octová (2 ml) a zmes sa odparila za zníženého tlaku. Zvyšok sa suspendoval vo vode, prefiltroval a zrazenina sa premyla vodou a rekryštalizovala z vodného metanolu, čím sa získala titulná zlúčenina (32 mg, 43 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,54 (1 H, s); 8,94 (1 H, s); 8,46 (1 H, bs); 7,86 (1 H, s); 7,69 (1 H, bs); 7,31 (1 H, d, J 1,3 Hz); 7,16 (1 H, dd, 78,1 a 1,4 Hz); 7,04 (1 H, d, J 8,0 Hz); 6,89 (1 H, s); 5,20 (1 H, t, 75,6 Hz); 4,47 (2 H, d, J 5,7 Hz); 3,91 (3 H, s); 3,27 (3 H, s) a 2,23 (3 H, s).

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

Príklad 73

6,7-Dimetoxy-4-(2-propylanilino)-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,062 g, 0,23 mmol) 2-propylanilínu (0,038 g, 0,28 mmol), 2-butanolu (2 ml), DMF (2 ml) a kyseliny octovej (8,2 μl) sa zahrievala cez noc na 100 °C. Po ochladení sa objem roztoku znížil odparením. Zvyšok sa rozpustil vo vode (3 ml) a pridal sa vodný amoniak. Tuhý produkt sa odfiltroval, premyl vodou a vysušil na vzduchu v priebehu 0,5 h, znova sa premyl heptánom a vysušil vo vákuovej peci pri 50 °C, čím sa získala žltohnedá tuhá látka, 35 mg (41 %) titulnej zlúčeniny. APCI-LC/MS m/z 366,1 (MH^+). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,95 (1 H, s); 8,88 (1 H, s); 8,28 (1 H, br s); 7,62 (1 H, br s); 7,29 (1

H, m); 7,24 (1 H, s); 7,05 (2 H, m); 6,68 (1 H, m); 6,63 (1 H, s); 3,88 (3 H, s); 3,21 (3 H, s); 2,67 (2 H, t); 3,65 (2 H, m); 0,93 (3 H, t).

Titulné zlúčeniny príkladov 74 – 86 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 73.

Príklad 74

4-(2-Izopropylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 11,07 (1 H, s); 8,87 (1 H, s); 8,28 (1 H, br s); 7,58 (1 H, br s); 7,40 (1 H, d); 7,23 (1 H, s); 7,13 (1 H, t); 7,07 (1 H, t); 6,68 (1 H, d); 6,59 (1 H, s); 3,88 (3 H, s); 3,35 (1 H, m); 3,18 (3 H, s); 1,27 (6 H, d).

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

Príklad 75

4-[2-(sek-Butyl)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 76

6,7-Dimetoxy-4-[3-(metoxymetyl)-2-metylanilino]-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10,82 (1 H, s); 8,86 (1 H, s); 8,25 (1 H, br s); 7,58 (1 H, br s); 7,22 (1 H, s); 7,08 (2 H, m); 6,71 (1 H, d); 6,64 (1 H, s); 4,45 (2 H, s); 3,86 (3 H, s); 3,22 (3 H, s); 2,25 (3 H, s).

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

Príklad 77

4-[3-(izo-Butoxymetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ 10,83 (1 H, s); 8,83 (1 H, s); 8,23 (1 H, brs); 7,58 (1 H, brs); 7,22 (1 H, s); 7,08 (2 H, m); 6,72 (1 H, d); 6,62 (1 H, s); 4,48 (2 H, s); 3,86 (3 H, s); 3,22 (3 H, s); 3,19 (2 H, d); 2,25 (3 H, s); 1,80 (1 H, m); 0,84 (6 H, d).

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

Príklad 78

4-[3-(kyanometyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10,76 (1 H, s); 8,86 (1 H, s); 8,25 (1 H, br s); 7,60 (1 H, br s); 7,24 (1 H, s); 7,12 (2 H, m); 6,71 (1 H, d); 6,61 (1 H, s); 4,07 (2 H, s); 3,87 (3 H, s); 3,22 (3 H, s); 2,30 (3 H, s).

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

Príklad 79

4-{3-[(Etylamino)metyl]-2-metylanilino}-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila vychádzajúc z terc-butyl 3-amino-2-metylbenzyl(etyl)karbamátu. Odstránením chrániacej skupiny pomocou TFA sa získala titulná zlúčenina.

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

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

Príklad 80

4-{3-[2-(Etylamino)-2-oxoetyl]-2-metylanilino}-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10,86 (1 H, s); 8,85 (1 H, s); 8,23 (1 H, br s); 7,94 (1 H, m); 7,56 (1 H, br s); 7,21 (1 H, s); 7,01 (1 H, d); 6,66 (1 H, m); 6,62 (1 H, s); 3,86 (3 H, s); 3,49 (2 H, s); 3,21 (3 H, s); 3,05 (2 H, m); 2,25 (3 H, s); 1,00 (3 H, t).

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

Príklad 81

Etyl 2-(3-{[3-(aminokarbonyl)-6,7-dimetoxy-4-chinolinyl]amino}-2-metylfenyl)acetát

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10,87 (1 H, s); 8,86 (1 H, s); 8,26 (1 H, br s); 7,56 (1 H, br s); 7,22 (1 H, s); 7,04 (2 H, m); 6,72 (1 H, m); 6,16 (1 H, s); 4,06 (2 H, q); 3,86 (3 H, s); 3,76 (2 H, s); 3,23 (3 H, s); 2,20 (3 H, s); 1,15 (3 H, t).

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

Príklad 82

4-[3-(2-Amino-2-oxoetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10,83 (1 H, s); 8,83 (1 H, s); 8,24 (1 H, br s); 7,56 (1 H, br s); 7,38 (1 H, br s); 7,21 (1 H, s); 7,08 (2 H, m); 6,89 (1 H, br s); 6,66 (1 H, m); 6,62 (1 H, s); 3,86 (3 H, s); 3,50 (2 H, s); 3,22 (3 H, s); 2,26 (3 H, s).

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

Príklad 83

4-[3-(2-Hydroxyetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10,82 (1 H, s); 8,82 (1 H, s); 8,23 (1 H, br s); 7,56 (1 H, br s); 7,22 (1 H, s); 7,01 (2 H, m); 6,62 (2 H, m); 4,66 (1 H, t); 3,86 (3 H, s); 3,55 (2 H, q); 3,21 (3 H, s); 2,82 (2 H, t); 2,27 (3 H, s).

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

Príklad 84

4-(3-{2-[(2-Hydroxyetyl)amino]-2-oxoetyl}-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10,83 (1 H, s); 8,82 (1 H, s); 8,25 (1 H, br s); 7,95 (1 H, m); 7,58 (1 H, br s); 7,21 (1 H, s); 7,03 (2 H, m); 6,68 (1 H, m); 6,62 (1 H, s); 4,65 (1 H, t); 3,86 (3 H, s); 3,54 (2 H, s); 3,39 (2 H, m); 3,23 (3 H, s); 3,12 (2 H, m); 2,26 (3 H, s).

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

Príklad 85

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

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10,83 (1 H, s); 8,84 (1 H, s); 8,22 (1 H, br s); 7,55 (1 H, br s); 7,32 (1 H, m); 7,22 (1 H, s) 7,08 (2 H, m); 6,66 (1 H, d); 6,60 (1 H, s); 4,15 (2 H, d); 3,85 (3 H, s); 3,21 (3 H, s) 2,25 (3 H, s); 1,39 (9 H, s).

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

Príklad 86

4-[3-(Aminometyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

Terc-butyl 3-{[3-(aminokarbonyl)-6,7-dimetoxy-4-chinolinyl]amino}-2-metylbenzyl karbamát (0,12 mg, 0,25 mmol) sa rozpustil v CH_2Cl_2 (5 ml), ochladil sa na ľade a pridala sa TFA (3 ml). Po 2 h miešania pri laboratórnej teplote sa zmes odparila, čím sa získal olej, ktorý sa rozpustil v systéme CH_2Cl_2/aq.Na_2CO_3. Vodná fáza sa extrahovala dichlórmetánom (6 x). Extrakty sa premyli roztokom NaCl, vysušili (Na_2SO_4) a odparili. Zvyšok sa vyčistil chromatografiou (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3), čím sa získala titulná zlúčenina v množstve 54 mg (59 %) ako biely prášok.

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

APCI-MS m/z: 353,1 [MH^+]

Intermediáty použité ako východiskové látky v príkladoch 87 – 179

Etyl 7-metoxy-4-chlór-3-chinolínkarboxylát

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa opisu autorov Burke et al., *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 425 – 432.

7-Metoxy-4-chlór-3-chinolínkarboxamid

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

Etyl 4-chlór-3-chinolínkarboxylát

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa opisu autorov Burke et al., *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 425 – 432.

4-Chlór-3-chinolínkarboxamid

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8,8 (1 H, s); 8,30 (1 H, d); 8,19 (1 H, br s); 8,13 (1 H, d); 7,96 (1 H, brs); 7,93 (1 H, t); 7,83 (1 H, t).

Etyl 6,7-dichlór-4-chlór-3-chinolínkarboxylát

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa opisu autorov Burke et al., *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 425 – 432.

6,7-Dichlór-4-chlór-3-chinolínkarboxamid

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

Etyl 6-metoxy-4-chlór-3-chinolínkarboxylát

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa opisu autorov Burke et al., *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 425 – 432.

6-Metoxy-4-chlór-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 87

4-(4-Fluór-2-metylamino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-fluór-2-metylanilínu (0,025 mmol), 6-metoxy-4-chlór-3-chinolínkarboxamidu (0,025 mmol), 50 μl 20 % kyseliny octovej v etanole a 250 μl etanolu sa refluxovala štyri hodiny. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa rozpúšťadlo odstránilo vo vákuu.

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

Titulné zlúčeniny príkladov 88 – 179 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 87.

Príklad 88

4-(4-Bróm-2-metylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 89

4-(4-Chlór-2-metylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 90

4-(2,4-Dimetylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 91

6-Metoxy-4-(4-metoxy-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 92

4-(4-Hydroxy-2-metylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 93

4-(2-Brómanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 94

4-(2,4-Dimetoxyanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 95

6-Metoxy-4-(2-metoxyanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 96

4-(2-Etoxyanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 97

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 98

6-Metoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 99

6-Metoxy-4-[2-(metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 100

4-(4-Bróm-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 101

4-(4-Chlór-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 102

4-(2,4-Dimetylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 103

6,7-Dimetoxy-4-(4-metoxy-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 104

4-(2-Bróm-4-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 105

4-(2-Bróm-4-fluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 106

4-(2,4-Dimetoxyanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

APCI-MS m/z: 384 [MH^+]

Príklad 107

4-(4-Fluór-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 108

4-(4-Bróm-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 109

4-(4-Chlór-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 110

4-(2,4-Dimetylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 111

7-Metoxy-4-(4-metoxy-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 112

4-(4-Hydroxy-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 113

4-(2-Brómanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 114

4-(2-Bróm-4-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 115

4-(2-Bróm-4-fluóranilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 116

4-(2,4-Dimetoxyanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 117

6,7-Dichlór-4-(4-metoxy-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 118

6,7-Dichlór-4-(2,4-dimetoxyanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 119

4-(2-Etylanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 120

4-(2-Toluidino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 121

4-[2-(Metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 122

4-(2-Etoxyanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 123

4-[2-(Hydroxymetyl)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 124

4-(2-Etylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

APCI LC/MS m/z: 352 [MH^+]

Príklad 125

6,7-Dimetoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 126

6,7-Dimetoxy-4-[2-(metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 127

4-(2,4-Dibrómanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 128

7-Metoxy-4-(2-metoxyanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 129

4-(2-Etoxyanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 130

4-[2-(Aminokarbonyl)anilino]-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 131

4-(2-Etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 132

7-Metoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 133

7-Metoxy-4-[2-(metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 134

6,7-Dichlór-4-(2-metoxyanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 135

6,7-Dichlór-4-(2-etylanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 136

6,7-Dichlór-4-[2-(metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 137

4-(2,5-Dimetylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 138

4-(5-Fluór-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 139

4-(5-Chlór-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 140

4-(3-Fluór-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 141

4-(4-Hydroxy-2,5-dimetylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 142

4-(2-Hydroxy-4-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 143

4-Anilino-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 144

4-(4-Chlór-2-fluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 145

4-(2-Fluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 146

4-(2,6-Difluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 147

4-(3-Brómanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 148

4-(3-Fluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 149

6,7-Dimetoxy-4-(4-metoxyanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 150

4-(3-Chlóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 151

4-(2-Chlóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 152

4-[3-(Acetylamino)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 153

4-(2,5-Difluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 154

4-(1*H*-Indol-5-ylamino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 155

4-(1*H*-Indazol-5-ylamino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 156

4-(1*H*-Indazol-6-ylamino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 157

4-(2,4-Difluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 158

4-(2-Fluór-4-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 159

4-(2,4-Dichlóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 160

4-(2,5-Dichlóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 161

4-[2-(2-Hydroxyetyl)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 162

4-(3-Chlór-4-fluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 163

6,7-Dimetoxy-4-[3-(metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 164

6,7-Dimetoxy-4-(2-metoxy-5-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 165

4-[4-(Dimetylamino)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 166

6,7-Dimetoxy-4-[4-(metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 167

4-[4-(2-Hydroxyetyl)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 168

4-(3-Hydroxy-4-metoxyanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 169

4-(2,3-Dichlóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 170

6,7-Dimetoxy-4-(2,3,4-trifluóranilino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 171

6,7-Dimetoxy-4-(3-toluidino)-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 172

4-(2-Hydroxy-4-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 173

4-(2-Fluór-4-hydroxyanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 174

4-[2-(Hydroxymetyl)-4-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 175

4-(2-Chlór-4-fluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 176

4-(2-Fluór-5-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

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

Príklad 177

4-[(2-Kyanofenyl)amino]-6,7-dimetoxychinolín-3-karboxamid

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

Príklad 178

4-[(2,5-Difluórfenyl)amino]-6,7-dimetoxychinolín-3-karboxamid

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

Príklad 179

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

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

Príklad 180

6,7-Dichlór-4-(2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid

Zmes etyl-6,7-dichlór-4-(2-metylanilino)-3-chinolínkarboxylátu (0,050 g, mmol) a NH_4Cl sa zahrievala v tlakovej nádobe s metanolom nasýteným NH_3 počas piatich dní. Zmes sa odparila a zvyšok sa rekryštalizoval z EtOH.

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

Príklad 181

4-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid

Zmes 4-chlór-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamidu (0,066 g, 0,25 mmol), 1-aminoindánu (0,66 mg, 0,50 mmol), 2-butanolu (2 ml) a DMF (2 ml) sa zahrievala 48 h na 100 °C. Po ochladení sa objem roztoku znížil odparením. Zvyšok sa rozpustil vo vode (3 ml) a pridal sa vodný amoniak. Tuhý produkt sa odfiltroval, premyl vodou a vysušil na vzduchu v priebehu 0,5 h, znova sa premyl heptánom a vysušil.

Zvyšok sa vyčistil chromatografiou na oxide kremičitom (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3), čím sa získalo 63 mg (70 %) titulnej zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky.

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

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

Titulné zlúčeniny príkladov 182 – 183 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 181.

Príklad 182

6,7-Dimetoxy-4-{[2-(trifluórmetyl)benzyl]amino}-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 183

6,7-Dimetoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-3-chinolínkarboxamid

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

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

Príklad 184

4-(3-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid

a) Dietyl 2-[1,3-benzodioxol-5-ylamino)metylén]malonát

Dietyl 2-(etoxymetylén)malonát (4,1 ml, 20,3 mmol) a 3,4-memyléndioxyanilín (2,77 g, 20,2 mmol) sa miešali pod dusíkom pri 120 °C 2,5 h. Reakčná zmes sa ochladila a pridal sa etanol. Zrazenina sa oddelila filtráciou a rekryštalizovala sa z etanolu, čím sa získala titulná zlúčenina (3,52 g, 56 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,67 (1 H, d, J 13,9 Hz); 8,28 (1 H, d, J 13,9 Hz); 7,12 (1 H, d, J 22 Hz); 6,91 (1H, d, J 8,3 Hz); 6,81 (1H, dd, J 8,4 a 2,3 Hz); 6,04 (2 H, s); 4,19 (2 H, q, J 7,1 Hz); 4,10 (2 H, q, J 7,1 Hz); 1,25 (3 H, t, J 7,1 Hz); a 1,23 (3 H, t, J 7,2 Hz).

b) Etyl 4-chlór-6,7-metyléndioxy-3-chinolínkarboxylát

Dietyl 2-[1,3-benzodioxol-5-ylamino)metylén]malonát (3,25 g, 11,6 mmol) sa rozpustil v $POCl_3$ (60 ml) a zahrieval sa na reflux 4,5 h, ochladil sa a odparil sa dvakrát s toluénom. Zvyšok sa suspendoval v ľadovo studenom vodnom $NaHCO_3$

a zrazenina sa oddelila filtráciou, prepláchla vodou a vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (3,01 g, 95 %).

^{1}H NMR (DMSOd6): δ 8,92 (1 H, s); 7,64 (1 H, s); 7,49 (1 H, s); 6,33 (2 H, s); 4,40 (2 H, q, J 7,1 Hz) a 1,36 (3H, t, J 7,1 Hz).

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

c) Kyselina 4-chlór-6,7-metyléndioxy-3-chinolínkarboxylová

Etyl 4-chlór-6,7-metyléndioxy-3-chinolínkarboxylát (1,54 g, 5,5 mmol) sa suspendoval v zmesi etanolu (25 ml), THF (5 ml) a vodného 2 M NaOH (25 ml) a miešal sa pri laboratórnej teplote 2 h. Reakčná zmes sa neutralizovala 1 M vodnou HCl a organické rozpúšťadlá sa odparili za zníženého tlaku. Po okyslení na pH 2 – 3 1 M HCl sa získaná zrazenina izolovala centrifugovaním. Zrazenina sa znova suspendovala vo vode a znova sa centrifugovala. Postup sa opakoval dvakrát, čím sa po vysušení získala titulná zlúčenina (1,25 g, 90 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,71 (1 H, bs); 8,93 (1 H, s); 7,63 (1 H, s); 7,47 (1 H, s) a 6,32 (2 H, s).

d) 3-Chlór-6,7-metyléndioxy-3-chinolínkarboxamid

Kyselina 4-chlór-6,7-metyléndioxy-3-chinolínkarboxylová (0,68 g, 2,7 mmol) sa suspendovala v tionylchloride (30 ml), zmes sa zahrievala na reflux 1 h a potom sa odparila s toluénom. Zvyšok sa suspendoval v ľadovo studenom acetóne (25 ml) a po častiach pri 0 °C sa pridal ľadovo studený nasýtený vodný amoniak (28 %, 2 ml). Reakčná zmes sa miešala pri 0 °C 2 minúty a potom sa prefiltrovala. Tuhá látka sa premyla vodou a vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (501 mg, 74 %).

^{1}HNMR (DMSO-d_6): δ 8,63 (1 H, s); 8,10 (1 H, bs); 7,84 (1 H, s); 7,56 (1 H, s); 7,46 (1 H, s) a 6,30 (2 H, s).

e) 4-(3-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid

Zmes 3-chlór-6,7-metyléndioxy-3-chinolínkarboxamidu (106 mg, 0,42 mmol), 3-amino-2-metylbenzylalkoholu (72 mg, 0,52 mmol) a kyseliny octovej (100 μl) v DMF (2 ml) sa zahrievala na 100 °C počas 6 h. Po ochladení sa zmes zriedila vodou (20 ml) a premyla dvakrát etylacetátom. Vodná fáza sa zalkalizovala 1 M

NaOH a získaná zrazenina sa oddelila filtráciou, premyla vodou a vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (113 mg, 75 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,47 (1 H, s); 8,86 (1 H, s); 8,30 (1 H, s); 7,64 (1 H, s); 7,26 (1 H, s); 7,13 (1 H, d, J 7,3 Hz); 7,00 (1 H, t, J 7,7 Hz); 6,66 (1 H, s); 6,49 (1 H, d, 77,8 Hz); 6,11 (2 H, s); 5,14 (1 H, bs); 4,56 (2 H, s) a 2,28 (3 H, s).

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

Príklad 185

9-(3-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3*g*]chinolín-8-karboxamid

a) Etyl 9-chlór-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3*g*]chinolín-8-karboxylát

Dietyl 2-(etoxymetylén)malonát (4,1 ml, 20,3 mmol) a 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-amín (2,48 ml, 20,2 mmol) sa miešal pod dusíkom pri 120 °C počas 4 h a reakčná zmes sa potom odparila za zníženého tlaku. Surový dietyl 2-[2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)metylén]malonát sa rozpustil v $POCl_3$ a zahrieval na reflux 5 h a zmes sa potom odparila s toluénom. Zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne a premyl nasýteným vodným roztokom $NaHCO_3$ a vodou, vysušil sa (Na_2SO_4), prefiltroval a odparil. Zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi metanolu a vody, čím sa získalo 3,5 g surového produktu. Rekryštalizáciou zo zmesi metanolu a vody a nakoniec z metanolu sa získala titulná zlúčenina (1,14 g, 19 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,93 (1 H, s); 7,65 (1 H, s); 7,51 (1 H, s); 4,49 – 4,42 (4 H, m); 4,40 (2 H, q, J 7,1 Hz) a 1,36 (3H, t, J 7,1 Hz).

APCI-MS m/z: 293,9 [MH^+]

b) Kyselina 9-chlór-2,3-dihydro[1,4]dioxino[1,3*g*]chinolín-8-karboxylová

Etyl 9-chlór-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3*g*]chinolín-8-karboxylát (1,1 g, 3,7 mmol) sa rozpustil v zmesi etanolu (20 ml) a THF (5 ml). Pridal sa vodný NaOH (2 M, 20 ml). Po 1 h 45 min miešania pri laboratórnej teplote sa reakčná zmes okyslila 1 M HCl. Organické rozpúšťadlá sa odparili za zníženého tlaku a surový produkt sa izoloval centrifugovaním. Po dekantovaní sa zrazenina sa znova suspendovala vo vode a znova sa centrifugovala. Postup sa opakoval dvakrát a zrazenina sa

nakoniec vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (0,65 g, 65 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 13,78 (1 H, bs); 8,94 (1 H, s); 7,66 (1 H, s); 7,51 (1 H, s) a 4,45 (4 H, s).

c) 9-Chlór-2,3-dihydro[1,4]dioxino[1,3]chinolín-8-karboxamid

Kyselina 9-chlór-2,3-dihydro[1,4]dioxino[1,3*g*]chinolín-8-karboxylová (0,61 g) v tionylchloride (30 ml) sa zahrievala na reflux 3 h a reakčná zmes sa potom odparila s toluénom. Zvyšok sa suspendoval v ľadovo studenom acetóne (25 ml) a po častiach pri 0 °C sa pridal ľadovo studený nasýtený vodný amoniak (28 %, 1,5 ml). Reakčná zmes sa miešala pri 0 °C 2 minúty a potom sa prefiltrovala. Tuhá látka sa premyla vodou a vysušila, čím sa získala mierne nečistá titulná zlúčenina (435 mg, 71 %). Z vodného filtrátu sa vyzrážala ďalšia titulná zlúčenina (91 mg), ktorá bola dostatočne čistá, aby sa použila bez ďalšieho čistenia.

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

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

d) 9-(3-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3*g*]chinolín-8-karboxamid

Zmes 9-chlór-2,3-dihydro[1,4]dioxino[1,3*g*]chinolín-8-karboxamidu (0,090 g, 0,34 mmol), 3-amino-2-metylbenzylalkoholu (0,058 g, 0,45 mmol) a kyseliny octovej (80 μl) v DMF (1,6 ml) sa zahrievala na 100 °C 3 h. Po ochladení sa zmes zriedila vodou a zalkalizovala sa 1 M NaOH. Pridal sa metanol a zmes sa zahrievala, aby sa čiastočne rozpustila gumovitá zrazenina. Po ochladení sa zrazenina oddelila filtráciou, prepláchla vodou a vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (98 mg, 75 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10,78 (1 H, s); 8,85 (1 H, s); 8,27 (1 H, bs); 7,61 (1 H, bs); 7,26 (1 H, s); 7,17 (1 H, d, J 7,4 Hz); 7,03 (1 H, t, J 7,6 Hz); 6,79 (1 H, s); 6,59 (1 H, d J 7,9 Hz); 5,17 (1 H, t, J 5,2 Hz); 4,57 (2 H, d, J 5,2 Hz); 4,31 (2 H, s); 4,21 (2 H, s) a 2,27 (3 H, s).

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

Titulné zlúčeniny príkladov 186 – 195 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 3.

Príklad 186

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[2-(propylamino)etoxy]chinolín-3-karboxamid

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

Príklad 187

6-[2-(etylamino)etoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxychinolín-3-karboxamid

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

Príklad 188

6-[2-(izopropylamino)etoxy]-7-metoxy-4-[(3-metoxy-2-metylfenyl)amino]chinolín-3-karboxamid

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

Príklad 189

6-[2-(dimetylamino)etoxy]-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-7-metoxychinolín-3-karboxamid bis(trifluóracetát)

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

Príklad 190

6-[3-(dietylamino)propoxy]-4-{[3-(hydroxymetyl)-2-metylfenyl]amino}-7-metoxychinolín-3-karboxamid

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

Príklad 191

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-7-metoxy-6-[2-(metylamino)etoxy]chinolín-3-karboxamid

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

Príklad 192

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[3-(pyridin-4-ylamino)propoxy]chinolín-3-karboxamid bis(trifluóracetát)

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

Príklad 193

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[3-[(2-amino-2-oxoetyl)amino]propoxy]-chinolín-3-karboxamid

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

Príklad 194

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[3-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)propoxy]chinolín-3-karboxamid trifluóracetát

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

Príklad 195

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[3-(pyridin-2-ylamino)propoxy]chinolín-3-karboxamid bis(trifluóracetát)

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

Titulná zlúčenina príkladu 196 bola pripravená analogickou metódou ako v príklade 12.

Príklad 196

Etyl 4-[(3-(aminokarbonyl)-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxychinolin-7-yl)oxy]butanoát trifluóracetát

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

Titulné zlúčeniny príkladov 197 – 218 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 23.

Príklad 197

7-[3-(dietylamino)propoxy]-6-metoxy-4-[(2-metoxyfenyl)amino]chinolín-3-karboxamid

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

Príklad 198

7-[3-(etylamino)propoxy]-6-metoxy-4-{[2-(trifluórmetyl)fenyl]amino}chinolín-3-karboxamid

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

Príklad 199

7-[3-(etylamino)propoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid

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

Príklad 200

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-[3-(izopropylamino)propoxy]-6-metoxychinolín-3-karboxamid

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

Príklad 201

7-[3-(etylamino)propoxy]-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxychinolín-3-karboxamid

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

Príklad 202

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxy-7-[3-(propylamino)propoxy]chinolín-3-karboxamid

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

Príklad 203

7-[3-(dimetylamino)propoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3 karboxamid bis(trifluóracetát)

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

Príklad 204

4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxy-7-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid bis(trifluóracetát)

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

Príklad 205

7-[3-(dietylamino)propoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid bis(trifluóracetát)

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

Príklad 206

4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid bis(trifluóracetát)

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

Príklad 207

7-[3-(dimetylamino)propoxy]-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxychinolín-3-karboxamid bis(trifluóracetát)

APCI-MS m/z: 681 [MH^+]

Príklad 208

7-[3-(dietylamino)propoxy]-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxychinolín-3-karboxamid bis(trifluóracetát)

APCI-MS m/z: 709 [MH^+]

Príklad 209

7-{3-[(2-etoxyetyl)amino]propoxy}-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid

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

Príklad 210

4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid

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

Príklad 211

4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxy-7-(3-tiomorfolin-4-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 481 [MH^+]

Príklad 212

4-{[3-(hydroxymetyl)-2-metylfenyl]amino}-6-metoxy-7-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 465 [MH^+]

Príklad 213

7-[3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-yl)propoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 513 [MH^+]

Príklad 214

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxy-7-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 479 [MH^+]

Príklad 215

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 493 [MH^+]

Príklad 216

4-{[3-(hydroxymetyl)-2-metylfenyl]amino}-7-[3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy]-6-metoxychinolín-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 495 [MH^+]

Príklad 217

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propoxy]chinolín-3-karboxamid bis(trifluóracetát)

APCI-MS m/z: 705 [MH^+]

Príklad 218

7-(3-azepan-1-ylpropoxy)-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 477 [MH^+]

Titulné zlúčeniny príkladov 219 – 222 boli pripravené analogickými metódami ako v príklade 87.

Príklad 219

6,7-dimetoxy-4-{[2-(metyltio)fenyl]amino}chinolín-3-karboxamid trifluóracetát

APCI-MS m/z: 484 [MH^+]

Príklad 220

6,7-dimetoxy-4-[(4-metoxy-2-metylfenyl)amino]chinolín-3-karboxamid trifluóracetát

APCI-MS m/z: 482 [MH^+]

Príklad 221

4-{[2-bróm-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6,7-dimetoxychinolín-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 433 [MH^+]

Príklad 222

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6,7-dimetoxychinolín-3-karboxamid

APCI-MS m/z: 382 [MH^+]

Syntéza vyššie použitých anilínov

Metyl 2-metyl-3-nitrobenzyléter

Do roztoku sodíka (0,10 g, 4,3 mmol) v metanole (40 ml) sa pridal 2-metyl-3-nitrobenzylchlorid (0,50 g, 2,7 mmol) a katalytické množstvo LiI pod dusíkom. Po prebehnutí reakcie pri 40 °C cez noc sa rozpúšťadlo odparilo a zvyšok sa vyčistil chromatografiou (heptán/EtOAc), čím sa získala titulná zlúčenina (450 mg, 92 %) vo forme žltého oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,70 (1 H, d); 7,58 (1 H, d); 7,29 (1 H, t); 4,49 (2 H, s); 3,43 (3 H, s); 2,42 (3 H, s).

Izobutyl 2-metyl-3-nitrobenzyléter

Použil sa rovnaký postup ako pri metyl 2-metyl-3-nitrobenzyléteri, čím sa získala titulná zlúčenina (486 mg, 81 %) vo forme žltého oleja.

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

3-(Metoxymetyl)-2-metylanilín

Zmes metyl 2-metyl-3-nitrobenzyléteru (0,19 g, 1,05 mmol) a 5 % Pd/C (70 mg) v EtOAc/EtOH 1:1 (14 ml) sa hydrogenovala pri 1 atm cez noc. Zmes sa prefiltrovala cez celit a filtrát sa nakoncentroval, čím sa získala titulná zlúčenina (125 mg, 78 %) vo forme žltého oleja.

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

3-(izo-Butoxymetyl)-2-metylanilín

Titulná zlúčenina sa pripravila rovnakým postupom ako pri 3-(metoxymetyl)-2-metylanilíne.

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

2-(3-Amino-2-metylfenyl)acetonitril

2-(2-Metyl-3-nitrofenyl)acetonitril (Askam, V. et al., J. Chem. Soc. C (1969) 1935 – 1936) sa hydrogenoval nad 5 % paládiom na uhlíku (50 mg) v EtOAc/EtOH 1:1 (14 ml) počas troch hodín. Zmes sa prefiltrovala cez celit a filtrát sa nakoncentroval, čím sa získala titulná zlúčenina (77 mg, 77 %) vo forme bieleho prášku.

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

N-(2-metyl-3-nitrobenzyl)-1-etánamín

Zmes 2-metyl-3-nitrobenzylchloridu (0,50 g, 2,7 mmol) a etylamínu (2,76 g, 61,2 mmol) v THF (10 ml)/MeOH (5 ml) sa miešala pri laboratórnej teplote počas 48 h. Rozpúšťadlo sa nakoncentrovalo a zvyšok sa rozpustil v systéme EtOAc a vodného roztoku K_2CO_3. Vodná fáza sa extrahovala EtOAc (2 x). Spojené organické vrstvy sa premyli roztokom NaCl, vysušili sa (Na_2SO_4) a nakoncentrovali, čím sa získala titulná zlúčenina (0,46 g, 86 %) vo forme žltého oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,65 (1 H, d); 7,55 (1 H, d); 7,27 (1 H, d); 3,83 (2 H, s); 2,72 (2 H, q); 2,45 (3 H, s); 1,15 (3 H, t).

3-[(Etylamino)metyl]-2-metylanilín

N-(2-metyl-3-nitrobenzyl)-1-etánamín (0,46 g, 2,3 mmol) sa hydrogenoval nad 5 % paládiom na uhlíku (80 mg) v EtOAc/EtOH 1:1 (14 ml) počas štyroch hodín. Zmes sa prefiltrovala cez celit a filtrát sa nakoncentroval, čím sa získala titulná zlúčenina (0,373 g, 97 %) vo forme svetložltého oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,98 (1 H, t); 6,74 (1 H, d); 6,62 (1 H, d); 3,74 (2 H, s); 3,60 (2 H, br s); 2,71 (2 H, q); 2,14 (3 H, s); 1,13 (3 H, t).

terc-Butyl 3-amino-2-metylbenzyl(etyl)karbamát

Do roztoku 3-[(etylamino)metyl]-2-metylanilínu (0,32 g, 1,95 mmol) v THF (20 ml), sa pridal di-*terc*-butyldikarbonát 0,43 g (1,97 mmol). Po 16 h miešania pri laboratórnej teplote sa rozpúšťadlo odparilo a zvyšok sa vyčistil chromatografiou, čím sa získala titulná zlúčenina (0,51 g, 99 %) vo forme bezfarebného oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,97 (1 H, s); 6,61 (2 H, m); 4,42 (2 H, br s); 3,60 (2 H, br s); 3,12 (2 H, br d); 2,08 (3 H, s); 1,45 (9 H, br s); 0,98 (3 H, br s).

terc-Butyl 2-aminobenzylkarbamát

Do ľadom chladeného roztoku 2-aminobenzylamínu (1,2 g, 10 mmol) v THF (70 ml) sa pridal di-terc-butyldikarbonát (2,15 g, 9,9 mmol). Po 18 h miešania pri laboratórnej teplote sa znížil objem rozpúšťadla a zrazenina sa oddelila filtráciou, premyla sa studeným éterom (2 x), heptánom (2 x) a vysušila sa, čím sa získala titulná zlúčenina (1,9 g, 85 %) vo forme svetložltého prášku.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,09 (1 H, m); 7,02 (1 H, m); 6,66 (1 H, m); 4,76 (1 H, br s); 4,25 (2 H, d); 4,21 (2 H, brs); 1,43 (9 H, s)

2-(3-Amino-2-metylfenyl)-*N*-etylacetamid

Zmes kyseliny 2-(3-amino-2-metylfenyl)octovej (0,32 g, 1,78 mmol) a tionylchloridu (2 ml) sa refluxovala 1,5 hodiny. Po ochladení sa nadbytok tionylchloridu odstránil odparením. Posledné stopy tionylchloridu sa odstránili azeotropickým oddestilovaním s toluénom.

Zvyšok sa rozpustil v suchom EtOAc (2 ml) a ochladil sa v ľadovom kúpeli. Pridal sa etylamín (2 ml) a reakcia sa nechala prebiehať pri teplote prostredia cez noc. Organická vrstva sa premyla vodou, roztokom NaCl, vysušila nad Na_2SO_4 a odparila, čím sa získal biely prášok, ktorý sa hydrogenoval na 5 % paládia na uhlíku (70 mg) v EtOAc/EtOH 1:1 (25 ml) počas 3 hodín. Zmes sa prefiltrovala cez celit a filtrát sa nakoncentroval, čím sa získal olej, ktorý sa ďalej vyčistil chromatografiou na oxide kremičitom (CH_2Cl_2/MeOH), čím sa získalo 0,266 g (78 %) titulnej zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky.

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

2-(3-amino-2-metylfenyl)-*N*-(2-hydroxyetyl)acetamid

Zmes kyseliny 2-(3-amino-2-metylfenyl)octovej (0,33 g, 1,84 mmol) a tionylchloridu (2 ml) sa refluxovala 1,5 hodiny. Po ochladení sa nadbytok tionylchloridu odstránil odparením. Posledné stopy tionylchloridu sa odstránili azeotropickým oddestilovaním s toluénom.

Zvyšok sa rozpustil v suchom EtOAc (2 ml) a ochladil sa v ľadovom kúpeli. Pridal sa 2-aminoetanol (2 ml) a reakcia sa nechala prebiehať pri teplote prostredia cez noc. Organická vrstva sa zriedila EtOAc (15 ml), premyla sa vodou, roztokom NaCl, vysušila nad Na_2SO_4 a odparila, čím sa získal biely prášok, ktorý sa hydrogenoval na 5 % paládia na uhlíku (70 mg) v etanole (20 ml) cez noc. Zmes sa prefiltrovala cez celit a filtrát sa nakoncentroval, čím sa získalo 0,28 g (73 %) titulnej zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky.

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

APCI-MS m/z: 209,2 [MH^+]

3-(Aminometyl)-2-metylanilín

Zmes 2-metyl-3-nitrobenzylchloridu (0,70 g, 3,77 mmol), azidu sodného (1 g, 15,4 mmol), etanolu (10 ml) a vody (2 ml) sa zahrievala na 45 °C cez noc. Zmes sa prefiltrovala, filtrát sa nakoncentroval a zvyšok sa vyčistil chromatografiou na oxide kremičitom (heptán/EtOAc), čím sa získala zlúčenina 2-metyl-3-nitrobenzylazid (0,35 g), ktorá sa hydrogenovala nad 5 % paládia na uhlíku (80 mg) v EtOAc/EtOH 1:1 (14 ml) cez noc. Zmes sa prefiltrovala cez celit a filtrát sa nakoncentroval, čím sa získalo 0,23 g (45 %) titulnej zlúčeniny vo forme bielej tuhej látky.

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

terc-Butyl 3-amino-2-metylbenzylkarbamát

Do roztoku 3-[(etylamino)metyl]-2-metylanilínu (0,23 g, 1,54 mmol) v THF (20 ml), sa pridal di-terc-butyldikarbonát (0,35 g, 1,97 mmol). Po 18 h miešania pri laboratórnej teplote sa rozpúšťadlo odparilo a zvyšok sa vyčistil chromatografiou na

oxide kremičitom (CH_2Cl_2/MeOH), čím sa získalo 0,51 g (99 %) titulnej zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,99 (1 H, t); 6,69 (1 H, d); 6,64 (1 H, d); 4,63 (1 H, br s); 4,29 (2 H, d); 3,63 (2 H, br s); 2,10 (3 H, s); 1,45 (9 H, s).

Kyselina 3-(2-nitrofenyl)propánová

Titulná zlúčenina sa pripravila modifikáciou postupu publikovaného v práci Grob et al., Helv. Chim. Acta 206 (1961) 1736 – 1747.

Hydrid sodný (60 % v parafínovom oleji, 1,0 g, 25 mmol) sa pridal do roztoku dietylmalonátu (3,2 g, 20 mmol) v DMF (20 ml) a zmes sa miešala 3 min. Potom sa po častiach v priebehu 5 min pridal 1-brómmetyl-2-nitrobenzén (4,3 g, 20 mmol). Reakčná zmes sa miešala 3 h, zriedila sa vodou a extrahovala sa dvakrát etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyli vodou a odparili. Zvyšok sa suspendoval v kyseline octovej (40 ml) a pridala sa 7,5 M HCl (10 ml). Zmes sa refluxovala 19 h, ochladila sa a rozdelila medzi dietyléter a nasýtený vodný $NaHCO_3$. Organická fáza sa premyla nasýteným vodným $NaHCO_3$ a okyslila sa 2 M HCl. Zrazenina sa oddelila filtráciou a vysušila, čím sa získala titulná zlúčenina (2,22 g, 77 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,97 (1 H, dd, *J* 8,1 a 1,3 Hz); 7,57 (1 H, dt, *J* 7,5 a 1,3 Hz); 7,47 – 7,37 (2 H, m); 3,24 (2 H, t, *J* 7,6 Hz) a 2,81 (2 H, t, *J* 7,6 Hz).

4-Nitro-1-indanón

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa opisu autorov Grob et al., *Helv. Chim. Acta* 206 (1961) 1736 – 1747.

Kyselina 3-(2-nitrofenyl)propánová (2,17 g, 11,1 mmol) v tionylchloride (30 ml) sa zahrievala na teplotu refluxu počas 1,5 h a reakčná zmes sa potom odparila. Zvyšok sa rozpustil v sírouhlíku (15 ml, destilovaný z $AlCl_3$) a s miešaním sa pridal $AlCl_3$ (3,2 g, 24 mmol). Zmes sa zahrievala na teplotu refluxu 4 h a rozpúšťadlo sa potom odparilo pomocou prúdu dusíka pri laboratórnej teplote. K zvyšku sa s miešaním pridala zmes koncentrovanej H_2SO_4 (5,3 ml) a ľadu (33 g) a potom toluén (25 ml). Zmes sa miešala, kým sa nerozpustil všetok tuhý materiál, a organická fáza sa oddelila. Vodná fáza sa extrahovala dvakrát dietyléterom a spojené organické fázy sa premyli postupne nasýteným $NaHCO_3$, vodou

a roztokom NaCl a nakoniec sa vysušili nad $MgSO_4$, prefiltrovali a odparili. Zvyšok sa chromatografoval na stĺpci oxidu kremičitého (2 x 18 cm) pomocou zmesi etylacetátu a heptánu (1:3) ako eluentu, čím sa získala titulná zlúčenina (0,8 g, 40 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,49 (1 H, dd, *J* 8,0 a 1,1 Hz); 8,10 (1 H, d, *J* 7,5 Hz, ďalej spriahnuté); 7,63 (1 H, t, *J* 7,8 Hz, ďalej spriahnuté); 3,67 (2 H, m) a 2,82 (2 H, m).

4-Amino-1-indanón

4-Nitro-1-indanón (0,84 g, 4,75 mmol) sa suspendoval vo vodnej kyseline chlorovodíkovej (9 M, 40 ml) a pridal sa chlorid cínatý (3 g, 15,8 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti. Po 2 hodinách sa získal číry roztok. Miešanie pokračovalo 23 h, po čom sa vytvorila žltá zrazenina. Reakčná zmes sa zriedila vodou a premyla sa trikrát dichlórmetánom. Vodná fáza sa zalkalizovala pomocou 2 M vodného NaOH a extrahovala sa štyrikrát dichlórmetánom. Spojené organické fázy sa premyli vodou, vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali, odparili a nakoniec vysušili, čím sa získala titulná zlúčenina (630 mg, 90 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,28 – 7,18 (2 H, m); 6,93 (1 H, d, *J* 7,0 Hz); 2,92 (2 H, t, *J* 5,6 Hz, ďalej spriahnuté) a 2,71 (2 H, t, *J* 5,5 Hz, ďalej spriahnuté).

2-Bróm-3-aminobenzylalkohol

Táto zlúčenina je publikovaná (Cladingboel, David E. et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun.; EN; 21; 1990; 1543 – 1544).

Metyl 3-nitro-2-vinylbenzoát

Táto zlúčenina je publikovaná (Söderberg, Björn C. et al., J. Org. Chem. 1997; 62; 5838 – 5845).

Metyl 3-amino-2-etylbenzoát

Zmes metyl 3-nitro-2-vinylbenzoátu (1,1 g, 5,31 mmol) a 5 % Pd/C (100 mg) v EtOAc/EtOH 1:1 (50 ml) sa hydrogenovala pri 3 atm cez noc. Zmes sa prefiltrovala cez celit a filtrát sa nakoncentroval, čím sa získala titulná zlúčenina (0,93 g, 97 %) vo forme bezfarebného oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,20 (1 H, q); 7,05 (1 H, t); 6,82 (1 H, q); 3,88 (3 H, s); 3,75 (2 H, brs); 2,78 (2 H, q); 1,24 (3 H, t).

(3-Amino-2-etylfenyl)metanol

Do roztoku metyl 3-amino-2-etylbenzoátu (0,83 g, 4,63 mmol) v THF (40 ml) sa pridal tetrahydridohlinitan lítny (0,9 g, 23,7 mmol). Zmes sa 5 hodín zahrievala na 50 °C, ochladila na 0 °C a opatrne sa hydrolyzovala vodou. Suspenzia sa extrahovala EtOAc (5 x). Extrakty sa premyli roztokom NaCl, vysušili nad Na_2SO_4 a odparili. Zvyšok sa vyčistil chromatografiou (CH_2Cl_2/MeOH), čím sa získala titulná zlúčenina v množstve 0,63 g (89 %) ako biely prášok.

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

Farmakologické údaje

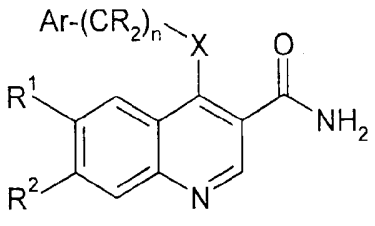
HTRF test JAK3

Test JAK3 kinázy využíva fúzny protein (Jak3 kinázová doména fúzovaná na glutatión S-transferázu, GST) koexprimovaný v E. coli s GroEL/S a vyčistený afinitnou chromatografiou na glutatión sefaróze. Enzým sa zriedi v 10 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 5 % manitolu, 2 mM 2-merkaptoetanolu a 30 % glycerolu. Substrátom v kinázovej reakcii je biotinylovaný peptid autofosforylačného miesta JAK3 (biotín-LPDKDYYVVREPG) použitý pri koncentrácii 2 μM. Podmienky testu sú nasledovné: JAK3, zlúčenina a substrát sa inkubujú v 25 mM Trizma bázy, 5 mM $MgCl_2$, 5 mM $MnCl_2$, 0,05 % TritonX-100 a 2 μM ATP počas 45 min pri laboratórnej teplote. Reakčný objem je 20 μM. Ukončovací roztok sa pridá do konečnej koncentrácie 100 μM EDTA. Nakoniec sa pridá 0,065 mg/ml PT66-K a 10,42 pM SA-XL665 v 50 mM Hepes, 0,5 M KF a 0,1 % BSA. Platnička sa odčíta v prístroji Discovery po 60 min inkubácie.

Zlúčeniny z príkladov majú IC_{50} menšie ako 25 μM.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina vzorca I a jej farmaceuticky prijateľné soli na použitie na výrobu lieku na liečenie choroby sprostredkovanej JAK3



(I)

kde:

n je 0 alebo 1;

X je NR^3 alebo O;

Ar je vybrané spomedzi nasledujúcich: fenyl, tetrahydronaftenyl, indolyl, pyrazolyl, dihydroindenyl, 1-oxo-2,3-dihydroindenyl alebo indazolyl, z ktorých každé môže byť voliteľne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, kyano, C_1-C_8 alkoxy, CO_2R^8, $CONR^9R^{10}$, C_1-C_8 alkyl-O-C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkyl-NR^8-C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkyl-$CONR^8$-C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkyl-$CONR^9R^{10}$, NR^8COC_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 tioalkyl, C_1-C_8 alkyl (sám voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami hydroxy alebo kyano alebo atómami fluóru) alebo C_1-C_8 alkoxy;

Skupiny R sú nezávisle vodík alebo C_1-C_8 alkyl;

R^1 a R^2 sú nezávisle vybrané spomedzi nasledujúcich: vodík, halogén, nitro, kyano, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, hydroxy, aryl, $Y(CR^{11}{}_2)_pNR^4R^5$, $Y(CR^{11}{}_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CR'_2)_pCO_2R^6$, $Y(CR^{11}{}_2)_pOR^6$; $Y(CR^{11}{}_2)_pR^6$;

alebo R^1 a R^2 sú spolu spojené ako $-OCH_2O-$ alebo $-OCH_2CH_2O-$;

Skupiny R^{11} sú nezávisle vodík, C_1-C_8 alkyl, hydroxy alebo halogén;

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

Y je kyslík, CH_2 alebo NR^7;

R^3 je vodík alebo C_1-C_8 alkyl;

R^4 a R^5 každé nezávisle predstavuje vodík, C_1-C_8 alkyl, alebo R^4 a R^5 spolu s atómom dusíka, na ktoré sú naviazané, tvoria 4- až 7-členný nasýtený alebo aromatický heterocyklický kruhový systém voliteľne obsahujúci ďalší kyslík, síru alebo skupinu NR^6, alebo jedno z R^4 a R^5 je vodík alebo C_1-C_8 alkyl a druhé je 5- alebo 6-členný heterocyklický kruhový systém voliteľne obsahujúci ďalší kyslík, síru alebo dusík;

R^6 je vodík, C_1-C_8 alkyl, fenyl alebo benzyl;

R^7 je vodík alebo C_1-C_8 alkyl;

R^8 je vodík alebo C_1-C_8 alkyl;

R^9 a R^{10} sú každé nezávisle vodík alebo C_1-C_8 alkyl;

a jej farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej obe skupiny R sú vodíky.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2, v ktorej X je NR^3.

4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde Ar je fenyl voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými spomedzi nasledujúcich: halogén, hydroxy, kyano, C_1-C_8 alkoxy, CO_2R^8, $CONR^9R^{10}$, C_1-C_8 alkyl-O-C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkyl-NR^8-C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkyl-$CONR^8$-C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkyl-$CONR^9R^{10}$, NR^8COC_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 tioalkyl, C_1-C_8 alkyl (sám voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami hydroxy alebo kyano alebo atómami fluóru) alebo C_1-C_8 alkoxy.

5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde R^1 je metoxy, etoxy, OCH_2CONH_2, $O(CH_2)_2OMe$, $O(CH_2)_2NR^4R^5$ alebo $O(CH_2)_3NR^4R^5$, kde R^4 aj R^5 sú vodíky alebo metyly, alebo spolu s dusíkom, na ktorý sú naviazané, tvoria piperidínový alebo morfolínový kruh, alebo R^1 je $NH(CH_2)_3NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 spolu s dusíkom, na ktorý sú naviazané, tvoria imidazolový kruh.

6. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, kde R^2 je metoxy, etoxy, $O(CH_2)_2OMe$, $O(CH_2)_3OH$, $O(CH_2)_3CO_2Me$, $O(CH_2)_2NR^4R^5$, $O(CH_2)_3NR^4R^5$ alebo $O(CH_2)_4NR^4R^5$, kde jedno z R^4 alebo R^5 je metyl a druhé je pyridyl, alebo R^4 a R^5 sú vybrané spomedzi vodíka alebo metylu, alebo spolu s dusíkom, na ktorý sú naviazané, tvoria tiomorfolín, piperidín, morfolín, imidazol, triazol alebo 2,6-dimetylmorfolín.

7. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je:

6-Benzyloxy-4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-Hydroxy-4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-6-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-6-(2-metoxyetoxy)-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-6-oktyloxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-6-[2-(4-morfolinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-6-[2-(1-piperidinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-6-[2-(1-pyrolidinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

6-[2-(dimetylamino)etoxy]-4-(3-(hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-[2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy]-4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-(2-amino-2-oxoetoxy)-4-(3-hydroxymetyl-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

6-Metoxy-4-[2-(metylsulfanyl)anilino]-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(Hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(1*H*-Indol-4-ylamino)-6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

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

4-(2-Etylanilino)-7-(3-hydroxypropoxy)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-Metoxy-7-[2-(4-morfolinyl)etoxy]-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-[4-(4-morfolinyl)butoxy]-3-chinolínkarboxamid,

7-(3-Chlórpropoxy)-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-{3-[(*cis*)-2,6-Dimetylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-{3-[(*trans*)-2,6-Dimetylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(Hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-7-[3-(1-piperidinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

7-{3-[(2-Etoxyetyl)amino]propoxy}-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(Hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-7-[3-(4-tiomorfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

6-[3-(Dimetylamino)propoxy]-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-7-metoxy-6-(3-tienylmetoxy)-3-chinolínkarboxamid,

6-[2-(Dimetylamino)etoxy]-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-(3-Aminopropoxy)-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-7-metoxy-6-[2-(metylamino)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

6-(2-Aminoetoxy)-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-[3-(Dimetylamino)propoxy]-4-(2-etylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-{3-[metyl(4-pyridinyl)amino]propoxy}-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-{2-[metyl(4-pyridinyl)amino]etoxy}-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-[2-(metylamino)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-7-[2-(1-piperazinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-7-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-7-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-(3-Aminopropoxy)-4-(2-etylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-Hydroxy-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

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

7-Metoxy-6-[(2-metoxyetyl)amino]-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

7-Metoxy-6-{[2-(4-morfolinyl)etyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

7-Metoxy-6-{[3-(4-morfolinyl)propyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

6-Metoxy-7-{[2-(4-morfolinyl)etyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

6-Metoxy-7-[(2-metoxyetyl)amino]-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

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

7-[(1-Benzyl-4-piperidinyl)amino]-6-metoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

6-Metoxy-6-{[3-(4-morfolinyl)propyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(Hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Brómanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Hydroxy-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-(2-metoxyanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Fluór-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[(1-Etyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Aminokarbonyl-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-(2,3-dimetylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenylamino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Karboxy-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(1*H*-Indol-4-ylamino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Chlór-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[2-(Aminokarbonyl)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Hydroxy-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-(3-metoxy-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-[(1-metyl-1H-indol-4-yl)amino]-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-[(1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)amino]-3-chinolínkarboxamid,

4-(1-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)amino-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Karboxy-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-(4-metoxykarbonyl-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-(2-propylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Izopropylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[2-(sek-Butyl)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-[3-(metoxymetyl)-2-metylanilino]-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(izo-Butoxymetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(kyanometyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-{3-[(Etylamino)metyl]-2-metylanilino}-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-{3-[2-(Etylamino)-2-oxoetyl]-2-metylanilino}-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

Etyl 2-(3-{[3-(aminokarbonyl)-6,7-dimetoxy-4-chinolinyl]amino}-2-metylfenyl)acetát,

4-[3-(2-Amino-2-oxoetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(2-Hydroxyetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-{2-[(2-Hydroxyetyl)amino]-2-oxoetyl}-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

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

4-[3-(Aminometyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Fluór-2-metylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Bróm-2-metylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Chlór-2-metylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,4-Dimetylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-Metoxy-4-(4-metoxy-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Hydroxy-2-metylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Brómanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,4-Dimetoxyanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-Metoxy-4-(2-metoxyanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etoxyanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-Metoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

6-Metoxy-4-[2-(metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Bróm-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Chlór-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,4-Dimetylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-(4-metoxy-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Bróm-4-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Bróm-4-fluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,4-Dimetoxyanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Fluór-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Bróm-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Chlór-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,4-Dimetylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-Metoxy-4-(4-metoxy-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Hydroxy-2-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Brómanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Bróm-4-metylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Bróm-4-fluóranilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,4-Dimetoxyanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dichlór-4-(4-metoxy-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dichlór-4-(2,4-dimetoxyanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

4-[2-(Metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etoxyanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[2-(Hydroxymetyl)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-[2-(metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,4-Dibrómanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-Metoxy-4-(2-metoxyanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etoxyanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[2-(Aminokarbonyl)anilino]-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-Metoxy-4-(2-toluidino)-3-chinolinkarboxamid,

7-Metoxy-4-[2-(metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dichlór-4-(2-metoxyanilino)-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dichlór-4-(2-etylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dichlór-4-[2-(metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,5-Dimetylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(5-Fluór-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(5-Chlór-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Fluór-2-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Hydroxy-2,5-dimetylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Hydroxy-4-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-Anilino-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(4-Chlór-2-fluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Fluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,6-Difluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Brómanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Fluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-(4-metoxyanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Chlóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Chlóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(Acetylamino)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,5-Difluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(1*H*-Indol-5-ylamino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(1*H*-Indazol-5-ylamino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(1*H*-Indazol-6-ylamino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,4-Difluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Fluór-4-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,4-Dichlóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,5-Dichlóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[2-(2-Hydroxyetyl)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Chlór-4-fluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-[3-(metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-(2-metoxy-5-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-[4-(Dimetylamino)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-[4-(metylsulfanyl)anilino]-3-chinolínkarboxamid,

4-[4-(2-Hydroxyetyl)anilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Hydroxy-4-metoxyanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,3-Dichlóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-(2,3,4-trifluóranilino)-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-(3-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Hydroxy-4-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Fluór-4-hydroxyanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[2-(Hydroxymetyl)-4-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Chlór-4-fluóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-Fluór-5-metylanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[(2-Kyanofenyl)amino]-6,7-dimetoxychinolín-3-karboxamid,

4-[(2,5-Difluórfenyl)amino]-6,7-dimetoxychinolín-3-karboxamid,

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

6,7-Dichlór-4-(2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-{[2-(trifluórmetyl)benzyl]amino}-3-chinolínkarboxamid,

6,7-Dimetoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-3-chinolínkarboxamid,

4-(3-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-3-chinolínkarboxamid,

9-(3-Hydroxymetyl-2-metylanilino)-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3*g*]chinolín-8-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[2-(propylamino)etoxy]chinolín-3-karboxamid,

6-[2-(etylamino)etoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxychinolín-3-karboxamid,

6-[2-(izopropylamino)etoxy]-7-metoxy-4-[(3-metoxy-2-metylfenyl)amino]chinolín-3-karboxamid,

6-[2-(dimetylamino)etoxy]-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-7-metoxychinolín-3-karboxamid,

6-[3-(dietylamino)propoxy]-4-{[3-(hydroxymetyl)-2-metylfenyl]amino}-7-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-7-metoxy-6-[2-(metylamino)etoxy]chinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[3-(pyridin-4-ylamino)propoxy]chinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[3-[(2-amino-2-oxoetyl)amino]propoxy]-chinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[3-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)propoxy]chinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[3-(pyridin-2-ylamino)propoxy]chinolín-3-karboxamid,

Etyl 4-[(3-(aminokarbonyl)-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxychinolin-7-yl)oxy]butanoát,

7-[3-(dietylamino)propoxy]-6-metoxy-4-[(2-metoxyfenyl)amino]chinolín-3-karboxamid,

7-[3-(etylamino)propoxy]-6-metoxy-4-{[2-(trifluórmetyl)fenyl]amino}chinolín-3-karboxamid,

7-[3-(etylamino)propoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-[3-(izopropylamino)propoxy]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

7-[3-(etylamino)propoxy]-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxy-7-[3-(propylamino)propoxy]chinolín-3-karboxamid,

7-[3-(dimetylamino)propoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxy-7-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

7-[3-(dietylamino)propoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

7-[3-(dimetylamino)propoxy]-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

7-[3-(dietylamino)propoxy]-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

7-{3-[(2-etoxyetyl)amino]propoxy}-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxy-7-(3-tiomorfolin-4-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

4-{[3-(hydroxymetyl)-2-metylfenyl]amino}-6-metoxy-7-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

7-[3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-yl)propoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxy-7-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

4-{[3-(hydroxymetyl)-2-metylfenyl]amino}-7-[3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propoxy]chinolín-3-karboxamid,

7-(3-azepan-1-ylpropoxy)-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

6,7-dimetoxy-4-{[2-(metyltio)fenyl]amino}chinolín-3-karboxamid trifluóracetát,

6,7-dimetoxy-4-[(4-metoxy-2-metylfenyl)amino]chinolín-3-karboxamid,

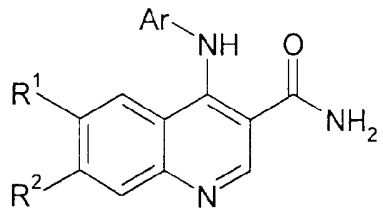
4-{[2-bróm-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6,7-dimetoxychinolín-3-karboxamid,

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6,7-dimetoxychinolín-3-karboxamid,

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

8. Zlúčenina vzorca I podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7 na použitie na terapiu za predpokladu, že zlúčeninou nie je 4-(2-brómanilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid a 4-(1,5-dichlóranilino)-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid.

9. Zlúčenina vzorca IA



(IA)

kde

Ar je fenyl substituovaný skupinami etyl, propyl, hydroxymetyl alebo CO_2H alebo disubstituovaný skupinami metyl a hydroxymetyl;

R^1 je metoxy, etoxy alebo skupina OCH_2CONH_2, $OCH_2CH_2OCH_3$ alebo $O(CH_2)_pNR^4R^5$, kde p je 2 alebo 3 a R^4 a R^5 sú vodík, metyl, etyl alebo propyl, alebo R^4 a R^5 spolu tvoria pyrolidín, imidazol alebo morfolín;

R^2 je metoxy, etoxy alebo $O(CH_2)_pNR^4R^5$, kde p je 2, 3 alebo 4 a R^4 a R^5 sú vodík, metyl alebo etyl, alebo jedno z R^4 alebo R^5 je metyl a druhé je pyridyl alebo pyrazol, alebo R^4 a R^5 tvoria piperidín, hydroxypiperidín, tiomorfolín, morfolín, pyrolidín, 2,6-dimetylmorfolín, imidazol alebo triazol,

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát,

- s tým, že keď A je fenyl substituovaný skupinami etyl alebo propyl alebo disubstituovaný metylom, potom R^1 a R^2 nie sú oba metoxy, R^1 a R^2 nie sú oba etoxy, alebo jedno z R^1/R^2 nie je metoxy, keď druhé je etoxy.

10. Zlúčenina vzorca IA vybraná spomedzi nasledujúcich:

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-{2-[metyl(4-pyridinyl)amino]etoxy}-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-7-[3-(4-tiomorfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-7-[3-(1-piperidinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

7-[3-(dimetylamino)propoxy]-4-(2-etylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-[3-(dimetylamino)propoxy]-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-{3-[(2R,6S)-2,6-dimetylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-[4-(4-morfolinyl)butoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-{3-[metyl(4-pyridinyl)amino]propoxy}-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-7-metoxy-6-[2-(metylamino)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

7-{3-[(2S,6S)-2,6-dimetylmorfolinyl]propoxy}-4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-7-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-(2-aminoetoxy)-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-metoxy-4-[2-(metylsulfanyl)anilino]-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

6-metoxy-7-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-[2-(metylamino)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-7-(3-hydroxypropoxy)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-metoxy-7-[2-(4-morfolinyl)etoxy]-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-7-metoxy-6-[2-(1-pyrolidinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

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

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-7-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(2-hydroxyetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

7-metoxy-6-{[2-(4-morfolinyl)etyl]amino}-4-(2-toluidino)-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-6-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-(2-etylanilino)-7-metoxy-6-[2-(1-pyrolidinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

7-(3-aminopropoxy)-4-(2-etylanilino)-6-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

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

4-[3-(aminometyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

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

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-7-metoxy-6-(2-metoxyetoxy)-3-chinolínkarboxamid,

6-[2-(dimetylamino)etoxy]-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(kyanometyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(2-amino-2-oxoetyl)-2-metylanilino]-6,7-dimetoxy-3-chinolínkarboxamid,

6-(3-aminopropoxy)-4-(2-etylanilino)-7-metoxy-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-7-metoxy-6-[3-(4-morfolinyl)propoxy]-3-chinolínkarboxamid,

4-[3-(hydroxymetyl)-2-metylanilino]-7-metoxy-6-[2-(4-morfolinyl)etoxy]-3-chinolínkarboxamid,

a jej farmaceuticky prijateľné soli.

11. Zlúčenina vzorca IA vybraná spomedzi nasledujúcich:

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[3-(pyridin-4-ylamino)propoxy]chinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[3-[(2-amino-2-oxoetyl)amino]propoxy]-chinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[3-(1*H*-pyrazol-3-ylamino)propoxy]chinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-metoxy-6-[3-(pyridin-2-ylamino)propoxy]chinolín-3-karboxamid,

Etyl 4-[(3-(aminokarbonyl)-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxychinolin-7-yl)oxy]butanoát,

7-[3-(dietylamino)propoxy]-6-metoxy-4-[(2-metoxyfenyl)amino]chinolín-3-karboxamid,

7-[3-(etylamino)propoxy]-6-metoxy-4-{[2-(trifluórmetyl)fenyl]amino}chinolín-3-karboxamid,

7-[3-(etylamino)propoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-7-[3-(izopropylamino)propoxy]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

7-[3-(etylamino)propoxy]-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxy-7-[3-(propylamino)propoxy]chinolín-3-karboxamid,

7-[3-(dimetylamino)propoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxy-7-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

7-[3-(dietylamino)propoxy]-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

7-[3-(dimetylamino)propoxy]-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

7-[3-(dietylamino)propoxy]-4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

7-{3-[(2-etoxyetyl)amino]propoxy}-4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

4-[(2-etylfenyl)amino]-6-metoxy-7-(3-tiomorfolin-4-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

4-{[3-(hydroxymetyl)-2-metylfenyl]amino}-6-metoxy-7-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxy-7-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxy-7-(3-piperidin-1-ylpropoxy)chinolín-3-karboxamid,

4-{[3-(hydroxymetyl)-2-metylfenyl]amino}-7-[3-(3-hydroxypiperidin-1-yl)propoxy]-6-metoxychinolín-3-karboxamid,

4-{[2-etyl-3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}-6-metoxy-7-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propoxy]chinolín-3-karboxamid,

a jej farmaceuticky prijateľné soli.

12. Zlúčenina vzorca 1A na použitie ako liečivo.

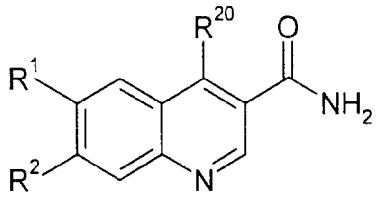
13. Farmaceutická kompozícia, vyznačujúca sa tým, že obsahuje zlúčeninu vzorca IA alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ v spojení s farmaceuticky prijateľným nosičom.

14. Spôsob liečenia choroby alebo stavu sprostredkovaného JAK3, vyznačujúci sa tým že zahŕňa podanie zlúčeniny vzorca I podľa nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli pacientovi s potrebou takej liečby.

15. Spôsob podľa nároku 14, vyznačujúci sa tým, že chorobou alebo stavom je astma, odmietanie štepu alebo transplantátu hostiteľom alebo reumatoidná artritída.

16. Postup na prípravu zlúčeniny vzorca I, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa:

(a) reakciu zlúčeniny vzorca II



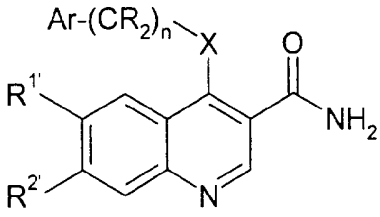
(II)

kde R^1 a R^2 majú význam podľa vzorca I, alebo sú ich chránenými derivátmi, a R^{20} je odchádzajúca skupina, so zlúčeninou vzorca III

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

kde Ar a R má význam podľa vzorca I, alebo sú ich chránenými derivátmi, alebo

(b) pre zlúčeniny vzorca I, kde R^1 a/alebo R^2 sú skupiny $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $Y(CH_2)_pOR^6$ alebo $Y(CH_2)_pR^5$, kde Y je kyslík, reakciu zlúčeniny vzorca IV



(IV)

kde $R^{1'}$ alebo $R^{2'}$, ktoré sa majú konvertovať na skupinu $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $Y(CH_2)_pOR^6$ alebo $Y(CH_2)_pR^6$, je hydroxy a druhé $R^{1'}$ alebo $R^{2'}$ spolu s Ar majú význam podľa postupu (a), so zlúčeninou vzorca V

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

kde R^{21} je NR^4R^5, $CONR^4R^5$, CO_2R^6, OR^6 alebo R6 a R^4, R^5 a R^6 majú význam podľa vzorca I, alebo sú ich chránenými derivátmi,

a voliteľne po postupe (a) alebo (b)

- odstránenie akýchkoľvek chrániacich skupín
- skonvertovanie zlúčeniny vzorca I na ďalšiu zlúčeninu vzorca I
- vytvorenie farmaceuticky prijateľnej soli.