



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **326315**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

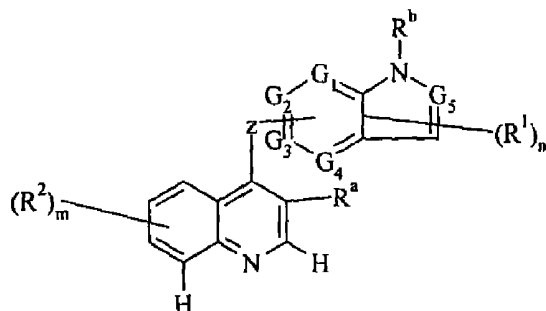
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20030625	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.08.08 PCT/GB01/03553
(22)	Inng.dag	2003.02.07	(85)	Videreføringsdag	2003.02.07
(24)	Løpedag	2001.08.08	(30)	Prioritet	2000.08.09, EP, 00402254
(41)	Alm.tilgj	2003.02.07			
(45)	Meddelt	2008.11.10			
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB, 15185 SÖDERTÄLJE, SE			
(72)	Oppfinner	Laurent François André Hennequin, c/o AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, SK104TG MACCLESFIELD, CHESHIRE, GB			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			

(54)	Benevnelse	Kinolinderivater, fremgangsmåte for fremstilling av disse, farmasøytisk preparat inneholdende slike samt anvendelse av disse ved fremstilling av medikament for behandling av sykdom.			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 98/13350 A1, WO 00/18761 A1			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen angår forbindelser med formel (I) hvor: enten hvilken som helst av G₁, G₂, G₃, G₄ og G₅ er nitrogen, og de andre fire er -CH-, eller G₁, G₂, G₃, G₄ og G₅ er alle -CH-; Z er -O-, -NH-, -S-, -CH₂- eller en direkte binding; Z er bundet til hvilken som helst én av G₁, G₂, G₃ og G₄; n er et helt tall fra 0 til 5; m er et helt tall fra 0 til 3; R_a representerer hydrogen eller fluor; R_b, R₁ og R₂ er som definert her, og salter derav, fremgangsmåter for fremstilling av slike forbindelser, farmasøytiske preparater inneholdende en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som aktiv bestanddel, og anvendelse av en forbindelse med formel I ved fremstilling av et medikament for frembringelse av en antiangiogen og/eller vaskulær permeabilitetsreduserende effekt hos varmblodige dyr. Forbindelsene med formel I og de farmasøytisk akseptable salter derav hemmer virkningene av VEGF, en egenskap som er verdifull ved behandling av flere sykdomstilstander omfattende kreft og revmatoid artritt.



(I)

Foreliggende oppfinnelse angår kinolinderivater, fremgangsmåter for deres fremstilling, farmasøytiske preparater inneholdende dem som aktiv bestanddel, anvendelse av dem som medikamenter og anvendelse av dem ved fremstilling av medikamenter for bruk ved frembringelse av antiangiogene og/eller vaskulære permeabilitetsreduserende effekter hos varmblodige dyr så som mennesker.

Normal angiogenese spiller en viktig rolle i en rekke prosesser omfattende embryoutvikling, sårheling og mange komponenter ved kvinnelig reproduktiv funksjon. Uønsket eller patologisk angiogenese er forbundet med sykdomstilstander omfattende diabetisk retinopati, psoriasis, kreft, revmatoid artritt, aterom, Kaposi's sarkom og haemangioma (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Endring av vaskulær permeabilitet er tenkt å spille en rolle i både normale og patologiske fysiologiske fremgangsmåter (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Review, 12: 303-324). Mange polypeptider med in vitro endotel-cellevekst-drivende aktivitet er identifisert, omfattende sure og basiske fibroblast-vekstfaktorer (aFGF & bFGF) og vaskulær endotel-vekstfaktor (VEGF). I kraft av den begrensede ekspresjon av sine reseptorer er vekstfaktoraktiviteten til VEGF i motsetning til den for FGF'ene relativt spesifikk mot endotel-celler. Nyere bevis tyder på at VEGF er en viktig stimulator for både normal og patologisk angiogenese (Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36:139-155) og vaskulær permeabilitet (Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024). Antagonisme av VEGF-virkning ved sekvestrering av VEGF med antistoff kan resultere i hemning av tumorvekst (Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844). Basisk FGF (bFGF) er en kraftig stimulator av angiogenese (f.eks. Hayek et al, 1987, Biochem. Biophys. Res. Commun. 147: 876-880) og økte nivåer av FGF'er er funnet i serum (Fujimoto et al, 1991, Biochem. Biophys. Res. Commun. 180: 386-392) og urin (Nguyen et al, 1993, J. Natl. Cancer Inst. 85: 241-242) hos pasienter med kreft.

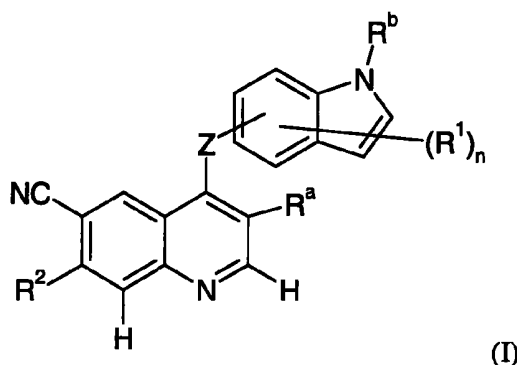
Reseptor-tyrosinkinaser (RTKs) er viktige i transmisjonen av biokjemiske signaler gjennom plasmamembranen til celler. Disse transmembranmolekyler består karakteristisk av et ekstracellulært ligand-bindingsdomene forbundet gjennom et segment i plasmamembranen til et intracellulært tyrosinkinasedomene. Binding av ligand til reseptoren resulterer i stimulering av den reseptorassosierte tyrosinkinase-aktivitet som fører til fosforylering av tyrosinrester på både reseptoren og andre intracellulære molekyler. Disse endringer i tyrosin-

fosforylering initierer en signaliseringskaskade, hvilket fører til en rekke cellulære responser. Hittil er minst nitten distinkte RTK-subfamilier, definert ved aminosyresekvenshomologi, identifisert. Én av disse subfamilier inneholder nå den fms-lignende tyrosinkinase-reseptor, Flt eller Flt1, kinase-innskudd-domeneholdig reseptor, KDR (også referert til som Flk-1) og en annen fms-lignende tyrosinkinase-reseptor, Flt4. To av disse beslektete RTK'er, Flt og KDR, er vist å binde VEGF med høy affinitet (De Vries et al, 1992, Science 255: 989-991; Terman et al, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579-1586). Binding av VEGF til disse reseptorer uttrykt i heterologe celler er forbundet med endringer i tyrosin-fosforyleringsstatus av cellulære proteiner og kalsium-flukser.

Foreliggende oppfinnelse er basert på oppdagelsen av forbindelser som overraskende hemmer virkningene av VEGF, en verdifull egenskap ved behandling av sykdomstilstander forbundet med angiogenese og/eller øket vaskulær permeabilitet så som kreft, diabetes, psoriasis, revmatoid artritt, Kaposi's sarkom, haemangioma, akutte og kroniske nephropathier, aterom, arteriell restenose, autoimmune sykdommer, akutt inflammasjon, for høy arr- dannelse og adhesjoner, lymfeødem, endometriose, dysfunksjonell uterin blødning og okulære sykdommer med retinal karp proliferasjon. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse har generelt høyere styrke mot VEGF-reseptortyrosinkinase enn mot epidermal vekstfaktor-(EGF)-reseptortyrosinkinase. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse som er testet har aktivitet mot VEGF-reseptortyrosinkinase, slik at de kan anvendes i en tilstrekkelig mengde til å hemme VEGF-reseptortyrosinkinase uten å vise noen betydelig aktivitet mot EGF-reseptortyrosinkinase. Så vel som å ha aktivitet mot VEGF-reseptortyrosinkinase har forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse aktivitet mot FGF R1-reseptortyrosinkinase.

I henhold til ett aspekt ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringes anvendelse av en forbindelse med formel I:

1. Forbindelse med formel I:



hvor:

Z er -O- eller -NH-;

n er et helt tall fra 0 til 2; hvilken som helst av substituentene R^1 kan være tilknyttet til hvilket som helst fritt karbonatom i indolen;

5 R^a representerer hydrogen;

R^b representerer hydrogen;

R^1 representerer hydrogen, halogen eller C_{1-4} alkyl;

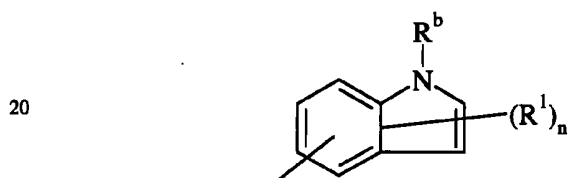
R^2 representerer R^5X^1 - (hvor X^1 representerer -O- og R^5 er valgt fra én av de følgende to grupper:

10 1) C_{1-5} alkyl R^{28} (hvor R^{28} er pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morfolino eller tiomorfolino som kan ha 1 eller 2 substituent valgt fra okso eller C_{1-3} alkyl);

2) C_{1-5} alkyl R^{29} (hvor R^{29} er triazolyl);

eller et salt derav.

15 I én utførelsesform av oppfinnelsen er den eventuelt substituerte indolgruppen med formel II:



(II)

hvor R^1 , R^b og n er som definert ovenfor;

25 valgt fra 4-fluor-2-metylindol-5-yl, 2-metylindol-5-yl, 2-metylindol-6-yl, 2,3-dimetylindol-5-yl, 1-metylindol-5-yl, 1,2-dimetylindol-5-yl, 4-fluorindol-5-yl, 6-fluorindol-5-yl og indol-5-yl.

Spesielt er den eventuelt substituerte indolgruppen med formel II valgt fra 4-fluor-2-metylindol-5-yl, 4-fluorindol-5-yl og 6-fluorindol-5-yl, mer spesielt fra 4-fluor-2-metylindol-30 5-yl.

I henhold til ett aspekt ved foreliggende oppfinnelse er foretrukne forbindelser:

6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)-4-(indol-5-ylamino)kinolin,

- 6-cyano-4-(indol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2-metylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)-4-(indol-5-yloksy)kinolin,
 5 6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(indol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 10 6-cyano-4-(1,2-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(1,2-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(4-fluorindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(6-fluorindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 15 6-cyano-4-(6-fluorindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(indol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-ylamino)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2-metylindol-5-ylamino)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin og
 6-cyano-4-(3-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 20 eller et salt derav.

En annen mer foretrukket forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er:

6-cyano-4-(indol-5-ylamino)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin
 og salter derav.

- 25 Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter
 6-cyano-4-(2-metylindol-6-yloksy)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2-metylindol-6-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin,
 6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)-4-(2-metylindol-5-ylamino)kinolin,
 30 6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-ylamino)-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin,
 6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)-4-(2-metylindol-5-yloksy)kinolin,
 6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(2-metoksyetoksy)kinolin,

6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoksy)kinolin og
 6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin,
 eller et salt derav.

5

For å unngå tvil skal det forstås at når en gruppe i denne beskrivelsen er kvalifisert ved 'ovenfor definert' eller 'definert ovenfor', omfatter den nevnte gruppe den første forekommende og bredeste definisjon, så vel som hver enkelt og alle de foretrukne definisjoner for den gruppen.

- 10 I denne beskrivelsen omfatter, hvis det ikke er angitt på annen måte, betegnelsen "alkyl" både lineære og forgrenede alkylgrupper, men referanser til individuelle alkylgrupper så som "propyl" er spesifikk for bare den lineære versjon. En analog konvensjon gjelder for andre generiske betegnelser. Hvis ikke annet er angitt, angir betegnelsen "alkyl" fordelaktig kjeder med 1-6 karbonatomer, fortrinnsvis 1-4 karbonatomer. Betegnelsen "alkoksy" som
- 15 anvendes her, hvis det ikke er angitt på annen måte, omfatter "alkyl"-O-grupper hvor "alkyl" er som ovenfor definert. Betegnelsen "aryl" som blir anvendt her, hvis det ikke er angitt på annen måte, omfatter referanse til en C₆₋₁₀-arylgruppe som kan, om ønsket, bære én eller flere substituenten valgt fra halogen, alkyl, alkoksy, nitro, trifluormetyl og cyano, (hvor alkyl og alkoksy er som ovenfor definert). Betegnelsen "aryloksy" som blir anvendt her, hvis ikke
- 20 annet er angitt, omfatter "aryl"-O-grupper hvor "aryl" er som ovenfor definert. Betegnelsen "sulfonyloksy" som blir anvendt her, angir alkylsulfonyloksy- og arylsulfonyloksygrupper hvor "alkyl" og "aryl" er som ovenfor definert. Betegnelsen "alkanoyl" som blir anvendt her, hvis ikke annet er angitt, omfatter formyl- og alkylC=O-grupper, hvor "alkyl" er som definert ovenfor, for eksempel er C₂alkanoyl etanoyl og angir CH₃C=O, C₁alkanoyl er formyl og angir
- 25 CHO. I denne beskrivelsen omfatter, hvis det ikke er angitt på annen måte, betegnelsen "alkenyl" både lineære og forgrenete alkenylgrupper, men referanser til individuelle alkenylgrupper, så som 2-butenyl, er spesifikke for bare den lineære versjon. Hvis ikke annet er angitt, angir betegnelsen "alkenyl" fordelaktig kjeder med 2-5 karbonatomer, fortrinnsvis 3-4 karbonatomer. I denne beskrivelsen omfatter, hvis det ikke er angitt på annen måte,
- 30 betegnelsen "alkynyl" både lineære og forgrenete alkynylgrupper, men referanser til individuelle alkynylgrupper, så som 2-butynyl, er spesifikke for bare den lineære versjon. Hvis ikke annet er angitt, angir betegnelsen "alkynyl" fordelaktig kjeder med 2-5 karbonatomer, fortrinnsvis 3-4 karbonatomer. Hvis det ikke er angitt på annen måte, angir

betegnelsen "halogenalkyl" en alkylgruppe som definert ovenfor som bærer én eller flere halogengrupper, så som for eksempel trifluormetyl.

For å unngå noen som helst tvil, når R^2 har en betydning som er substituert eller usubstituert C_{1-5} alkyl, er R^2 valgt fra C_{1-3} alkyl eller fra en gruppe R^5X^1 hvor X^1 er en direkte binding eller $-CH_2-$, og R^5 er C_{1-5} alkyl som kan være usubstituert eller som kan være substituert med én eller flere grupper valgt fra hydroksy, fluor, klor, brom og amino.

Innenfor foreliggende oppfinnelse skal det forstås at en forbindelse med formel I eller et salt derav kan vise fenomenet tautomeri, og at formeltegningene i denne beskrivelsen bare kan representere én av de mulige tautomere former. Det skal forstås at oppfinnelsen omfatter hvilken som helst tautomer form som hemmer VEGF-reseptor-tyrosinkinase-aktivitet, og skal ikke være begrenset bare til noen som helst tautomer form anvendt innenfor formeltegningene. Formeltegningene i denne beskrivelsen kan representere bare én av de mulige tautomere former, og det skal forstås at beskrivelsen omfatter alle mulige tautomere former av forbindelsene som er tegnet og ikke bare de former som det har vært mulig å vise grafisk her.

Det vil forstås at forbindelser med formel I eller et salt derav kan ha et asymmetrisk karbonatom. Et slikt asymmetrisk karbonatom er også involvert i tautomeriene beskrevet ovenfor, og det skal forstås at foreliggende oppfinnelse omfatter hvilken som helst chiral form (omfattende både rene enantiomerer, scalemiske og racemiske blandinger) så vel som hvilken som helst tautomer form som hemmer VEGF-reseptor-tyrosinkinase-aktivitet og skal ikke være begrenset til bare én tautomer form eller chiral form brukt i formeltegningene. Det skal forstås at oppfinnelsen omfatter alle optiske former og diastereomerene som hemmer VEGF-reseptor-tyrosinkinase-aktivitet. Det skal videre forstås at navnene på chirale forbindelser (R,S) betyr hvilken som helst scalemisk eller racemisk blanding, mens (R) og (S) betyr enantiomerene. I fravær av (R,S), (R) eller (S) i navnet skal det forstås at navnet angir hvilken som helst scalemisk eller racemisk blanding, hvor en scalemisk blanding inneholder R - og S -enantiomerer i hvilke som helst relative forhold, og en racemisk blanding inneholder R - og S -enantiomerer i forholdet 50:50.

Det skal også forstås at visse forbindelser med formel I og salter derav kan foreligge i solvatiserte så vel som usolvatiserte former, så som for eksempel hydratiserte former. Det skal forstås at oppfinnelsen omfatter alle slike solvatiserte former som hemmer VEGF-reseptor-tyrosinkinase-aktivitet.

For å unngå noen som helst tvil, skal det forstås at når X^1 er for eksempel en gruppe med formel $-NR^6C(O)-$, er det nitrogenatomet som bærer R^6 -gruppen som er bundet til

kinolinringen, og karbonyl(C(O))gruppen er bundet til R^5 , mens når X^1 er for eksempel en gruppe med formel $-C(O)NR^7-$, er det karbonylgruppen som er bundet til kinolinringen, og nitrogenatomet som bærer R^7 -gruppen, er bundet til R^5 . En lignende regel gjelder for de andre to-atomers X^1 -bindende grupper, så som $-NR^9SO_2-$ og $-SO_2NR^8-$. Når X^1 er $-NR^{10}-$, er det nitrogenatomet som bærer R^{10} -gruppen som er bundet til kinolinringen og til R^5 . En analog regel gjelder for andre grupper. Det skal videre forstås at når X^1 representerer $-NR^{10}-$ og R^{10} er C_{1-3} alkoksy C_{2-3} alkyl, er det C_{2-3} alkylgruppen som er bundet til nitrogenatomet i X^1 og en analog regel gjelder for andre grupper.

For å unngå noen som helst tvil, skal det forstås at i en forbindelse med formel I, hvor R^5 er for eksempel en gruppe med formel $C_{1-3}alkylX^9C_{1-3}alkylR^{29}$, er det den terminale $C_{1-3}alkyl$ gruppe som er bundet til X^1 , tilsvarende når R^5 er for eksempel en gruppe med formel $C_{2-5}alkenylR^{28}$, er det $C_{2-5}alkenyl$ gruppen som er bundet til X^1 , og en analog regel gjelder for andre grupper. Når R^5 er en gruppe 1- R^{29} prop-1-en-3-yl, er det det første karbon til hvilket gruppen R^{29} er knyttet, og det er det tredje karbon som er bundet til X^1 og en analog regel gjelder for andre grupper.

For å unngå noen som helst tvil, skal det forstås at i en forbindelse med formel I, når R^5 er for eksempel R^{28} og R^{28} er en pyrrolidinyllring som bærer en gruppe $-(O)-(C_{1-4}alkyl)_g$ ringD, er det -O- eller $C_{1-4}alkyl$ som er bundet til pyrrolidinyllringen, hvis ikke er f og g begge 0 når det er ring D som er bundet til pyrrolidinyllringen, og en analog regel gjelder for andre grupper.

For å unngå noen som helst tvil, skal det forstås at når R^{29} bærer en C_{1-4} aminoalkyl-substituent, er det $C_{1-4}alkyl$ gruppen som er bundet til R^{29} , mens når R^{29} bærer en $C_{1-4}alkyl$ -aminosubstituent, er det aminogruppen som er bundet til R^{29} , og en analog regel gjelder for andre grupper.

For å unngå noen som helst tvil, skal det forstås at når R^{28} bærer en $C_{1-4}alkoksyC_{1-4}alkyl$ substituent, er det $C_{1-4}alkyl$ gruppen som er bundet til R^{28} , og en analog regel gjelder for andre grupper.

For å unngå noen som helst tvil, skal det forstås at når R^1 er $-C_{1-5}alkyl$ (ring B), er det alkylkjeden som er bundet til indolgruppen, og ring B er bundet til alkylkjeden, og en analog regel gjelder for andre grupper.

For å unngå noen som helst tvil, skal det forstås at når R^b er $C_{2-5}alkenylaminoC_{1-4}alkyl$, er det $C_{1-4}alkyl$ gruppen som er bundet til nitrogenatomet i den 5-leddete ring, og en analog regel gjelder for andre grupper.

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelsene med formel I som ovenfor definert så vel som saltene derav. Salter for anvendelse i farmasøytiske preparater vil være farmasøytisk akseptable salter, men andre salter kan være anvendelige ved fremstilling av forbindelsene med formel I og deres farmasøytisk akseptable salter. Farmasøytisk akseptable salter ifølge

5 foreliggende oppfinnelse kan for eksempel omfatte syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I som ovenfor definert, som er tilstrekkelig basiske til å danne slike salter. Slike syreaddisjonssalter omfatter for eksempel salter med uorganiske eller organiske syrer, hvilket gir farmasøytisk akseptable anioner, så som med hydrogenhalogenider (spesielt saltsyre eller bromhydrogensyre, hvorav saltsyre er spesielt foretrukket) eller med svovelsyre eller

10 fosforsyre eller med trifluoreddiksyre, sitronsyre eller maleinsyre. I tillegg når forbindelsene med formel I er tilstrekkelig sure, kan farmasøytisk akseptable salter dannes med en uorganisk eller organisk base som gir et farmasøytisk akseptabelt kation. Slike salter med uorganiske eller organiske baser omfatter for eksempel et alkalimetall-salt, så som et natrium- eller kaliumsalt, et jordalkalimetallsalt så som et kalsium- eller magnesiumsalt, et

15 ammoniumsalt eller for eksempel et salt med metylamin, dimetylamin, trimetylamin, piperidin, morfolin eller tris-(2-hydroksyetyl)amin.

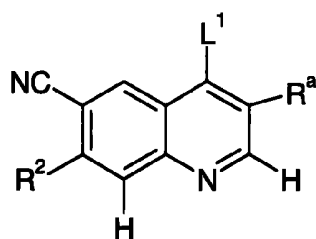
En forbindelse med formel I eller et salt derav og andre forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (som heri definert) kan fremstilles ved hvilken som helst fremgangsmåte som er kjent for å være anvendelig til fremstilling av kjemisk beslektete

20 forbindelser. Slike fremgangsmåter omfatter for eksempel de som er illustrert i Internasjonal Patentsøknad Publikasjon Nr. WO 98/13350 og i Internasjonal Patentsøknad Publikasjon Nr. WO 00/47212 (Søknad Nr. PCT/GB00/00373). Slike fremgangsmåter omfatter også for eksempel fastfase-syntese. Slike fremgangsmåter utgjør et ytterligere trekk ifølge foreliggende oppfinnelse og er som beskrevet nedenfor. Nødvendige utgangsmaterialer kan

25 oppnås ved standardprosedyrer i organisk kjemi. Fremstilling av slike utgangsmaterialer er beskrevet i de medfølgende ikke-begrensende Eksempler. Alternativt kan nødvendige utgangsmaterialer oppnås ved analoge prosedyrer til de illustrerte som ligger innenfor den vanlige kunnskap for en organisk kjemiker.

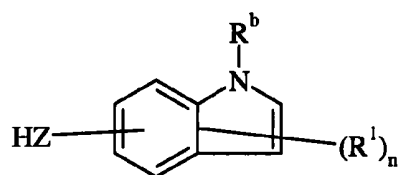
Følgende fremgangsmåte utgjør videre trekk ved foreliggende oppfinnelse.

30 (a) reaksjon av en forbindelse med formel III:



(III)

(hvor R^a , R^2 og m er som definert i krav 1 og L^1 er en utskiftbar gruppe), med en forbindelse med formel IV:

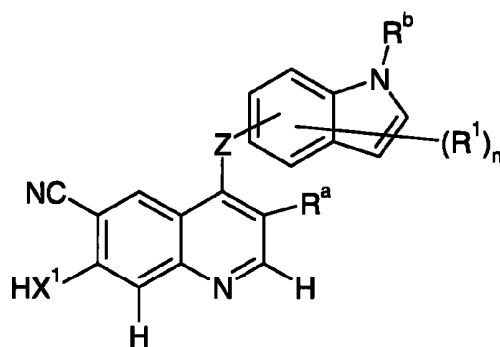


(IV)

(IV)

(hvor R^b , R^1 , Z og n er som definert i krav 1);

(b) en forbindelse med formel I eller et salt derav hvor minst én R^2 er R^5X^1 hvor R^5 og X^1 er som definert i krav 1 kan fremstilles ved reaksjon av en forbindelse med formel V:



(V)

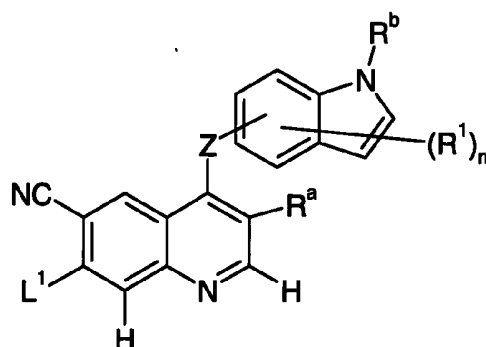
(hvor X^1 , R^a , R^b , Z , R^1 , R^2 og n er som definert i krav 1 med en forbindelse med formel VI:



(VI)

(hvor R^5 er som definert i krav 1 og L^1 er som definert her);

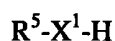
(c) en forbindelse med formel I eller et salt derav hvor minst én R^2 er R^5X^1 hvor R^5 og X^1 er som definert i krav 1 kan fremstilles ved reaksjon av en forbindelse med formel VII:



(VII)

med en forbindelse med formel VIII:

5



(VIII)

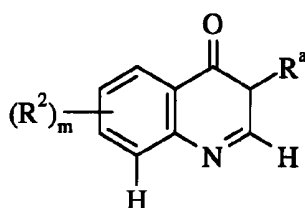
(hvor X^1 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^5 , Z og n alle er som definert i krav 1, L^1 er som definert her);
og når et salt av en forbindelse med formel I er ønsket, reaksjon av den oppnådde forbindelsen
med en syre eller base for å oppnå det ønskede salt.

10

Syntese av Mellomprodukter

(i) Forbindelsene med formel III og salter derav hvor L^1 er halogen kan for eksempel fremstilles ved halogenering av en forbindelse med formel XI:

15



20

(XI)

hvor R^a , R^2 og m er som ovenfor definert).

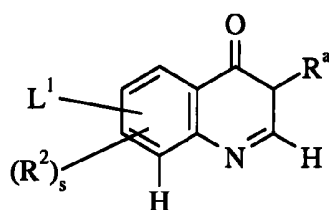
Hensiktsmessig omfatter halogeneringsmidler uorganiske syrehalogenider, for eksempel tionylklorid, fosfor(III)klorid, fosfor(V)oksyklorid og fosfor(V)klorid.

Halogeneringsreaksjonen kan utføres i nærvær av et inert løsningsmiddel eller

25 fortynningsmiddel, så som for eksempel et halogenert løsningsmiddel så som metylenklorid, triklormetan eller karbontetraklorid, eller et aromatisk hydrokarbonløsningsmiddel, så som benzen eller toluen, eller reaksjonen kan utføres uten tilstedeværelse av et løsningsmiddel.

Reaksjonen blir hensiktsmessig utført ved en temperatur i området for eksempel 10 til 150°C, fortrinnsvis i området 40 til 100°C.

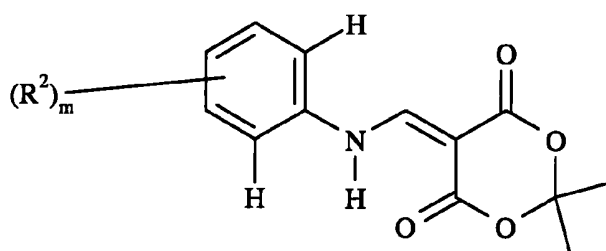
Forbindelsene med formel XI og salter derav kan for eksempel fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel XII:



(XII)

(hvor R^a , R^2 , s og L^1 er som ovenfor definert) med en forbindelse med formel VIII som ovenfor definert. Reaksjonen kan hensiktsmessig utføres i nærvær av en base (som definert ovenfor i fremgangsmåte (a)) og fordelaktig i nærvær av et inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel (som definert ovenfor i fremgangsmåte (a)), fordelaktig ved en temperatur i området, for eksempel 10 til 150°C, hensiktsmessig ved ca. 100°C.

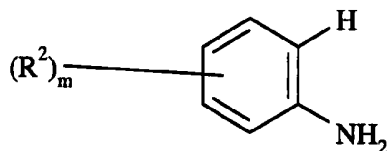
Forbindelser med formel XI og salter derav kan også fremstilles ved cyclisering av en forbindelse med formel XIII:



(XIII)

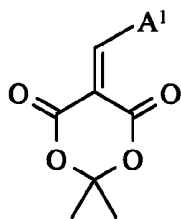
(hvor R^2 og m er som ovenfor definert,) hvorved det dannes en forbindelse med formel XI eller et salt derav. Cycliseringen kan utføres ved oppvarming en forbindelse med formel XIII i nærvær av et inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel så som en eter, for eksempel difenyleter, ved en forhøyet temperatur, fortrinnsvis i området 200 til 300°C.

Forbindelser med formel XIII kan for eksempel fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel XIV:



(XIV)

med en forbindelse med formel XV:

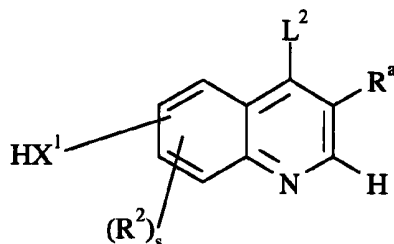


(XV)

(hvor R^2 og m er som ovenfor definert og A^1 er en alkoksy(fortrinnsvis C_{1-4} alkoksy)gruppe).

20 Reaksjonen kan hensiktsmessig utføres i nærvær av en alkohol som løsningsmiddel, så som etanol, og fordelaktig ved en temperatur i området for eksempel 20 til 100°C , fortrinnsvis i området 50 til 100°C .

Forbindelsene med formel III og salter derav hvor minst én R^2 er R^5X^1 og hvor X^1 er $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$ eller $-\text{NR}^{10}-$ (hvor R^7 , R^8 og R^{10} hver uavhengig representerer hydrogen, C_{1-3} alkyl eller C_{1-3} alkoksy C_{2-3} alkyl), kan også for
25 eksempel fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel XVI:

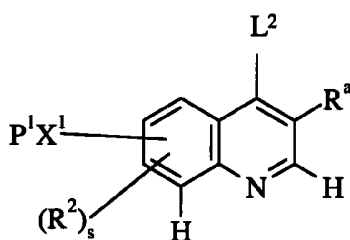


(XVI)

(hvor R^a , R^2 og s er som ovenfor definert, X^1 er som ovenfor definert i dette avsnitt, og L^2 representerer en utskiftbar beskyttelsesgruppe) med en forbindelse med formel VI som ovenfor definert, hvorved det oppnås en forbindelse med formel III hvor L^1 er representert ved L^2 .

- 5 En forbindelse med formel XVI blir hensiktsmessig anvendt hvor L^2 representerer en klorgruppe eller en fenoksygruppe, som om ønsket kan bære opptil 5 substituent, fortrinnsvis opptil 2 substituent, valgt fra halogen, nitro og cyano. Reaksjonen kan hensiktsmessig utføres under betingelser som beskrevet for fremgangsmåte (b) ovenfor.

Forbindelsene med formel XVI og salter derav kan for eksempel fremstilles ved
10 avbeskyttelse av en forbindelse med formel XVII:



(XVII)

15

- (hvor R^a , R^2 , s og L^2 er som ovenfor definert, P^1 er en beskyttelsesgruppe, og X^1 er som ovenfor definert i avsnittet som beskriver forbindelser med formel XVI). Valget av beskyttelsesgruppe P^1 ligger innenfor standardkunnskap for en organisk kjemiker, for eksempel de som omfattet i standardverker så som "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene og R.G.M. Wuts, 2. utg. Wiley 1991, omfattende N-sulfonyl-derivater (for eksempel p-toluensulfonyl), karbamater (for eksempel t-butylkarbonyl), N-alkyl-derivater (for eksempel 2-kloretyl, benzyl) og aminoacetalderivater (for eksempel benzyloksymetyl).
Fjerning av en slik beskyttelsesgruppe kan utføres ved hvilken som helst kjent metode for en slik transformasjon, omfattende de reaksjonsbetingelser som er angitt i standardverker, så som
25 de ovenfor angitte eller ved en beslektet prosedyre. Avbeskyttelse kan utføres ved teknikker som er velkjente i litteraturen, for eksempel hvor P^1 representerer en benzylgruppe, kan avbeskyttelse utføres ved hydrogenolyse eller ved behandling med trifluoreddiksyre.

En forbindelse med formel III kan om ønsket omdannes til en annen forbindelse med formel III hvor gruppen L^1 er forskjellig. Således kan for eksempel en forbindelse med

formel III hvor L^1 er forskjellig fra halogen, for eksempel eventuelt substituert fenoksy, omdannes til en forbindelse med formel III hvor L^1 er halogen ved hydrolyse av en forbindelse med formel III (hvor L^1 er forskjellig fra halogen), hvilket gir en forbindelse med formel XI som ovenfor definert, fulgt av innføring av halogenid i forbindelsen med formel XI, således oppnådd som ovenfor definert, hvilket gir en forbindelse med formel III hvor L^1 representerer halogen.

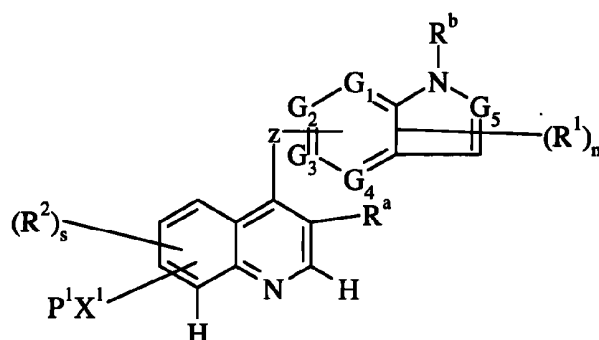
(ii) Forbindelser med formel IV kan fremstilles ved hvilken som helst av metodene som er kjent på området, så som for eksempel de som er beskrevet i "Indoles Part I", "Indoles Part II", 1972 John Wiley & Sons Ltd og "Indoles Part III" 1979, John Wiley & Sons Ltd, utgitt av W. J. Houlihan.

Forbindelser med formel IV kan fremstilles ved metoder gitt i eksemplene nedenfor.

Forbindelser med formel IV kan fremstilles ved hvilken som helst av fremgangsmåtene beskrevet i Internasjonal Patentsøknad Publikasjon Nr. WO 00/47212, hvorav hele innholdet er inntatt her som referanse med spesiell referanse til fremgangsmåtene beskrevet i WO 00/47212 i Eksempler 48, 182, 237, 242, 250 og 291 deri.

For eksempel kan azaindol 2-metyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-ol fremstilles i henhold til metoden beskrevet i Referanse Eksempel 1 nedenfor.

(iii) Forbindelser med formel V som ovenfor definert og salter derav kan fremstilles ved avbeskyttelse av forbindelsen med formel XVIII:

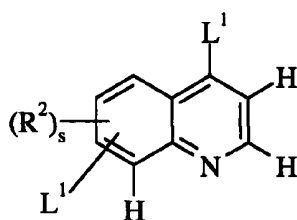


(XVIII)

(hvor Z, R^a , R^b , R^1 , R^2 , G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , P^1 , X^1 , n og s er som ovenfor definert, og X^1 er som ovenfor definert i avsnittet som beskriver forbindelser med formel V), ved en fremgangsmåte som for eksempel beskrevet i (i) ovenfor.

Forbindelser med formel XVIII og salter derav kan fremstilles ved omsetning av forbindelser med formlene XVII og IV som ovenfor definert under betingelsene beskrevet i (a) ovenfor, hvilket gir en forbindelse med formel XVIII eller et salt derav.

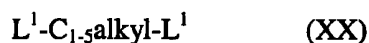
(iv) Forbindelser med formel VII og salter derav kan fremstilles ved omsetning av en
5 forbindelse med formel XIX:



(XIX)

10 (hvor R^2 , s og hver L^1 er som ovenfor definert, og L^1 i 4-stillingen, og den andre L^1 i en ytterligere stilling på kinolinringen kan være lik eller forskjellig) med en forbindelse med formel IV som ovenfor definert, for eksempel reaksjonen som utføres ved en fremgangsmåte som beskrevet i (a) ovenfor.

(v) Forbindelser med formel IX som definert ovenfor og salter derav kan for eksempel
15 fremstilles ved reaksjon av forbindelser med formel V som definert ovenfor med forbindelser med formel XX:



20 (hvor L^1 er som ovenfor definert), hvilket gir forbindelser med formel IX eller salter derav. Reaksjonen kan for eksempel utføres ved en fremgangsmåte som beskrevet i (b) ovenfor.

(vi) Mellomproduktforbindelser hvor X^1 er -SO- eller -SO₂- kan fremstilles ved oksydasjon av den tilsvarende forbindelse hvor X^1 er -S- eller -SO- (når X^1 er -SO₂- er ønsket i sluttproduktet). Konvensjonelle oksydasjonsbetingelser og reagenser for slike reaksjoner er
25 velkjente for den dyktige kjemiker.

Når et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel I er nødvendig, kan det oppnås for eksempel ved omsetning av nevnte forbindelse med for eksempel en syre ved anvendelse av en konvensjonell prosedyre, hvilken syre har et farmasøytisk akseptabelt anion.

Mange av mellomproduktene definert her, for eksempel de med formlene IV, V, VII, IX og XVIII er nye, og disse utgjør et ytterligere trekk ved foreliggende oppfinnelse. Fremstilling av disse forbindelser er som beskrevet her og/eller utføres ved metoder som er velkjente for fagpersoner på området organisk kjemi.

5 Identifikasjon av forbindelser som sterkt hemmer tyrosinkinase-aktiviteten forbundet med VEGF-reseptorer så som Flt og/eller KDR og som hemmer angiogenese og/eller øker vaskulær permeabilitet, er ønskelige og er gjenstand for foreliggende oppfinnelse. Disse egenskaper kan bedømmes for eksempel ved anvendelse av én eller flere av metodene angitt nedenfor:

10

(a) In vitro reseptor tyrosinkinase-hemningstest

Denne målingen bestemmer evnen til en testforbindelse til å hemme tyrosinkinase-aktivitet. DNA som koder for VEGF-, FGF- eller EGF-reseptor-cytoplasmatiske domener kan oppnås ved total gen-syntese (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 15 1987) eller ved kloning. Disse kan deretter uttrykkes i et egnet ekspresjonssystem for å oppnå et polypeptid med tyrosinkinase-aktivitet. For eksempel ble VEGF-, FGF- og EGF-reseptor-cytoplasmatiske domener, som ble oppnådd ved ekspresjon av rekombinant protein i insektceller, funnet å vise iboende tyrosinkinase-aktivitet. I tilfellet av VEGF-reseptoren Flt (Genbank aksjesjonsnummer X51602), ble et 1,7kb DNA-fragment som koder for mesteparten 20 av det cytoplasmatiske domenet, som begynner med metionin 783 og omfatter det avsluttende kodon, beskrevet av Shibuya et al (Oncogen, 1990, 5: 519-524), isolert fra cDNA og klonet inn i en baculovirus transplacementvektor (for eksempel pAcYM1 (se The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L.A. King og R. D. Possee, Chapman og Hall, 1992) eller pAc360 eller pBlueBacHis (tilgjengelig fra Invitrogen Corporation)). Denne 25 rekombinante konstruksjon ble co-transfektet i insektceller (for eksempel Spodoptera frugiperda 21(Sf21)) med viralt DNA (f.eks. Pharmingen BaculoGold) for å fremstille rekombinant baculovirus. (Detaljer ved metodene for sammensetning av rekombinante DNA-molekyler og fremstillingen og anvendelsen av rekombinant baculovirus kan finnes i standardverker, for eksempel Sambrook et al, 1989, Molecular Cloning - A Laboratory 30 Manual, 2. utg., Cold Spring Harbour Laboratory Press og O'Reilly et al, 1992, Baculovirus Expression Vektors - A Laboratory Manual, W. H. Freeman og Co, New York). For andre tyrosinkinaser for anvendelse i måling kan cytoplasmatiske fragmenter klones og uttrykkes på lignende måte ved å starte fra metionin 806 (KDR, Gene Bank aksjesjonsnummer L04947),

metionin 668 (EGF reseptor, Genbank aksjesjonsnummer X00588) og metionin 399 (FGF R1 reseptor, Gene Bank aksjesjonsnummer X51803).

For ekspresjon av cFIt-tyrosinkinase-aktivitet ble Sf21 celler infisert med plaque-rent cFIt rekombinant virus med en infeksjonsmultiplisitet på 3 og høstet 48 timer senere.

- 5 Høstete celler ble vasket med iskald fosfatbufret saltvannsløsning (PBS) (10mM natriumfosfat pH7,4, 138mM natriumklorid, 2,7mM kaliumklorid), deretter gjenoppslemmet i iskald HNTG/PMSF (20mM Hepes pH7,5, 150mM natriumklorid, 10 volum % glycerol, 1 volum % Triton X100, 1,5mM magnesiumklorid, 1mM etylenglykol-bis(β-aminoetyler) N,N,N',N'-tetraeddiksyre (EGTA), 1mM PMSF (fenylmetylsulfonylfluorid); PMSF blir
- 10 tilsatt rett før bruk fra en nyfremstilt 100mM løsning i metanol ved anvendelse av 1 ml HNTG/PMSF pr. 10 million celler. Suspensjonen ble sentrifugert i 10 minutter ved 13 000 opm ved 4°C, supernatanten (enzym-sjikt) ble fjernet og lagret i alikvoter ved -70°C. Hver ny sats av lagret enzym ble titrert i målingen ved fortynning med enzymfortynningsmiddel (100mM Hepes pH 7,4, 0,2mM natriumortovanadat, 0,1 volum % Triton X100, 0,2mM
- 15 dithiothreitol). For en typisk sats blir lagret enzym fortynnet 1 til 2000 med enzymfortynningsmiddel, og 50 µl fortynnet enzym blir anvendt for hver forsøksbrønn.

En stamsubstratløsning ble fremstilt fra en statistisk kopolymer inneholdende tyrosin, for eksempel Poly (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899), lagret som 1 mg/ml stamløsning i PBS ved -20°C og fortynnet 1 i 500 med PBS for platebelegg.

- 20 På dagen før forsøket ble 100µl fortynnet substratløsning fylt i alle brønner i forsøksplater (Nunc Maxisorp 96-brønners immunoplater) som ble forseglet og fikk stå natten over ved 4°C.

- På forsøksdagen ble substratløsningen kastet, og måleplatebrønnene ble vasket én gang med PBST (PBS inneholdende 0,05 volum % Tween 20) og én gang med 50mM Hepes
- 25 pH 7,4.

- Testforbindelser ble fortynnet med 10% dimetylsulfoksyd (DMSO), og 25µl av fortynnet forbindelse ble overført til brønner i de vaskete måleplater. "Total" kontrollbrønner inneholdt 10% DMSO istedenfor forbindelse. Tjuefem mikroliter 40mM mangan(II)klorid inneholdende 8 µM adenosin-5'-trifosfat (ATP) ble satt til alle testbrønner bortsett fra "blind"
- 30 kontrollbrønner som inneholdt mangan(II)klorid uten ATP. For å starte reaksjonene ble 50 µl nyfortynnet enzym satt til hver brønn, og platene ble inkubert ved romtemperatur i 20 minutter. Væsken ble deretter kastet, og brønnene ble vasket to ganger med PBST. Ett hundre mikroliter muse-IgG-anti-fosfotyrosin-antistoff (Upstate Biotechnology Inc. produkt

- 05-321), fortynnet 1 til 6000 med PBST inneholdende 0,5% vekt/volum bovint serumalbumin (BSA), ble satt til hver brønn, og platene ble inkubert i 1 time ved romtemperatur før væsken ble kastet og brønnene vasket to ganger med PBST. Ett hundre mikroliter pepperrot-peroksydase(HRP)-bundet saue-anti-muse-Ig-antistoff (Amersham produkt NXA 931),
- 5 fortynnet 1 i 500 med PBST inneholdende 0,5% vekt/volum BSA, ble tilsatt, og platene ble inkubert i 1 time ved romtemperatur før væsken ble kastet og brønnene vasket to ganger med PBST. Ett hundre mikroliter 2,2'-azino-bis(3-etylbenziazolin-6-sulfonsyre)(ABTS)løsning, nyfremstilt ved anvendelse av én 50 mg ABTS tablett (Boehringer 1204 521) i 50 ml nyfremstilt 50mM fosfat-citrat buffer pH5,0 + 0,03% natriumperborat (fremstilt med 1 fosfat-
- 10 citratbuffer med natriumperborat(PCSB)kapsel (Sigma P4922) pr. 100 ml destillert vann), ble satt til hver brønn. Platene ble deretter inkubert i 20-60 minutter ved romtemperatur inntil den optiske densitetsverdien for de "totale" kontrollbrønner, målt ved 405nm ved anvendelse av et plate-avlesningspektrofotometer, var omtrent 1,0. "Blind" (intet ATP) og "totale" (ingen forbindelse) kontrollverdier ble anvendt for å bestemme fortynningsområdet av
- 15 testforbindelse som ga 50% inhibering av enzymaktivitet.

(b) In vitro HUVEC proliferasjonsmåling

Denne målingen bestemmer en testforbindelses evne til å hemme vekstfaktoren-stimulert proliferasjon av menneskers umbilicale vene-endotel-celler (HUVEC).

- 20 HUVEC-celler ble isolert i MCDB 131 (Gibco BRL) + 7,5 volum % føtalt kalveserum (FCS) og ble platet ut (ved passasje 2 til 8), i MCDB 131 + 2 volum % FCS + 3µg/ml heparin + 1µg/ml hydrocortison, i en konsentrasjon på 1000 celler/brønn i 96 brønners plater. Etter minimum 4 timer ble de dosert med den passende vekstfaktor (dvs. VEGF 3ng/ml, EGF 3ng/ml eller b-FGF 0,3ng/ml) og forbindelse. Kulturene ble deretter inkubert i 4
- 25 dager ved 37°C med 7,5% CO₂. På dag 4 ble de pulset med 1µCi/brønn av tritiert-thymidin (Amersham produkt TRA 61) og inkubert i 4 timer. Cellene ble høstet ved anvendelse av en 96-brønners plate-høster (Tomtek) og deretter målt på innføring av tritium med en Beta plate-teller. Innføring av radioaktivitet i celler, uttrykt som cpm, ble anvendt for å måle hemning av vekstfaktor-stimulert celleproliferasjon med forbindelser.

(c) In vivo fast tumor sykdomsmodell

Denne testen måler forbindelsenes evne til å hemme vekst av faste tumorer.

CaLu-6 tumor-xenografts ble etablert i siden til athymiske Swiss *nu/nu* hunnmus ved subkutan injeksjon av 1×10^6 CaLu-6 celler/mus i 100 μ l av en 50 volum % løsning av Matrigel i serumfritt dyrkningsmedium. Ti dager etter cellulær implantasjon ble mus oppdelt i grupper på 8-10 for å oppnå sammenlignbare gruppemiddelvolumer. Tumorer ble målt ved anvendelse av vernier calipere, og volumer ble beregnet som: $(l \times w) \times \sqrt[3]{(l \times w) \times (\pi/6)}$, hvor l er den lengste diameter og w diameteren perpendikulært på den lengste. Testforbindelser ble administrert oralt én gang daglig i minimum 21 dager, og kontrolldyr fikk forbindelsesfortynningsmiddel. Tumorer ble målt to ganger ukentlig. Nivået av veksthemning ble beregnet ved sammenligning av det midlere tumorvolum hos kontrollgruppen mot behandlingsgruppen ved anvendelse av en Student T test og/eller en Mann-Whitney Rank Sum Test. Den hemmende virkning av forbindelsesbehandling ble ansett som betydelig når $p < 0,05$.

I henhold til et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse med formel I som definert ovenfor eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med et farmasøytisk akseptabelt tilsetningsmiddel eller bærer.

Preparatet kan foreligge i en form egnet for oral administrering, for eksempel som en tablett eller kapsel, for parenteral injeksjon (omfattende intravenøs, subkutan, intramuskulær, intravaskulær eller infusjon) for eksempel som en steril løsning, suspensjon eller emulsjon, for topisk administrering for eksempel som en salve eller krem eller for rektal administrering for eksempel som et suppositorium. Generelt kan preparatene ovenfor fremstilles på konvensjonell måte ved anvendelse av konvensjonelle tilsetningsmidler.

Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse blir med fordel presentert i enhetsdoseform. Forbindelsen vil normalt administreres til et varmblodig dyr i en enhetsdose innenfor området 5-5000 mg pr. kvadratmeter av dyrets legemsflate, dvs. omtrent 0,1-100 mg/kg. En enhetsdose i området for eksempel 1-100 mg/kg, fortrinnsvis 1-50 mg/kg er passende, og dette gir normalt en terapeutisk effektiv dose. En enhetsdoseform så som en tablett eller kapsel vil vanligvis inneholde for eksempel 1-250 mg aktiv bestanddel.

Vi har funnet at forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse hemmer VEGF-reseptor-tyrosinkinase-aktivitet og derfor normalt av interesse for deres antiangiogene effekter og/eller deres evne til å forårsake en reduksjon i vaskulær permeabilitet.

Således tilveiebringes i henhold til et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse anvendelse av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ved fremstilling av et medikament for anvendelse til fremkalling av en antiangiogen og/eller vaskulær permeabilitetsreduserende effekt hos et varmblodig dyr så som et menneske i sykdomstilstander valgt fra kreft, diabetes, psoriasis, revmatoid artritt, Kaposi's sarkom, haemangioma, akutte og kroniske nephropathier, aterom, arteriell restenose, autoimmune sykdommer, akutt inflammasjon, for høy arr- dannelse og adhesjoner, lymfeødem, endometriose, dysfunksjonell uterin blødning og okulære sykdommer med retinal karp proliferasjon.

Som angitt ovenfor vil størrelsen av dosen som er nødvendig for den terapeutiske eller profylaktiske behandling av en spesiell sykdomstilstand nødvendigvis varierer avhengig av verten som blir behandlet, administreringsveien og alvorlighetsgraden av sykdommen som behandles. Fortrinnsvis blir en daglig dose i området 1-50 mg/kg anvendt. Imidlertid vil den daglige dosen nødvendigvis varierer avhengig av verten som blir behandlet, den spesielle administreringsvei og alvorlighetsgraden av sykdommen som behandles. Følgelig kan den optimale dose bestemmes av den legen som behandler den enkelte pasient.

Den antiangiogene og/eller vaskulære permeabilitetsreduserende behandling definert ovenfor kan anvendes som den eneste terapi eller kan inneholde i tillegg til en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse én eller flere andre substanser og/eller behandlinger. Slik sammensatt behandling kan oppnås ved hjelp av samtidig, sekvensiell eller separat administrering av de individuelle komponenter i behandlingen. På området medisinsk onkologi er det normal praksis å anvende en kombinasjon av forskjellige former for behandling for å behandle hver pasient med kreft. I medisinsk onkologi kan de(n) andre komponent(er) i slik sammensatt behandling i tillegg til den antiangiogene og/eller vaskulære permeabilitetsreduserende behandling definert ovenfor være: kirurgi, radioterapi eller kjemoterapi. Slik kjemoterapi kan dekke tre hovedkategorier av terapeutiske midler:

(i) andre antiangiogene midler som virker ved forskjellige mekanismer fra dem som er definert ovenfor (for eksempel linomid, inhibitorer av integrin $\alpha v \beta 3$ funksjon, angiostatin, razoxin, thalogenidomid) og omfatter vaskulære målrettingsmidler (for eksempel combretastatinfosfat og de vaskulære skadende midler beskrevet i Internasjonal Patentsøknad

Publikasjon No. WO 99/02166, (for eksempel N-acetylcolchinol-O-fosfat) og i Internasjonal Patentsøknad Publikasjon Nr. WO 00/40529);

- (ii) cytostatiske midler så som antioøstrogener (for eksempel tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen, jodxyfen), progestogener (for eksempel megestrol-acetat), aromatase-inhibitorer
 5 (for eksempel anastrozol, letrazol, vorazol, exemestan), antiprogestogener, antiandrogener (for eksempel flutamid, nilutamid, bicalutamid, cyproteron-acetat), LHRH-agonister og antagonist (for eksempel goserelin-acetat, luprolid), inhibitorer av testosteron-5 α -dihydroreduktase (for eksempel finasterid), anti-invasjonsmidler (for eksempel metalloproteinase-inhibitorer som marimastat og inhibitorer av urokinase-plasminogen-
 10 aktivator-reseptorfunksjon) og inhibitorer av vekstfaktorfunksjon, (slike vekstfaktorer omfatter for eksempel vekstfaktor fra blodplater og hepatocyttevekstfaktor, slike inhibitorer omfatter vekstfaktor-antistoffer, vekstfaktor-reseptor-antistoffer, tyrosinkinase-inhibitorer og serin/treonin-kinase-inhibitorer); og
- (iii) antiproliferative/antineoplastiske medikamenter og kombinasjoner derav, som blir
 15 anvendt i medisinsk onkologi, så som antimetabolitter (for eksempel antifolater som methotrexat, fluorpyrimidiner som 5-fluoruracil, purin og adenosin-analoger, cytosin-arabinosid); antitumor-antibiotika (for eksempel antracycliner som doxorubicin, daunomycin, epirubicin og idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, mithramycin); platina-derivater (for eksempel cisplatin, karboplatin); alkyleringsmidler (for eksempel nitrogen"mustard",
 20 melphalan, chlorambucil, busulfan, cyklofosamid, ifosfamid, nitrosoureas, tiotepa); antimitotiske midler (for eksempel vinca-alkaloider som vincristin og taxoider som taxol, taxotere); topoisomerase-inhibitorer (for eksempel epipodophyllotoxiner som etoposid og teniposid, amsacrin, topotecan og også irinotecan); også enzymer (for eksempel asparaginase); og thymidylat-syntase-inhibitorer (for eksempel raltitrexed);
 25 og ytterligere typer av kjemoterapeutiske midler omfatter:
- (iv) biologiske responsmodifiseringsmidler (for eksempel interferon); og
- (v) antistoffer (for eksempel edrecolomab).

For eksempel kan slik sammensatt behandling oppnås ved hjelp av samtidig, sekvensiell eller separat administrering av en forbindelse med formel I som definert ovenfor
 30 og et vaskulært målrettingsmiddel beskrevet i WO 99/02166 så som N-acetylcolchinol-O-fosfat (Eksempel 1 i WO 99/02166).

Som angitt ovenfor er forbindelsene definert i foreliggende oppfinnelse av interesse for sine antiangiogene og/eller vaskulære permeabilitetsreduserende effekter. Slike

forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er forventet å være anvendelige på et bredt område av sykdomstilstander omfattende kreft, diabetes, psoriasis, revmatoid artritt, Kaposi's sarkom, haemangioma, akutte og kroniske nephropathier, aterom, arteriell restenose, autoimmunsykdommer, akutt inflammasjon, for høy arrdannelse og adhesjoner, lymfeødem, endometriose, dysfunksjonell uterin blødning og okulære sykdommer med retinal karproliferasjon. Spesielt er slike forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse forventet å fordelaktig forsinke veksten av primære og tilbakevendende faste tumorer i for eksempel kolon, bryst, prostata, lunger og hud. Mer spesielt er slike forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse forventet å hemme veksten av de primære og tilbakevendende faste tumorer som er forbundet med VEGF, spesielt de tumorer som er betydelig avhengig av VEGF for sin vekst og spredning, omfattende for eksempel visse tumorer i kolon, bryst, prostata, lunge, vulva og hud.

I tillegg til anvendelse av dem i terapeutisk medisin er forbindelsene med formel I og deres farmasøytisk akseptable salter også anvendelige som farmakologisk verktøy ved utvikling og standardisering av in vitro og in vivo testsystemer for evaluering av virkningene av inhibitorer av VEGF-reseptor-tyrosinkinase-aktivitet i laboratoriedyr så som katter, hunder, kaniner, aper, rotter og mus, som en del av søking etter nye terapeutiske midler.

Det skal forstås at når betegnelsen "eter" blir anvendt noe sted i denne beskrivelsen, angir den dietyleter.

Oppfinnelsen vil nå bli illustrert i de følgende Eksempler hvor, hvis ikke annet er angitt:-

(i) avdampinger ble utført ved rotasjonsfordampning i vakuum, og opparbeidelsesprosedyrer ble utført etter fjerning av gjenværende faste stoffer så som tørkemidler ved filtrering;

(ii) operasjoner ble utført ved omgivelsestemperatur, som ligger i området 18-25°C og under en atmosfære av en inert gass så som argon;

(iii) kolonnekromatografi (ved flashprosedyren) og medium trykk væskekromatografi (MPLC) ble utført på Merck Kieselgel silika (Art. 9385) eller Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) reversfase-silika levert fra E. Merck, Darmstadt, Tyskland;

(iv) utbytter er angitt bare for illustrasjon og er ikke nødvendigvis de maksimalt oppnålige;

(v) smeltepunkter er ukorrigerte og ble bestemt ved anvendelse av et Mettler SP62 automatisk smeltepunktsapparat, et olje-badapparat eller et Koffler varmplate-apparat.

(vi) strukturene til sluttprodukter med formel I ble bekreftet ved kjerne(generelt proton)magnetisk resonans (NMR) og massespektroskopiske teknikker; protonmagnetiske resonanskjemiske shiftverdier ble målt i deltaskala, og topp-multiplisiteter er vist som følger: s, singlett; d, dublett; t, triplett; m, multippelt; br, bred; q, kvartett, kin, kvintett;

5 (vii) mellomprodukter ble ikke generelt fullstendig karakterisert, og renhet ble bedømt ved tynnskiktskromatografi (TLC), høy-ytellesvæskeskromatografi (HPLC), infra-rød (IR) eller NMR-analyse;

(viii) HPLC ble kjørt under 2 forskjellige betingelser:

1) på en TSK Gel super ODS 2 μ M 4,6mm x 5cm kolonne, under eluering med en gradient av
10 metanol i vann (inneholdende 1% eddiksyre) 20 til 100% i 5 minutter.

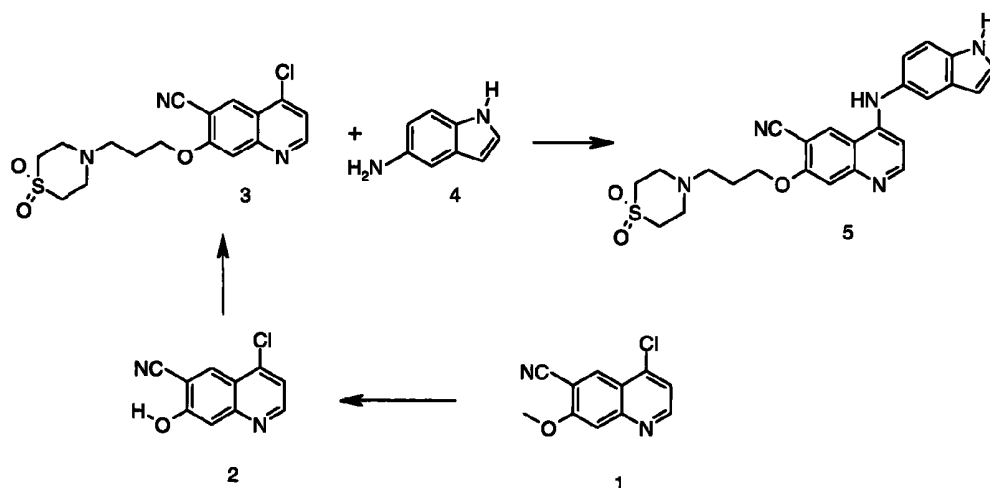
Strømningshastighet 1,4 ml/minutt. Deteksjon: U.V. ved 254 nm og lysspredningspåvisninger;

2) på en TSK Gel super ODS 2 μ M 4,6mm x 5cm kolonne, under eluering med en gradient av
15 metanol i vann (inneholdende 1% eddiksyre) 0 til 100% i 7 minutter. Strømningshastighet 1,4 ml/minutt. Deteksjon: U.V. ved 254 nm og lysspredningspåvisninger.

(ix) petroleter angir den fraksjon som koker mellom 40-60°C

(x) de følgende forkortelser er blitt anvendt:-

DMF N,N-dimetylformamid
20 DMSO dimetylsulfoksyd
TFA trifluoreddiksyre
NMP 1-metyl-2-pyrrolidinon
THF tetrahydrofuran
HMDS 1,1,1,3,3,3-heksametyldisilazan.
25 HPLC RT HPLC retensjonstid
DØDE diety-azodikarboksylat
DMA dimetylacetamid
DMAP 4-dimetylaminopyridin

Eksempel 1

En løsning av 4-klor-6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin (80 mg, 0,21 mmol) og 5-aminoindol (33 mg, 0,25 mmol) i 2-pentanol (2,5 ml) inneholdende 6,2N HCl i isopropanol (40 µl) ble oppvarmet ved 120°C i 3 timer. Etter avkjøling ble det faste stoffet oppsamlet ved filtrering, vasket med isopropanol fulgt av eter og tørket under vakuum, hvilket ga **6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)-4-(indol-5-ylamino)kinolin-hydroklorid** (104 mg, 90 %).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,3-2,45 (m, 2H); 3,52 (m, 2H); 3,7 (br s, 4H); 3,9 (br s, 4H); 4,42 (m, 2H); 6,55 (d, 1H); 6,7 (d, 1H); 7,1 (m, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 8,45 (dd, 1H); 9,3 (s, 1H)

MS - ESI: 476 [MH]⁺

Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

En blanding av 3-amino-1-propanol (650 µl, 8,4 mmol) og vinylsulfon (1 g, 8,4 mmol) ble oppvarmet ved 110°C i 45 minutter. Blandingen fikk avkjøles og ble rensed ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (95/5), hvilket ga 3-(1,1-dioksotiomorfolino)propan-1-ol (800 mg, 90%).

¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,7-1,8(m, 2H); 2,73(t, 2H); 3,06(br s, 8H); 3,25(s, 1H); 3,78(t, 2H)

MS - ESI: 194 [MH]⁺

En suspensjon av 4-klor-6-cyano-7-metoksykinolin (26,7 g, 122 mmol), (fremstilt ved en metode analog med den beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 1 i Internasjonal Patentsøknad Publikasjon No. WO 98/13350, hvilket dokument er inntatt her som referanse,

men ved anvendelse av metanol istedenfor 2-metoksyetanol) og aluminiumtriklorid (50 g, 372 mmol) i benzen (600 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp i 40 minutter. Etter avkjøling ble de flyktige stoffene fjernet under vakuum, og residuet ble oppløst i etylacetat (1,5 l) og hellet i en blanding av is/vann (1/1, 750 ml). Det organiske sjiktet ble skilt fra. Det vandige sjiktet ble
 5 regulert til pH 4,3 med 2N NaOH og ekstrahert med etylacetat. De organiske sjikt ble samlet, tørket (MgSO_4) og inndampet. Residuet ble gnidd ut med eter, oppsamlet ved filtrering og tørket under vakuum, hvilket ga 4-klor-6-cyano-7-hydroksykinolin (20,5 g, 82 %).

^1H NMR Spektrum: (DMSO-d_6) 7,5 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 8,6 (s, 1H); 8,8 (d, 1H)

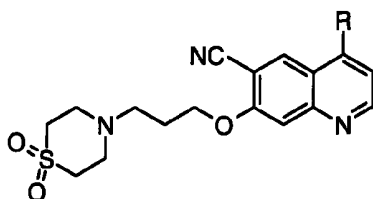
Massespektrum: 227 [M^+Na] $^+$

10 3-(1,1-dioksotiomorfolino)propan-1-ol (283 mg, 1,46 mmol) ble satt til en suspensjon av 4-klor-6-cyano-7-hydroksykinolin (200 mg, 0,97 mmol) i metylenklorid (30 ml), fulgt av tilsetning av trifenyfosfin (512 mg, 1,95 mmol) og en løsning av dietyl-azodikarboksylat (310 μl , 1,95 mmol) i metylenklorid (700 μl) i porsjoner. Etter røring i 5 minutter ved omgivelsestemperatur ble de flyktige forbindelsene fjernet under vakuum. Residuet ble rensset
 15 ved kolonnekromatografi under eluering med en blanding av metanol/etylacetat/metylenklorid (5/50/45). Etter kombinering av fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble løsningsmidlene fjernet under vakuum og residuet ble gnidd ut med metanol, oppsamlet ved filtrering, vasket med metanol og tørket under vakuum, hvilket ga 4-klor-6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin (321 mg, 87 %).

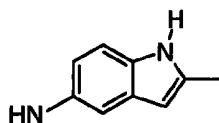
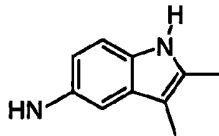
20 ^1H NMR Spektrum: (CDCl_3) 2,12 (m, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,1 (s, 8H); 4,3 (t, 2H); 7,48 (d, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,8 (s, 1H)

Eksempler 2-3

Ved anvendelse av en metode analog med den som er beskrevet i Eksempel 1 ble de
 25 tilsvarende aminoindoler omsatt med 4-klor-6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)-propoksy)kinolin, hvilket ga de tilsvarende forbindelser beskrevet i Tabell I:



Tabell I

Eksempel	Vekt (mg)	Ut- bytte (%)	MS-ESI [MH] ⁺	Note	R
2	104	88	490	a	
3	118	97	504	b	

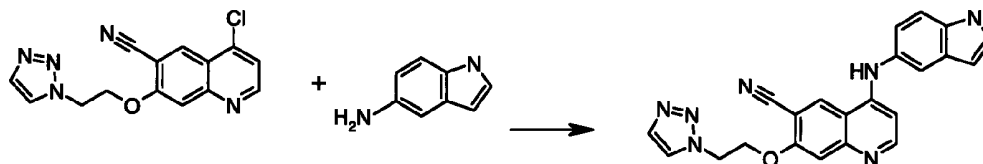
a) 4-klor-6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin ble omsatt med 5-amino-2-metylindol (37 mg), hvilket ga **6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy-4-(2-metylindol-5-ylamino)kinolin-hydroklorid**.

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,4 (s, 3H); 2,3-2,45 (m, 2H); 3,5 (t, 2H); 3,7 (br s, 4H); 3,85 (br s, 4H); 4,42 (br s, 2H); 6,22 (0,5H, delvis exchanged); 6,65 (d, 1H); 7,02 (dd, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,5 (s, 1H); 8,4 (d, 1H); 9,3 (s, 1H)

10

b) 4-klor-6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin ble omsatt med 5-amino-2,3-dimetylindol (40 mg), hvilket ga **6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-ylamino)-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin-hydroklorid**.

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,2 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,35-3,9 (m, 10H); 4,42 (t, 2H); 6,62 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 9,35 (s, 1H); 11,03 (s, 1H); 11,2 (s, 1H)

Eksempel 4

9

Ved anvendelse av en metode analog med den som er beskrevet i Eksempel 1 ble 4-klor-6-cyano-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin (60 mg, 0,2 mmol) omsatt med 5-aminoindol (32 mg, 0,25 mmol), hvilket ga **6-cyano-4-(indol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin** (74 mg, 86 %).

¹H NMR Spektrum: (DMSOd₆) 4,76 (t, 2H); 5,0 (t, 2H); 6,55 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,6 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,4 (d, 1H); 9,3 (s, 1H); 10,12 (s, 1H); 10,42 (s, 1H)

MS - ESI: 396 [MH]⁺

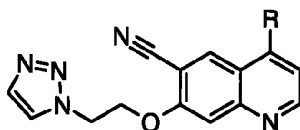
Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

En løsning av dietyl-azodikarboksylat (1,15 ml, 7,3 mmol) i metylenklorid (2 ml) ble tilsatt i porsjoner til en suspensjon av 4-klor-6-cyano-7-hydroksykinolin (1 g, 4,9 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 1), 2-(1,2,3-triazol-1-yl)-etan-1-ol (663 mg, 5,9 mmol), (J. Antib. 1993, 46, 177) og trifenylfosfin (1,92 g, 7,3 mmol) i metylenklorid (150 ml). Etter røring i 10 minutter ved omgivelsestemperatur ble trifenylfosfin (256 mg, 0,98 mmol) tilsatt fulgt av dietyl-azodikarboksylat (154 µl, 0,98 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt i 30 minutter, og de flyktige forbindelsene ble fjernet under vakuum, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/etylacetat/metanol (45/50/5). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet under vakuum. Residuet ble gnidd ut med eter, oppsamlet ved filtrering, vasket med eter og tørket under vakuum, hvilket ga 4-klor-6-cyano-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin (470 mg, 32%).

¹H NMR Spektrum: (DMSOd₆) 4,76 (t, 2H); 4,95 (t, 2H); 7,6-7,8 (m, 3H); 8,2 (s, 1H); 8,7 (s, 1H); 8,9 (d, 1H)

Eksempler 5-6

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 4 ble de tilsvarende aminoindoler omsatt med 4-klor-6-cyano-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin, 5 hvilket ga de tilsvarende forbindelser beskrevet i Tabell II:

**Tabell II**

Eksempel	Vekt (mg)	Utbytte (%)	MS-ESI [MH] ⁺	Note	R
5	61	68	410	a	
6	65	71	424	b	

10 a) 4-klor-6-cyano-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin ble omsatt med 5-amino-2-metylindol (35 mg), hvilket ga **6-cyano-4-(2-metylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin-hydroklorid**.

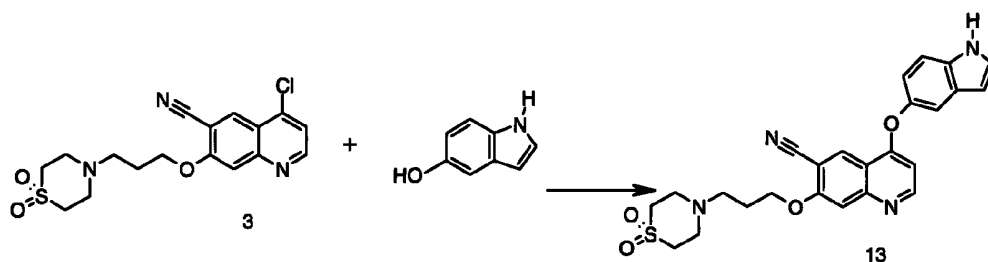
¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,42 (s, 3H); 4,75 (t, 2H); 5,02 (t, 2H); 6,25 (s, 1H); 6,62 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,8 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,4 (d, 1H); 9,3 (s, 1H); 11,1 (s, 1H);

15 11,3 (s, 1H)

b) 4-klor-6-cyano-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin ble omsatt med 5-amino-2,3-dimetylindol (38 mg), hvilket ga **6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin-hydroklorid**.

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,15 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 4,75 (t, 2H); 5,0 (t, 2H); 6,6 (d, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,5 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,4 (d, 1H); 9,3 (s, 1H); 11,0 (s, 1H); 11,2 (s, 1H)

5 **Eksempel 7**

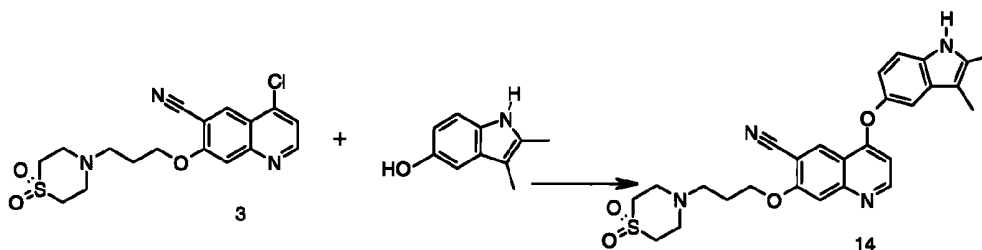


En suspensjon av 4-klor-6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin (100 mg, 0,26 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 1), 5-hydroksyindol (42 mg, 0,32 mmol) og cesiumkarbonat (129 mg, 0,39 mmol) i DMF (1 ml) ble rørt i 10 minutter ved omgivelsestemperatur fulgt av 1,5 timer ved 70°C. Etter avkjøling ble vann (5 ml) tilsatt. Fellingen ble filtrert, vasket med vann og tørket under vakuum. Det faste stoffet ble rensed ved kolonnekromatografi, under eluering med metanol/metylenklorid/etylacetat (5/45/50), hvilket ga **6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)-4-(indol-5-yloxy)kinolin** (28 mg, 22 %).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,05 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,95 (br s, 4H); 3,15 (br s, 4H); 4,4 (t, 2H); 6,48 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,5 (br s, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,85 (s, 1H); 11,35 (s, 1H)

MS - ESI: 477 [MH]⁺

20 **Eksempel 8**



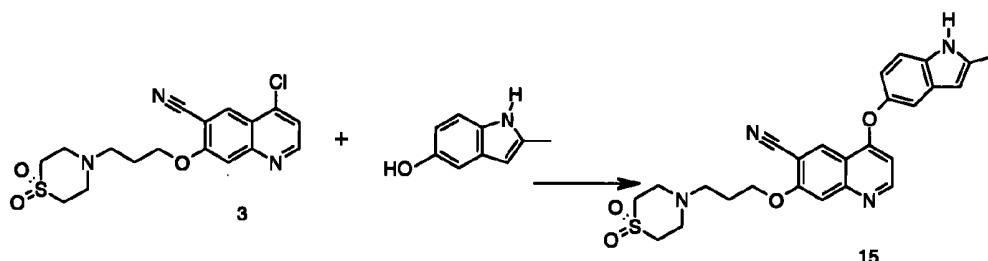
Ved anvendelse av en metode analog med den som er beskrevet i Eksempel 7 ble 4-klor-6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin (100 mg, 0,26 mmol) omsatt med 2,3-dimetyl-5-hydroksyindol (51 mg, 0,32 mmol), (Arch. Pharm. 1972, 305, 159), hvilket ga

6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin (85 mg, 64 %).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,05 (t, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,75 (t, 2H); 2,95 (br s, 4H); 3,15 (br s, 4H); 4,4 (t, 2H); 6,45 (d, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,8 (s, 1H); 10,9 (s, 1H)

MS - ESI: 505 [MH]⁺

Eksempel 9



En suspensjon av 4-klor-6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin (100 mg, 0,26 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 1), 5-hydroksy-2-metylindol (46 mg, 0,32 mmol) og cesiumkarbonat (129 mg, 0,39 mmol) i DMF (1 ml) ble rørt i 10 minutter ved omgivelsestemperatur fulgt av 1,5 timer ved 70°C. Etter avkjøling ble vann (5 ml) tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann, saltvann, tørket (MgSO₄) og inndampet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi under eluering med metanol/metylenklorid/etylacetat (5/45/50), hvilket ga **6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)-4-(2-metylindol-5-yloksy)kinolin** (30 mg, 23 %).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 2,9 (br s, 4H); 3,1 (br s, 4H); 4,35 (t, 2H); 6,15 (s, 1H); 6,4 (d, 1H); 6,9 (dd, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,65 (d, 1H); 8,8 (s, 1H); 11,12 (s, 1H)

MS - ESI: 491 [MH]⁺

det forventede produkt ble samlet og inndampet, hvilket ga **6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin** (558 mg, 79 %).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 1,7 (br s, 4H); 2,05 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,55 (s, 4H); 2,65 (t, 2H); 4,38 (t, 2H); 6,3 (s, 1H); 6,48 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,72 (d, 1H); 8,85 (s, 1H)
 MS - ESI: 445 [MH]⁺

Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

Pyrrolidin (50 g, 700 mmol), 3-klorpropanol (58,5 ml, 700 mmol) og kaliumkarbonat (145 g, 1,05 mol) ble tilbakeløpskokt i acetonitril (1 l) i 20 timer. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble fellingen filtrert fra og vasket med acetonitril. Løsningsmidlet ble avdampet, og den gjenværende oljen renses ved destillering under vakuum, hvilket ga 3-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-ol (62,1 g, 69 %).

¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,75 (m, 6H); 2,55 (m, 4H); 2,75 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 5,50 (br s, 1H)

Til en suspensjon av 4-klor-6-cyano-7-hydroksykinolin (10,22 g, 50 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 1), 3-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-ol (8,1 ml, 60 mmol) og trifenyfosfin (26,2 g, 100 mmol) i metylenklorid (200 ml) sattes dietylazodikarboksylat (16,4 ml, 100 mmol) i porsjoner. Etter røring av reaksjonsblandingen i 2 timer ved omgivelsestemperatur ble de flyktige forbindelsene fjernet under vakuum, og residuet ble renses ved kolonnekromatografi under eluering med etylacetat/metylenklorid (1/1) fulgt av metanol/etylacetat/metylenklorid (1/4/5 fulgt av 1/0/9) fulgt av metanol mettet med ammoniakk/metylenklorid (1/9 fulgt av 2/8). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet, og de flyktige forbindelsene ble fjernet under vakuum. Residuet ble gnidd ut med eter, oppsamlet ved filtrering, vasket med eter og tørket under vakuum, hvilket ga 4-klor-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin (14,3 g, 90%).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 1,8-2,0 (m, 2H); 2,0-2,15 (m, 2H); 2,2-2,3 (m, 2H); 3,05-3,2 (m, 2H); 3,35-3,45 (t, 2H); 3,68 (m, 2H); 4,45 (t, 2H); 7,74 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,96 (d, 1H)

Til en løsning av 2-fluor-4-nitroanisol (9,9 g, 58 mmol) og 4-klorfenoksyacetonitril (10,7 g, 64 mmol) i DMF (50 ml) avkjølt til -15°C sattes kalium-*tert*-butoksyd (14,3 g, 127 mmol) i DMF (124 ml). Etter røring i 30 minutter ved -15°C ble blandingen hellet i avkjølt

1N saltsyre. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med 1N natriumhydroksyd, saltvann, tørket (MgSO_4) og inndampet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid. Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet. Residuet ble oppløst i etanol (180 ml) og eddiksyre (24 ml) inneholdende 10 % palladium på karbon (600 mg), og blandingen ble hydrogenert under 3 atmosfærer trykk i 2 timer. Blandingen ble filtrert, og de flyktige forbindelsene ble fjernet under vakuum. Residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble skilt fra og vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat fulgt av saltvann, tørket (MgSO_4) og inndampet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid, hvilket ga en blanding av 4-fluor-5-metoksyindol og 6-fluor-5-metoksyindol (5,64 g, 59 %) i en forhold 1/2.

^1H NMR Spektrum: (DMSO-d_6) 3,85 (s, 3H); 6,38 (s, 1H, 6-fluor); 6,45 (s, 1H ; 4-fluor); 6,9-7,4 (m, 3H)

En løsning av 4-fluor-5-metoksyindol og 6-fluor-5-metoksyindol i et forhold 1/2 (496 mg, 3 mmol), di-*tert*-butyl-dikarbonat (720 mg, 3,3 mmol) i acetonitril (12 ml) inneholdende DMAP (18 mg, 0,15 mmol) ble rørt ved omgivelsestemperatur i 24 timer. De flyktige forbindelsene ble fjernet under vakuum. Residuet ble oppløst i etylacetat, vasket med 1N saltsyre, fulgt av vann, saltvann, tørket (MgSO_4) og inndampet, hvilket ga en blanding av 4-fluor-5-metoksy-1-*tert*-butoksykarbonylindol og 6-fluor-5-metoksy-1-*tert*-butoksykarbonylindol i et forhold 1/2 (702 mg, 88 %).

^1H NMR Spektrum: (DMSO-d_6) 1,65 (s, 9H); 3,9 (s, 3H); 6,6 (d, 1H, 6-fluor); 6,72 (d, 1H, 4-fluor); 7,2 (t, 1H, 6-fluor); 7,4 (d, 1H, 4-fluor); 7,62 (d, 1H, 6-fluor); 7,68 (d, 1H, 4-fluor); 7,78 (s, 1H, 4-fluor); 7,85 (s, 1H, 6-fluor)

Til en løsning av 4-fluor-5-metoksy-1-*tert*-butoksykarbonylindol og 6-fluor-5-metoksy-1-*tert*-butoksykarbonylindol i et forhold 1/2 (8,1 g, 30,5 mmol) i THF (100 ml) avkjølt ved -65°C sattes *tert*-butyllitium (1,7 M) (23 ml, 35,7 mmol). Etter røring i 4 timer ved -70°C ble metyljodid (8,66 g, 61 mmol) tilsatt, og blandingen fikk oppvarmes til omgivelsestemperatur. Vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med eter. Det organiske sjiktet ble vasket med vann, saltvann, tørket (MgSO_4) og inndampet og ble anvendt direkte i neste trinn.

Råproduktet ble oppløst i metylenklorid (100 ml), og TFA (25 ml) ble tilsatt. Etter røring i 1 time ved omgivelsestemperatur ble de flyktige forbindelsene fjernet under vakuum. Residuet ble oppløst i etylacetat, og det organiske sjiktet ble vasket med 1N

natriumhydroksyd, fulgt av vann, saltvann, tørket (MgSO_4) og inndampet. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med etylacetat/petroleter (3/7), hvilket ga 6-fluor-5-metoksy-2-metylindol (1,6 g) og 4-fluor-5-metoksy-2-metylindol (0,8 g, 48 %).

6-fluor-5-metoksy-2-metylindol:

5 MS-ESI : 180 $[\text{MH}]^+$

^1H NMR Spektrum: (DMSO-d_6) 2,35 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,05 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,12 (s, 1H); 10,8 (s, 1H)

4-fluor-5-metoksy-2-metylindol:

MS-ESI : 180 $[\text{MH}]^+$

10 ^1H NMR Spektrum: (DMSO-d_6) 2,35 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,15 (s, 1H); 6,9 (t, 1H); 7,05 (d, 1H); 11,0 (s, 1H)

Til en løsning av 4-fluor-5-metoksy-2-metylindol (709 mg, 3,95 mmol) i metylenklorid (9 ml) avkjølt ved -30°C sattes en løsning av borttribromid (2,18 g, 8,7 mmol) i metylenklorid (1 ml). Etter røring i 1 time ved omgivelsestemperatur ble blandingen hellet i
15 vann og ble fortynnet med metylenklorid. pH i det vandige sjiktet ble regulert til 6. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann, saltvann, tørket (MgSO_4) og inndampet. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med etylacetat/petroleter (3/7), hvilket ga 4-fluor-5-hydroksy-2-metylindol (461 mg, 70 %).

MS-ESI : 166 $[\text{MH}]^+$

20 ^1H NMR Spektrum: (DMSO-d_6) 2,35 (s, 3H); 6,05 (s, 1H); 6,65 (dd, 1H); 6,9 (d, 1H); 8,75 (s, 1H); 10,9 (s, 1H)

^{13}C NMR Spektrum: (DMSO-d_6) 13,5 ; 94,0 ; 106,0 ; 112 ; 118,5 (d); 132 (d); 136 (d); 136,5 ; 142,5 (d)

25 Alternativt kan 4-fluor-5-hydroksy-2-metylindol fremstilles som følger:

Til en suspensjon av natriumhydrid (5,42 g, 226 mmol) (forvasket med pentan) i THF (100 ml) avkjølt ved 10°C sattes etylacetoacetat (29,4 g, 226 mmol) mens temperaturen ble holdt under 15°C . Etter fullføring av tilsetningen ble blandingen videre rørt i 15 minutter og avkjølt til 5°C . En løsning av 1,2,3-trifluor-4-nitrobenzen (20 g, 113 mmol) i THF (150 ml)
30 ble tilsatt mens temperaturen ble holdt under 5°C . Blandingene fikk deretter oppvarmes til omgivelsestemperatur og ble rørt i 24 timer. De flyktige forbindelsene ble fjernet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom etylacetat og 2N vandig saltsyre. Det organiske sjiktet ble vasket med vann, saltvann, tørket (MgSO_4) og inndampet. Residuet ble oppløst i

konsentrert saltsyre (650 ml) og eddiksyre (600 ml), og blandingen ble tilbakeløpskokt i 15 timer. Etter avkjøling ble de flyktige forbindelsene fjernet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom vandig natriumhydrogenkarbonat (5 %) og etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med natriumhydrogenkarbonat, vann, saltvann, tørket (MgSO_4) og inndampet.

5 Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med etylacetat/petroleter (75/25), hvilket ga 3-acetylmetyl-1,2-difluor-4-nitrobenzen (17,5 g, 72 %).

^1H NMR Spektrum: (CDCl_3) 2,4 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,25 (dd, 1H); 8,0 (dd, 1H)

En løsning av 3-acetylmetyl-1,2-difluor-4-nitrobenzen (500 mg, 2,3 mmol) i metylenklorid (5 ml) inneholdende montmorillonitt K10 (1 g) og trimetylortoformiat (5 ml) ble rørt i 24 timer ved omgivelsestemperatur. Det faste stoffet ble filtrert, vasket med metylenklorid og filtratet ble inndampet, hvilket ga 1,2-difluor-3-(2,2-dimetoksypropyl)-4-nitrobenzen (534 mg, 88 %).

^1H NMR Spektrum: (CDCl_3) 1,2 (s, 3H); 3,2 (s, 6H); 3,52 (s, 2H); 7,18 (dd, 1H); 7,6 (m, 1H)

Til en løsning av benzylalkohol (221 mg, 2,05 mmol) i DMA (1,5 ml) sattes 60% natriumhydrid (82 mg, 2,05 mmol). Blandingen ble rørt i 1 time ved omgivelsestemperatur.

En løsning av 1,2-difluor-3-(2,2-dimetoksypropyl)-4-nitrobenzen (534 mg, 2,05 mmol) i DMA (1,5 ml) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 3 timer ved omgivelsestemperatur.

Blandingen ble fortynnet med 1N saltsyre (10 ml) og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble inndampet, og residuet ble oppløst i THF (2 ml) og 6N saltsyre (0,3 ml) ble tilsatt.

20 Blandingen ble rørt i 1 time ved omgivelsestemperatur, og løsningsmidlene ble fjernet under vakuum. Residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med saltvann, tørket (MgSO_4) og inndampet. Det faste stoffet ble gnidd ut med eter, filtrert, vasket med eter og tørket under vakuum, hvilket ga 3-acetylmetyl-1-benzyloksy-2-fluor-4-nitrobenzen (350 mg, 56 %).

25 ^1H NMR Spektrum: (CDCl_3) 2,35 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 5,25 (s, 2H); 7,0 (dd, 1H); 7,32-7,5 (m, 5H); 8,0 (dd, 1H)

En løsning av 3-acetylmetyl-1-benzyloksy-2-fluor-4-nitrobenzen (300 mg, 0,99 mmol) i etanol (10 ml) og eddiksyre (1 ml) inneholdende 10 % palladium på karbon (30 mg) ble hydrogenert ved 2 atmosfærers trykk i 2 timer. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble inndampet. Residuet ble oppløst i etylacetat, og det organiske sjiktet ble vasket med vandig natriumhydrogenkarbonat, saltvann og inndampet, hvilket ga 4-fluor-5-hydroksy-2-metylinol. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med etylacetat/petroleter (3/7), hvilket ga 4-fluor-5-hydroksy-2-metylinol (63 mg, 30%).

Analytiske data som ovenfor.

Alternativt kan 4-fluor-5-metoksy-2-metylindol fremstilles som følger:

En løsning av natriummetoksyd (nyfremstilt fra natrium (1,71 g) og metanol (35 ml))
 5 ble satt til en løsning av 1,2-difluor-3-(2,2-dimetoksypropyl)-4-nitrobenzen (16,2 g, 62 mmol), (fremstilt som beskrevet ovenfor), i metanol (200 ml) avkjølt ved 5°C. Blandingen fikk oppvarmes til omgivelsestemperatur og ble rørt i 3 dager. De flyktige forbindelsene ble fjernet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom etylacetat og 2N saltsyre (1 ml). Det organiske sjiktet ble konsentrert til et samlet volum på 100 ml, og THF (100 ml) og 6N
 10 saltsyre (25 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 1 time ved omgivelsestemperatur. De flyktige forbindelsene ble fjernet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann, saltvann, tørket (MgSO₄) og inndampet. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med etylacetat/petroleter (3/7), hvilket ga 3-acetylmetyl-2-fluor-1-metoksy-4-nitrobenzen (12,7 g,
 15 90%).

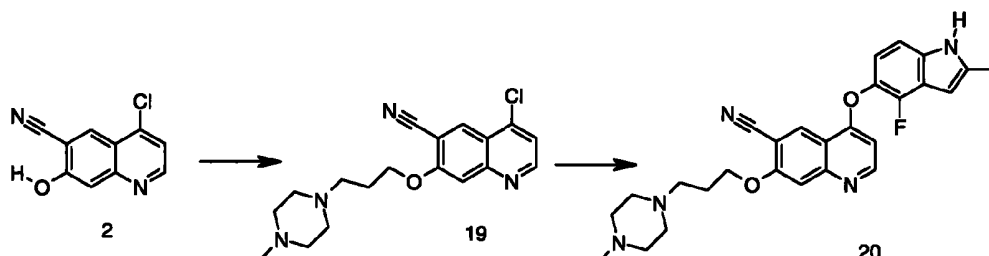
MS-ESI : 250 [MNa]⁺

¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 2,38 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,0 (dd, 1H); 8,05 (d, 1H)

Til en løsning av 3-acetylmetyl-2-fluor-1-metoksy-4-nitrobenzen (11,36 g, 50 mmol) i aceton (200 ml) sattes 4M vandig ammoniumacetat (700 ml) fulgt av en løsning av titan-
 20 triklorid (15% i vann, 340 ml) dråpevis. Blandingen ble rørt i 10 minutter ved omgivelsestemperatur, og blandingen ble ekstrahert med eter. Det organiske sjiktet ble vasket med 0,5N vandig natriumhydroksyd fulgt av vann, saltvann, tørket (MgSO₄), og de flyktige forbindelsene ble fjernet under vakuum. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid, hvilket ga 4-fluor-5-metoksy-2-metylindol (8,15 g, 90%).

25 ¹H NMR Spektrum: (DMSO) 2,35 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,1 (s, 1H); 6,85 (dd, 1H); 7,02 (d, 1H)

Spaltning av 4-fluor-5-metoksy-2-metylindol med borttribromid, hvilket ga 4-fluor-5-hydroksy-2-metylindol, er beskrevet ovenfor.

Eksempel 12

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 11 ble 4-klor-6-cyano-7-(3-(4-metylperazin-1-yl)propoksy)kinolin (500 mg, 1,45 mmol) omsatt med 4-fluor-5-hydroksy-2-metylindol (287 mg, 1,74 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 11), i DMF (1 ml), hvilket ga **6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylperazin-1-yl)propoksy)kinolin** (304 mg, 44 %).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,3-2,4 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,97 (s, 3H); 3,3-4,1 (m, 8H); 3,5 (m, 2H); 4,5 (m, 2H); 6,3 (s, 0,5 H, delvis exchanged); 7,02 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,82 (s, 1H); 9,1 (d, 1H); 9,22 (s, 1H)

MS - ESI: 474 [MH]⁺

Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger :

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet for fremstilling av 4-klor-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin, (utgangsmateriale i Eksempel 11), ble 4-klor-6-cyano-7-hydroksykinolin (8,2 g, 40 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 1), omsatt med 1-(3-hydroksypropyl)-4-metylperazin (7,6 g, 48 mmol), hvilket ga 4-klor-6-cyano-7-(3-(4-metylperazin-1-yl)propoksy)kinolin (12,4 g, 90%).

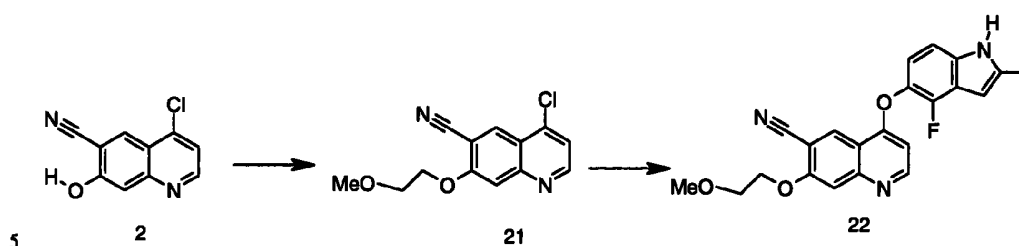
¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2,3 (m, 2H); 2,9 (s, 3H); 3,45 (t, 2H); 3,2-3,9 (m, 10H); 4,42 (t, 2H); 7,75 (m, 2H); 8,69 (s, 1H); 8,92 (d, 1H)

MS - ESI: 345-347 [MH]⁺

3-brompropan-1-ol (20 ml, 20 mmol) ble satt dråpevis til en løsning av 1-metylperazin (29 ml, 26 mmol) i etanol (200 ml). Kaliumkarbonat (83 gr, 60 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble tilbakeløpskokt i 20 timer. Etter avkjøling ble det faste stoffet filtrert, og filtratet ble inndampet. Residuet ble gnidd ut med eter, filtrert og inndampet. Residuet ble destillert ved ca. 60-70°C under ca. 0,2 mm Hg, hvilket ga 1-(3-hydroksypropyl)-4-metylperazin (17 g, 53%).

¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,72 (m, 2H); 2,3 (s, 3H); 2,2-2,8 (m, 8H); 2,6 (t, 2H); 3,8 (t, 2H); 5,3 (br s, 1H)

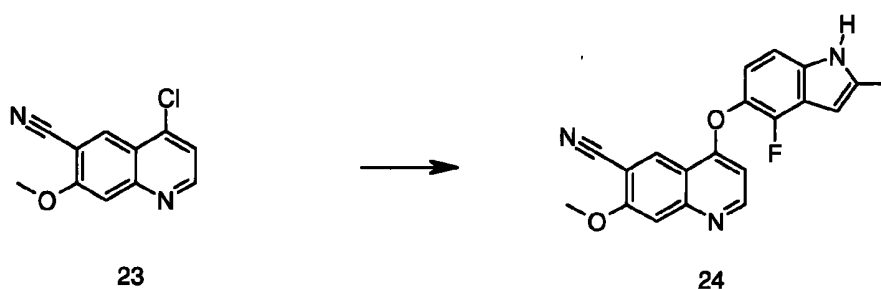
Eksempel 13



Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 12 ble 4-klor-6-cyano-7-(2-metoksyetoksy)kinolin (200 mg, 0,76 mmol) omsatt med 4-fluor-5-hydroksy-2-metylindol (150 mg, 0,91 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 11), i DMF (6 ml), hvilket ga **6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(2-metoksyetoksy)kinolin** (170 mg, 57 %).

¹H NMR Spektrum: (DMSOd₆) 2,45 (s, 3H); 3,4 (s, 3H); 3,82 (t, 2H); 4,48 (t, 2H); 6,3 (s, 1H); 6,48 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 8,72 (d, 1H); 8,87 (s, 1H)
MS - ESI: 392 [MH]⁺

15 Eksempel 14



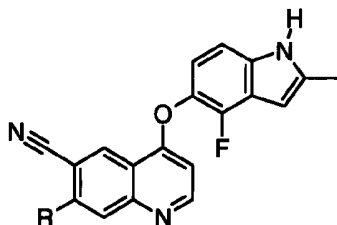
En suspensjon av 4-klor-6-cyano-7-metoksykinolin (200 mg, 0,91 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 1), 4-fluor-5-hydroksy-2-metylindol (181 mg, 1,1 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 11) og cesiumkarbonat (444 mg, 1,36 mmol) i DMF (6 ml) ble oppvarmet ved 95°C i 2,5 timer. Etter avkjøling ble blandingen filtrert, filtratet ble inndampet under vakuum, og residuet ble rensed ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid fulgt av metanol/etylacetat/metylenklorid (2/10/88 fulgt av 5/15/80), hvilket ga **6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-metoksykinolin** (111 mg, 35 %).

^1H NMR Spektrum: (DMSO-d_6) 2,45 (s, 3H); 4,1 (s, 3H); 6,3 (s, 1H); 6,48 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 8,72 (d, 1H); 8,85 (s, 1H)

MS - ESI: 348 $[\text{MH}]^+$

5 **Eksempler 15-19**

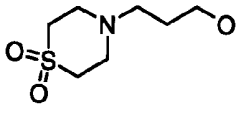
Ved anvendelse av en metode analog med den som er beskrevet i Eksempel 14 ble 4-fluor-5-hydroksy-2-metylinol omsatt med det tilsvarende klorkinolin, hvilket ga de tilsvarende forbindelser beskrevet i Tabell III:



10

Tabell III

Eksempel	Vekt (mg)	Utbytte (%)	MS-ESI $[\text{MH}]^+$	Note	R
15	116	42	462	a	
16	141	51	454	b	$\text{Me-SO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{O}$
17	75	35	429	c	
18	28	26	443	d	

Eksempel	Vekt (mg)	Ut- bytte (%)	MS-ESI [MH] ⁺	Note	R
19	29	39	509	e	

a) 4-fluor-5-hydroksy-2-metylinol (119 mg) ble omsatt med 4-klor-6-cyano-7-(2-(tetrahydropyran-4-yloksy)etoksy)kinolin (200 mg), hvilket ga **6-cyano-4-(4-fluor-2-metylinol-5-yloksy)-7-(2-(tetrahydropyran-4-yloksy)etoksy)kinolin**.

5 ¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 1,4-1,55 (m, 2H); 1,85-1,97 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 3,4 (m, 2H); 3,7 (m, 1H); 3,85 (td, 2H); 3,92 (m, 2H); 4,45 (t, 2H); 6,3 (s, 1H); 6,5 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H) . 7,7 (s, 1H); 8,72 (d, 1H); 8,85 (s, 1H)

Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

10 Tetrahydropyran-4-ol (19,72 g; 0,193 mol) ble satt dråpevis (rask tilsetning) til en suspensjon av natriumhydrid (8,5 g; 0,213 mol) i DMF (200 ml) under argon. Blandingen ble oppvarmet ved 50°C i 40 minutter og deretter avkjølt til omgivelsestemperatur. 2-*tert*-butoksyetyl bromid (35 g, 0,193 mol), (J. Med. Chem. 1966, 361), ble tilsatt dråpevis fulgt av natriumjodid (omtrent 1 g) og 15-krone-5 (20 dråper). Blandingen ble oppvarmet ved 105°C i

15 1 time. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble blandingen helle i en mettet løsning av ammoniumklorid og ekstrahert med eter (2 x 1l). Den organiske fasen ble vasket med vann, saltvann, tørket (MgSO₄) og løsningsmidlet avdampet, hvilket ga 4-(2-*tert*-butoksyetoksy)tetrahydropyran (25 g, 64%) som en lysebrun olje.

¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,20 (s, 9H); 1,60 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 3,50 (m, 7H); 3,95 (m,

20 2H)

4-(2-*tert*-butoksyetoksy)tetrahydropyran (24 g, 0,12 mol) ble rørt i en blanding av metylenklorid/trifluorediksyre (150 ml/150 ml) ved omgivelsestemperatur natten over. Løsningsmidlene ble avdampet, og den gjenværende trifluorediksyre ble avdestillert azeotropt med toluen. Den rå oljen ble rensert ved flashkromatografi ved anvendelse av

25 suksessivt petroleter, petroleter/metylenklorid (1/1) og metylenklorid. Den organiske fasen ble vasket med vann, saltvann, tørket (MgSO₄), filtrert og løsningsmidlet avdampet.

Avdampning av løsningsmidlet ga 4-(2-trifluoracetoksyetoksy)tetrahydropyran som ble hydrolysert med kaliumhydrogenkarbonat (48 g, 0,48 mol) i metanol (700 ml) og vann (300 ml) ved omgivelsestemperatur i 3 timer. Løsningen ble nøytralisert til pH 7 og løsningsmidlene avdampet. Residuet ble ekstrahert med etylacetat, den organiske fasen vasket med
 5 vann og saltvann, tørket (MgSO_4) og løsningsmidlet avdampet, hvilket ga 4-(2-hydroksyetoksy)tetrahydropyran (6 g, 35 %) som en lysebrun olje.

^1H NMR Spektrum: (CDCl_3 , eddiksyre) 1,60 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,55 (m, 1H); 3,60 (t, 2H); 3,75 (t, 2H); 3,95 (m, 2H)

Til en suspensjon av 4-klor-6-cyano-7-hydroksykinolin (400 mg, 1,95 mmol),
 10 (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 1), 4-(2-hydroksyetoksy)tetrahydropyran (371 mg, 2,54 mmol) og trifenylfosfin (820 mg, 3,12 mmol) i metylenklorid (15 ml) sattes dietyl-azodikarboksylat (492 μl , 3,12 mmol) i porsjoner. Etter røring i 30 minutter ble trifenylfosfin (512 mg, 1,95 mmol), 4-(2-hydroksyetoksy)-tetrahydropyran (142 mg, 0,98 mmol) og dietyl-azodikarboksylat (308 μl , 1,95 mmol) tilsatt. De flyktige forbindelsene ble
 15 fjernet under vakuum, og residuet ble rensert ved kolonne- kromatografi under eluering med metylenklorid/etyl acetat/metanol (60/40/0 fulgt av 50/50/0, 40/60/0, 60/39/1, 60/38/2 og 50/46/4), hvilket ga 4-klor-6-cyano-7-(2-(tetrahydropyran-4-yloksy)etoksy)kinolin (519 mg, 65%).

^1H NMR Spektrum: (CDCl_3) 1,6-1,75 (m, 2H); 1,9-2,05 (m, 2H); 3,5 (dt, 2H); 3,65-3,75 (m, 20 1H); 3,9-4,1 (m, 4H); 4,4 (t, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,8 (d, 1H)
 MS - ESI: 333 $[\text{MH}]^+$

b) 4-fluor-5-hydroksy-2-metylinol (122 mg) ble omsatt med 4-klor-6-cyano-7-(3-metylsulfonylpropoksy)kinolin (200 mg), hvilket ga **6-cyano-4-(4-fluor-2-metylinol-5-yloksy)-7-(3-metylsulfonylpropoksy)kinolin**.
 25

^1H NMR Spektrum: (DMSO-d_6) : 2,25-2,4 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 3,1 (s, 3H); 4,48 (t, 2H); 6,3 (s, 1H); 6,5 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,75 (d, 1H); 8,9 (s, 1H)

Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

30 Ved anvendelse av en metode analog med den som er beskrevet for fremstilling av utgangsmaterialet i Eksempel 15, (se note a) ovenfor) ble 4-klor-6-cyano-7-hydroksykinolin (300 mg, 1,46 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 1), omsatt med 3-(metylsulfonyl)-1-propanol (263 mg, 1,9 mmol), og råproduktet ble rensert ved

anvendelse av en gradient av metylenklorid/etylacetat (1/1) til (2/8), hvilket ga 4-klor-6-cyano-7-(3-metylsulfonylpropoksy)kinolin (428 mg, 90%)

¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 2,5 (m, 2H); 3,02 (s, 3H); 3,35 (t, 2H); 4,4 (m, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,52 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,82 (d, 1H)

5 MS - ESI: 347-349 [MNa]⁺

En løsning av 3-(metyltio)-1-propanol (5,3 g, 50 mmol) i metanol (500 ml) ble satt til en løsning av OXONE, (varemerke hos E.I. du Pont de Nemours & Co., Inc), (30 g) i vann (150 ml) og blandingen rørt ved omgivelsestemperatur i 24 timer. Det utfelte faste stoff ble fjernet ved filtrering og metanolen fjernet fra filtratet ved fordampning. Det vandige residuet
10 ble mettet med natriumklorid og ekstrahert med metylenklorid (4x25 ml). Det vandige residuet ble deretter mettet med ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat (4x25 ml). Ekstraktene ble samlet, tørket (MgSO₄) og løsningsmidlet fjernet ved inndampning, hvilket ga 3-(metylsulfonyl)-1-propanol (610 mg, 9%) som en olje.

¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 2,10(m, 2H); 2,96(s, 3H); 3,20(t, 2H); 3,80(t, 2H)

15 MS - ESI: 139 [MH]⁺

Alternativt kan 3-(metylsulfonyl)-1-propanol fremstilles som følger:

m-Klorperoksybenzosyre (67%, 25 g, 97,2 mmol) ble satt i porsjoner til 3-(metyltio)-1-propanol (5 ml, 48,6 mmol) i løsning i diklormetan. Noen m-klorbenzosyre utfeltes og ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble inndampet, og residuet ble renset over aluminiumoksyd ved
20 anvendelse av først diklormetan (100%) og deretter diklormetan/metanol (95/5), hvilket ga 3-(metylsulfonyl)-1-propanol (4,18 g, 62%) som en olje.

c) 4-fluor-5-hydroksey-2-metylindol (99 mg) ble omsatt med 4-klor-6-cyano-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin (150 mg), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i
25 Eksempel 4), hvilket ga **6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin**.

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,45 (s, 3H); 4,8 (t, 2H); 4,97 (t, 2H); 6,3 (s, 1H); 6,5 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,75 (d, 1H); 8,85 (s, 1H)

30 d) 4-fluor-5-hydroksey-2-metylindol (47 mg) ble omsatt med 4-klor-6-cyano-7-(3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoksy)kinolin (75 mg), hvilket ga **6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoksy)kinolin**.

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,45 (s, 3H); 2,45-2,5 (m, 2H); 4,32 (t, 2H); 4,68 (t, 2H); 6,32 (s, 1H); 6,5 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,75 (d, 1H); 8,9 (s, 1H)

5 Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

Ved anvendelse av en metode som er analog med den beskrevet for fremstilling av utgangsmaterialet i Eksempel 15 (se note a) ovenfor) ble 4-klor-6-cyano-7-hydroksykinolin (300 mg, 1,46 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 1), omsatt med 3-(1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-ol (242 mg, 1,9 mmol), hvilket ga 4-klor-6-cyano-7-(3-
10 (1,2,3-triazol-1-yl)propoksy)kinolin (349 mg, 86%).

¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 2,6 (m, 2H); 4,2 (t, 2H); 4,75 (t, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 8,6 (s, 1H); 8,8 (d, 1H)

MS - ESI: 314-316 [MH]⁺

En blanding av 1,2,3-triazol (5 g, 72,4 mmol) og etylakrylat (7,8 ml, 72,4 mmol)
15 inneholdende pyridin (50 dråper) ble oppvarmet ved 90°C i 4 timer. Etter avkjøling ble de flyktige forbindelsene fjernet under vakuum, og residuet ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/eter, hvilket ga etyl-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propanoat (8,96 g, 73%).

¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,25 (t, 3H); 2,95 (t, 2H); 4,15 (q, 2H); 4,7 (t, 2H); 7,65 (s, 1H);
20 7,7 (s, 1H)

En løsning av etyl-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propanoat (8,96 g, 53 mmol) i THF (50 ml) ble satt dråpevis til en suspensjon av litium-aluminiumhydrid (3 g, 79 mmol) i THF (250 ml) avkjølt ved 0°C. Etter røring i 1 time ved 5°C ble blandingen rørt i 1 time ved omgivelses-temperatur. Blandingens ble avkjølt ved 0°C, og 4N natriumhydroksyd (30 ml) ble tilsatt
25 dråpevis. Blandingens ble filtrert, og det faste stoffet ble vasket med THF fulgt av etylacetat. Filtratet ble tørket (MgSO₄) og inndampet. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (94/6), hvilket ga 3-(1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-ol (6,2 g, 92%).

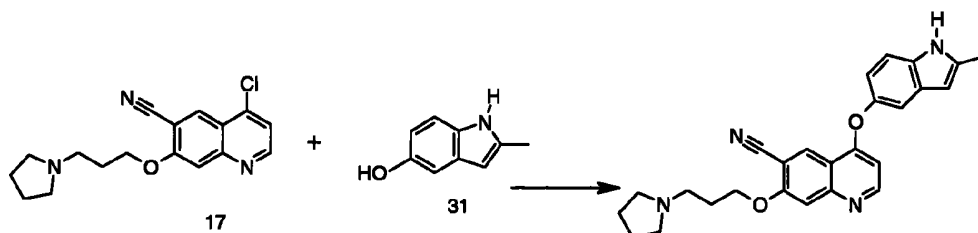
¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) : 2,1-2,2 (m, 3H); 3,65 (m, 2H); 4,6 (t, 2H); 7,6 (s, 1H); 7,72 (s,
30 1H)

e) 4-fluor-5-hydroksy-2-metylinol (29 mg) ble omsatt med 4-klor-6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin (55 mg) (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i

Eksempel 1), hvilket ga **6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin**.

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,0-2,1 (m, 2H); 2,42 (s, 3H); 2,72 (t, 2H); 2,95 (br s, 4H); 3,15 (br s, 4H); 4,38 (t, 2H); 6,3 (s, 1H); 6,45 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,85 (s, 1H)

Eksempel 20

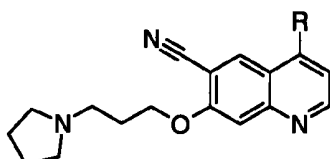


En suspensjon av 4-klor-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin (150 mg, 0,48 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 11), 5-hydroksy-2-metylindol (84 mg, 0,57 mmol) og cesiumkarbonat (200 mg, 0,72 mmol) i DMF (6 ml) ble oppvarmet ved 95°C i 2 timer. Etter avkjøling ble blandingen filtrert, og filtratet ble inndampet under vakuum. Residuet ble rensed ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid, fulgt av etylacetat, fulgt av metanol/metylenklorid (1/9) fulgt av metylenklorid/metanol mettet med ammoniakk (9/1 fulgt av 85/15), hvilket ga **6-cyano-4-(2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin** (112 mg, 46 %).

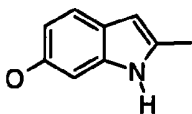
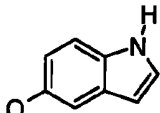
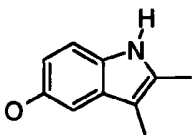
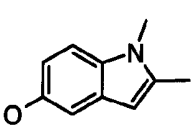
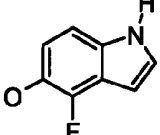
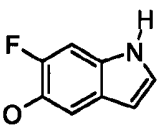
¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 1,7 (br s, 4H); 2,02 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,45 (br s, 4H); 2,62 (t, 2H); 4,35 (t, 2H); 6,18 (s, 1H); 6,45 (d, 1H); 6,9 (dd, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,8 (s, 1H)

Eksempler 21-26

Ved anvendelse av en analog metode til den som er beskrevet i Eksempel 20 ble 4-klor-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin omsatt med det tilsvarende hydroksyindol, hvilket ga de tilsvarende forbindelser beskrevet i Tabell IV:



Tabell IV

Eksempel	Vekt (mg)	Utbytte (%)	Note	R
21	140	58	a	
22	100	42	b	
23	108	43	c	
24	126	50	d	
25	6	2	e	
26	20	8	f	

a) 4-klor-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin ble omsatt med 6-hydroksy-2-metylindol (84 mg), (Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187), hvilket ga **6-cyano-4-(2-metylindol-6-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin**.

¹H NMR Spektrum: (DMSOd₆) 1,7 (br s, 4H); 2,05 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,48 (br s, 4H); 2,62
5 (t, 2H); 4,35 (t, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,48 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,8 (s, 1H)

b) 4-klor-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin ble omsatt med 5-hydroksyindol (76 mg), hvilket ga **6-cyano-4-(indol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin**.

10 ¹H NMR Spektrum: (DMSOd₆) 1,7 (br s, 4H); 2,05 (m, 2H); 2,45 (br s, 4H); 2,6 (t, 2H); 4,35 (t, 2H); 6,45 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,0 (dd, 1H); 7,48 (br s, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,8 (s, 1H)

c) 4-klor-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin ble omsatt med 2,3-dimetyl-5-
15 hydroksyindol (92 mg), (Arch. Pharm. 1972, 305, 159), hvilket ga **6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin**.

¹H NMR Spektrum: (DMSOd₆) 1,7 (br s, 4H); 2,02 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,48 (br s, 4H); 2,65 (t, 2H); 4,35 (t, 2H); 6,45 (d, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,8 (s, 1H)

20

d) 4-klor-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin ble omsatt med 1,2-dimetyl-5-hydroksyindol (92 mg), (Tetrahedron 1994, 50, 13433), hvilket ga **6-cyano-4-(1,2-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin**.

¹H NMR Spektrum: (DMSOd₆) 1,7 (br s, 4H); 2,02 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,5 (br s, 4H); 2,65
25 (t, 2H); 3,7 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 6,28 (s, 1H); 6,42 (d, 1H); 7,0 (dd, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,8 (s, 1H)

e) 4-klor-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin ble omsatt med 4-fluor-5-hydroksyindol (86 mg). Etter rensning ved kolonnekromatografi ble residuet rensset ved
30 preparativ LC-MS under eluering med en gradient av vann/metanol mettet med ammoniakk/acetonitril (65/5/30 til 0/5/95), hvilket ga etter kombinasjon av fraksjonene inneholdende det forventede produkt, og fjerning av de flyktige forbindelsene ga **6-cyano-4-(4-fluorindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin**.

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 1,7 (br s, 4H); 2,05 (m, 2H); 2,5 (br s, 4H); 2,6 (t, 2H); 4,35 (t, 2H); 6,5 (d, 1H); 6,6 (s, 1H); 7,15 (dd, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,85 (s, 1H)

5 Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

En blanding av 2-fluor-4-nitrofenol (15 g, 95,5 mmol) og benzylbromid (18 g, 105 mmol) i aceton (125 ml) inneholdende kaliumkarbonat (26,5 g, 190 mmol) ble tilbakesløpskokt i 2 timer. De flyktige forbindelsene ble fjernet, og residuet ble fordelt mellom 2N saltsyre og etylacetat. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann, saltvann, tørket
10 (MgSO₄), og de flyktige forbindelsene ble fjernet under vakuum. Det faste stoffet ble gnidd ut med petroleter, hvilket ga 2-fluor-4-nitro-benzylloksybenzen (23 g, 97%).

¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 5,3 (s, 2H); 7,1 (t, 1H); 7,35-7,55 (m, 5H); 8,0 (m, 2H)

Til en løsning av kalium-*tert*-butoksyd (1,72 g, 15,4 mmol) i DMF (15 ml) avkjølt ved -30°C sattes dråpevis en løsning av 2-fluor-4-nitro-benzylloksybenzen (1,73 g, 7 mmol) og
15 4-klorfenoksyacetonitril (1,29 g, 7,7 mmol) mens temperaturen ble holdt under -25°C. Etter fullføring av tilsetningen ble blandingen rørt i 30 minutter ved -20°C og deretter hettet i en blanding av kald 1N saltsyre og eter. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med 1N natriumhydroksyd, fulgt av vann, saltvann, tørket (MgSO₄). De flyktige forbindelsene ble fjernet under vakuum, og residuet ble rensert ved kolonnekromatografi under eluering med
20 metylenklorid/petroleter (3/1), hvilket ga en blanding av 3-cyanometyl-2-fluor-4-nitrobenzylloksybenzen og 5-cyanometyl-2-fluor-4-nitrobenzylloksybenzen (1,2 g, 60%).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 4,22 (s, 2H, 3-cyanometyl-isomer); 4,3 (s, 2H, 5-cyanometyl-isomer); 5,32 (s, 2H, 5-cyanometyl-isomer); 5,36 (s, 2H, 3-cyanometyl-isomer); 7,3-7,7 (m, 6H); 8,1 (d, 1H, 3-cyanometyl-isomer); 8,2 (d, 1H, 5-cyanometyl-isomer)

25 En løsning av en blanding av 3-cyanometyl-2-fluor-4-nitrobenzylloksybenzen og 5-cyanometyl-2-fluor-4-nitrobenzylloksybenzen (23 g, 80,4 mmol) i etanol (220 ml) og eddiksyre (30 ml) inneholdende 10% palladium på karbon (600 mg) ble hydrogenert under 3 atmosfærer trykk inntil hydrogenopptaket opphørte. Blandingene ble filtrert, og filtratet ble inndampet under vakuum. Residuet ble rensert på kolonnekromatografi ved anvendelse av
30 Prochrom® utstyr under eluering med metylenklorid/petroleter (20/80), hvilket ga 4-fluor-5-hydroksyindol (2,48 g) og 6-fluor-5-hydroksyindol (3,5 g).

4-fluor-5-hydroksyindol:

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 6,32 (s, 1H); 6,75 (dd, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,28 (dd, 1H); 8,8 (br s, 1H); 11,05 (br s, 1H)

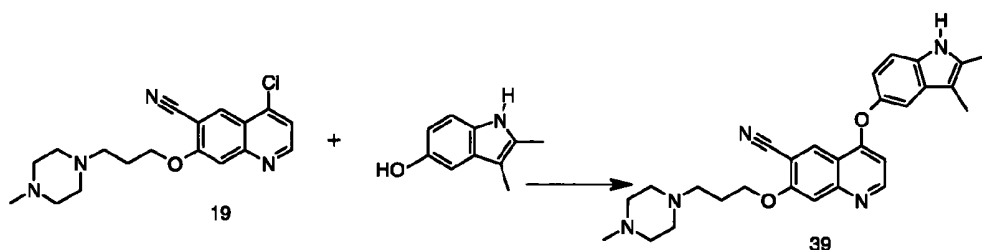
6-fluor-5-hydroksyindol:

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 6,25 (s, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,2 (dd, 1H); 9,0 (br s, 1H)

f) 4-klor-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin ble omsatt med 6-fluor-5-hydroksyindol (86 mg), (fremstilt som beskrevet for fremstilling av utgangsmaterialet i Eksempel 25). Råproduktet ble rensert som beskrevet i syntesen av Eksempel 25, hvilket ga **6-cyano-4-(6-fluorindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin**.

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 1,7 (br s, 4H); 2,05 (m, 2H); 2,5 (br s, 4H); 2,65 (t, 2H); 4,35 (t, 2H); 6,5 (d, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,85 (s, 1H)

15 **Eksempel 27**

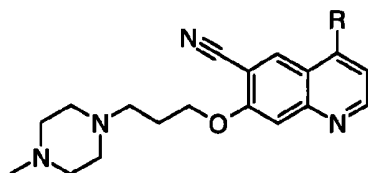


Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 20 ble 4-klor-6-cyano-7-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)propoksy)kinolin (150 mg, 0,44 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 12), omsatt med 2,3-dimetyl-5-hydroksyindol (84 mg, 0,52 mmol), (Arch. Pharm. 1972, 305, 159), hvilket ga **6-cyano-4-(2,3-dimetyllindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)propoksy)kinolin** (146 mg, 60 %).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,2-2,6 (m, 10 H); 4,35 (t, 2H); 6,42 (d, 1H); 6,9 (dd, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,8 (s, 1H)

25 **Eksempler 28-32**

Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 27 ble 4-klor-6-cyano-7-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)propoksy)kinolin omsatt med de tilsvarende hydroksyindoler, hvilket ga de tilsvarende forbindelser beskrevet i Tabell V:

**Tabell V**

Eksempel	Vekt (mg)	Utbytte (%)	MS-ESI [MH] ⁺	Note	R
28	121	51		a	
29	143	60		b	
30	129	53		c	
31	12,5	5		d	
32	18	8		e	

- a) 4-klor-6-cyano-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin ble omsatt med 5-hydroksy-
 5 2-metylindol (77 mg), hvilket ga 6-cyano-4-(2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin.

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,2-2,6 (m, 10H); 2,45 (s, 3H); 4,32 (t, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,45 (d, 1H); 6,9 (dd, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,8 (s, 1H)

- 5 b) 4-klor-6-cyano-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin ble omsatt med 6-hydroksy-2-metylindol (77 mg), (Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 187), hvilket ga **6-cyano-4-(2-metylindol-6-yloksy)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin**.

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,2-2,6 (m, 10H); 2,4 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,48 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,8 (s, 1H)

- c) 4-klor-6-cyano-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin ble omsatt med 1,2-dimetyl-5-hydroksyindol (84 mg), (Tetrahedron 1994, 50, 13433), hvilket ga **6-cyano-4-(1,2-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin**.

15 ¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 2,2-2,6 (m, 10H); 3,71 (s, 3H); 4,35 (t, 2H); 6,28 (s, 1H); 6,4 (d, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,66 (d, 1H); 8,79 (s, 1H)

- d) 4-klor-6-cyano-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin ble omsatt med 6-fluor-5-hydroksy indol (79 mg), (fremstilt som beskrevet for fremstilling av utgangsmaterialet i Eksempel 25). Produktet ble rensert som beskrevet i Eksempel 25, hvilket ga **6-cyano-4-(6-fluorindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin**.

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,2-2,6 (m, 10H); 4,35 (t, 2H); 6,5 (d, 1H); 6,52 (s, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,65 (d, 1H); 8,72 (d, 1H); 8,85 (s, 1H)

- 25 e) 4-klor-6-cyano-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin ble omsatt med 5-hydroksyindol (70 mg) og produktet ble rensert som beskrevet i Eksempel 25, hvilket ga **6-cyano-4-(indol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propoksy)kinolin**.

30 ¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,0 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,2-2,6 (m, 10H); 4,35 (t, 2H); 6,45 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,0 (dd, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,7 (d, 1H); 8,8 (s, 1H)

Til en løsning av ftalimid (4,4 g; 30 mmol) i vannfritt DMF (40 ml) avkjølt til 0°C sattes natriumhydrid (1,29 g, 32 mmol, 60% i olje). Blandingen ble rørt ved denne temperatur i 30 minutter før tilsetning av 1,2-difluor-3-(2,2-dimetoksypropyl)-4-nitrobenzen (6 g, 23 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 11). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 100°C i 3 timer under argon. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble reaksjonsblandingen hellet over is/vann (200 ml), og det dannede presipitat ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann og eter. Det faste stoffet ble renset ved flashkromatografi ved anvendelse av metylenklorid/metanol (99/1). Avdampning av løsningsmidlet ga 2-(2,2-dimetoksypropyl)-3-fluor-4-ftalimidonitrobenzen (5,6 g, 63%) som et gult, fast stoff.

¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,25 (s, 3H); 3,15 (s, 6H); 3,50 (s, 2H); 7,40 (dd, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,85 (dd, 2H); 8,0 (dd, 1H)

2-(2,2-Dimetoksypropyl)-3-fluor-4-ftalimidonitrobenzen (5,5 g, 14 mmol) ble oppslemmet i en blanding av THF (200 ml) og metanol (100 ml). HCl 2N (1 ml) ble tilsatt, og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 30 minutter. Løsningsmidlene ble avdampet og residuet gjenoppløst i metylenklorid, tørket (MgSO₄), filtrert og løsningsmidlet avdampet. Residuet ble gnidd ut i pentan og oppsamlet ved filtrering, hvilket ga 2-(acetylmetyl)-3-fluor-4-ftalimidonitrobenzen (4,8 g, 100%) som et blekgult, fast stoff.

¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 2,35 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,55 (dd, 1H); 7,85 (dd, 2H); 8,0 (dd, 2H); 8,05 (dd, 1H)

2-(Acetylmetyl)-3-fluor-4-ftalimidonitrobenzen (4,7 g, 14 mmol) ble oppløst i aceton (80 ml). Ammoniumacetat (210 ml av en nyfremstilt 4M vandig løsning) ble tilsatt fulgt av titantriklorid (140 ml, 140 mmol, 15% vandig løsning). Blandingen ble rørt kraftig i 30 minutter og deretter ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med en hydrogenkarbonat-løsning, saltvann, tørket (MgSO₄), filtrert, og løsningsmidlet avdampet. Residuet ble renset ved flashkromatografi ved anvendelse av 0,5% metanol i metylenklorid. Avdampning av løsningsmidlet ga 4-fluor-2-metyl-5-ftalimidoindol (1,27 g; 31%).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,45 (s, 3H); 6,35 (s, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,25 (d, 1H); 8,0 (m, 4H); 11,5 (br s, 1H)

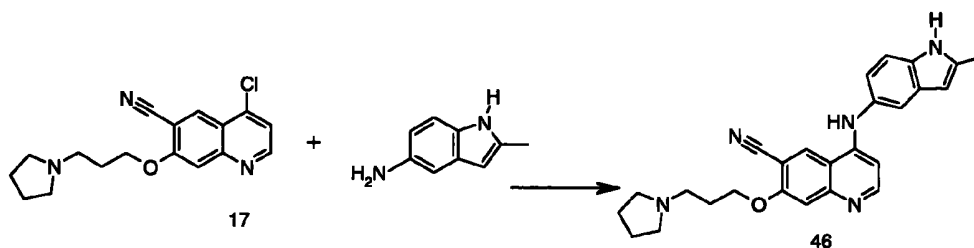
4-Fluor-2-metyl-5-ftalimidoindol (1,2, 4 mmol) ble oppløst i metanol (30 ml). Hydrazin-monohydrat (260 ul, 5,3 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet tatt opp i metylenklorid. Ftalhydrazid-biproduktet ble fjernet ved filtrering og filtratet renset ved flash-

kromatografi 0,5% metanol i metylenklorid. Avdampning av løsningsmidlet ga et hvitt, fast stoff som inneholdt spor av ftalhydrazid. Ytterligere rensning ble utført ved oppløsning av det i etylacetat, vasking av den organiske fasen med NaOH 2N og saltvann, tørking over MgSO₄. Rotasjonsfordampning av løsningsmidlet ga 5-amino-4-fluor-2-metylindol (500 mg, 76%).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,35 (s, 3H); 4,30 (s, 2H); 5,95 (s, 1H); 6,55 (t, 1H); 6,85 (d, 1H); 10,70 (br s, 1H)

MS (ESI): 165 [MH]⁺

Eksempel 34



Ved anvendelse av en metode analog med den beskrevet i Eksempel 33 ble 4-klor-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin (100 mg), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 11), omsatt med 5-amino-2-metylindol (51 mg), hvilket ga 6-cyano-4-(2-metylindol-5-ylamino)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin-hydroklorid (58 mg, 37 %).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 1,85-2,1 (m, 4H); 2,32 (m, 2H); 2,42 (s, 3H); 3,05 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 4,42 (t, 2H); 6,22 (s, 1H); 6,61 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,4 (d, 1H); 9,38 (s, 1H)

Massespektrum : 426 [MH]⁺

Eksempel 35

En løsning av 4-klor-6-cyano-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin (200 mg, 0,63 mmol), (fremstilt som beskrevet for utgangsmaterialet i Eksempel 11), kaliumkarbonat (131 mg, 0,95 mmol) og 3-metyl-5-hydroksyindol (102,5 mg, 0,69 mmol), (Can. J. Chem. 1964, 42, 514), i DMF (6 ml) ble rørt ved 95°C i 2 timer. Etter avkjøling ble silika tilsatt, og de flyktige forbindelsene ble fjernet under vakuum. Produktet ble eluert med metylenklorid fulgt av metylenklorid/etylacetat (inneholdende 20% metanol) (9/1 fulgt av 8/2) fulgt av metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (9/1 fulgt av 8/2). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet. Residuet ble gnidd ut med eter, filtrert og

tørket under vakuum, hvilket ga **6-cyano-4-(3-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin** (151 mg, 56%).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 1,9 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,35 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,4 (m, 2H); 3,7 (m, 2H); 4,5 (m, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 9,05 (d, 1H); 9,15 (s, 1H)
MS: 427,5 [M+H]⁺

Eksempel 36

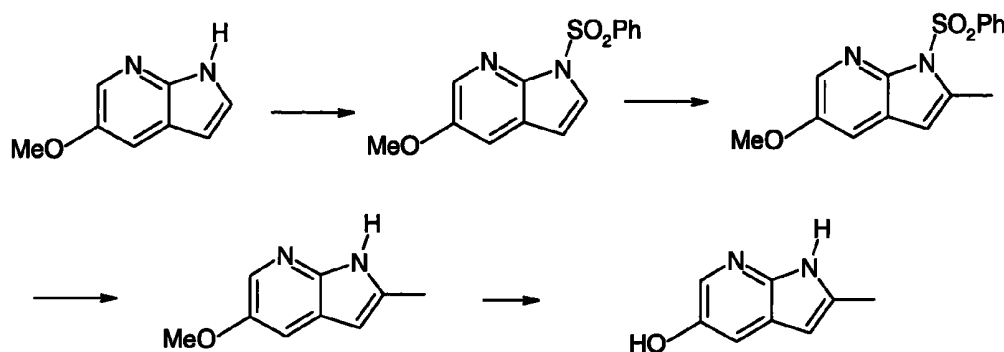
De følgende illustrerer representative farmasøytiske doseformer inneholdende
10 forbindelsen med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav (heretter forbindelse X),
for terapeutisk eller profylaktisk anvendelse på mennesker:

	(a)	<u>Tablett I</u>	<u>mg/tablett</u>
		Forbindelse X	100
15		Laktose Ph.Eur	182,75
		Croscarmellose-natrium.....	12,0
		Maisstivelsespasta (5% vekt/volum pasta)	2,25
		Magnesiumstearat	3,0
20	(b)	<u>Tablett II</u>	<u>mg/tablett</u>
		Forbindelse X	50
		Laktose Ph.Eur	223,75
		Croscarmellose-natrium.....	6,0
		Maisstivelse	15,0
25		Polyvinylpyrrolidon (5% vekt/volum pasta)	2,25
		Magnesiumstearat	3,0
	(c)	<u>Tablett III</u>	<u>mg/tablett</u>
		Forbindelse X	1,0
30		Laktose Ph.Eur	93,25
		Croscarmellose-natrium.....	4,0
		Maisstivelsespasta (5% vekt/volum pasta)	0,75
		Magnesiumstearat	1,0

	(d)	<u>Kapsel</u>	<u>mg/kapsel</u>
		Forbindelse X	10
		Laktose Ph.Eur	488,5
		Magnesiumstearat.....	1,5
5			
	(e)	<u>Injeksjon I</u>	<u>(50 mg/ml)</u>
		Forbindelse X	5,0% vekt/volum
		1N Natriumhydroksyd-løsning	15,0 volum %
		0,1N Saltsyre	
10		(for å regulere pH til 7,6)	
		Polyetylglykol 400	4,5% vekt/volum
		Vann for injeksjon til 100%	
	(f)	<u>Injeksjon II</u>	<u>10 mg/ml)</u>
15		Forbindelse X	1,0% vekt/volum
		Natriumfosfat BP.....	3,6% vekt/volum
		0,1N Natriumhydroksyd-løsning	15,0 volum %
		Vann for injeksjon til 100%	
20	(g)	<u>Injeksjon III</u>	<u>(1 mg/ml, bufret til pH6)</u>
		Forbindelse X	0,1% vekt/volum
		Natriumfosfat BP.....	2,26% vekt/volum
		Sitronsyre.....	0,38% vekt/volum
		Polyetylglykol 400	3,5% vekt/volum
25		Vann for injeksjon til 100%	

Note

Preparatene ovenfor kan oppnås ved konvensjonelle prosedyrer som er velkjente på det farmasøytiske området. Tablettene (a)-(c) kan belegges enterisk ved konvensjonelle metoder, for eksempel for å få et belegg av celluloseacetatftalat.

Referanse Eksempel 1**2-Metyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-ol**

5 Til en løsning av 5-metoksy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (920 mg, 6,2 mmol) (Heterocycles 50, (2) 1065-1080, 1999) i metylenklorid (20 ml) sattes benzyltrietylammoniumklorid (37 mg, 0,16 mmol) fulgt av natriumhydroksydpulver (771 mg, 19,2 mmol). Blandingen ble avkjølt til 0°C, og benzylsulfonylklorid (991 µl, 7,77 mmol) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt ved 0°C i 15 minutter fulgt av 2 timer ved omgivelses-

10 temperatur. Blandingen ble filtrert over diatoméjord, og filtratet ble inndampet under vakuum. Residuet ble rensed ved kolonnekromatografi under eluering med etylacetat/-petroleter (20/80 fulgt av 30/70). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet, hvilket ga 5-metoksy-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (1,69 g ; 94%)

15 ¹H NMR Spektrum: (DMSO *d*₆) 3,86 (s, 3H); 6,78 (d, 1H); 7,6-7,7 (m, 3H); 7,72 (dd, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,02-8,12 (m, 3H)

MS: 289,47 [M+H]⁺

En løsning av 5-metoksy-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (900 mg, 3,12 mmol) i THF (22,5 ml) ble satt dråpevis til en løsning av litiumdiisopropylamid (fremstilt fra

20 nBu-Li (2,5M i heksan); 2,5 ml) og diisopropylamin (874 µl) i THF (13,5 ml)) avkjølt til -25°C, og blandingen ble rørt i 30 minutter. Metyljodid (215 µl, 3,44 mmol) i THF (9 ml) ble deretter tilsatt dråpevis, og blandingen ble rørt i 10 minutter ved -25°C, fikk oppvarmes til omgivelsestemperatur og ble rørt i 15 minutter. Blandingen ble deretter hellet i is/vann. Blandingen ble så ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med

25 vann, saltvann, tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Residuet ble rensed ved kolonnekromatografi under eluering med etylacetat/petroleter (20/80 fulgt av 30/70).

Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet, hvilket ga 5-metoksy-2-metyl-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (805 mg, 85%).

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 2,7 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 6,51 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,59 (dd, 2H); 7,7 (m, 1H); 8,0-8,1 (m, 3H)

5 MS: 303,5 [M+H]⁺

En løsning av 5-metoksy-2-metyl-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (950 mg, 3,14 mmol) og 40% vandig natriumhydroksyd (106 ml) i metanol (160 ml) ble oppvarmet ved tilbakesløp i 30 minutter. Etter avkjøling ble blandingen hellet i avkjølt vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann, saltvann, tørket (MgSO₄),

10 filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi under eluering med etylacetat/petroleter (1/1). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet, hvilket ga 5-metoksy-2-metyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (462 mg, 91%).

¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 2,38 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,06 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,82 (d, 1H)

15 MS: 163,3 [M+H]⁺

En løsning av borttribromid (64 µl, 0,68 mmol) i metylenklorid (200 µl) ble satt til en løsning av 5-metoksy-2-metyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (50 mg, 0,308 mmol) i metylenklorid (4 ml) avkjølt til -30°C. Blandingen ble oppvarmet til omgivelsestemperatur og ble videre rørt i 3 timer. Blandingen ble hellet på is. pH ble regulert til 6,2 med 6N vandig

20 natriumhydroksyd fulgt av 2 N vandig hydrogenklorid. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med vann, fulgt av saltvann og tørket (MgSO₄), filtrert, og filtratet ble inndampet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid fulgt av metylenklorid/metanol (98/2 fulgt av 95/5). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet, hvilket ga **2-metyl-1*H*-**

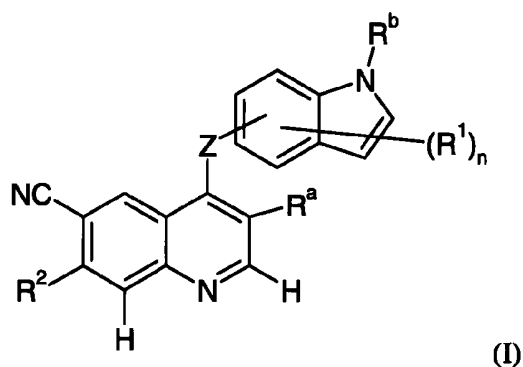
25 **pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-ol** (45 mg, kvantitativt).

¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 2,4 (s, 3H); 5,96 (s, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 8,9 (s, 1H); 11,07 (br s, 1H)

MS: 149,2 [M+H]⁺

PATENTKRAV:

1. Forbindelse med formel I:



5 hvor:

Z er -O- eller -NH-;

n er et helt tall fra 0 til 2; hvilken som helst av substituentene R^1 kan være tilknyttet til hvilket som helst fritt karbonatom i indolen;

10 R^a representerer hydrogen;

R^b representerer hydrogen;

R^1 representerer hydrogen, halogen eller C_{1-4} alkyl;

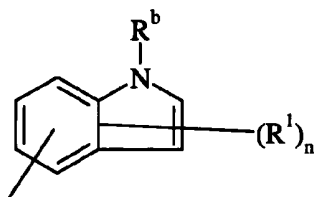
R^2 representerer R^5X^1 - hvor X^1 representerer -O- og R^5 er valgt fra én av de følgende to grupper:

15 1) C_{1-5} alkyl R^{28} (hvor R^{28} er pyrrolidiny, piperaziny, piperidiny, morfolino eller tiomorfolino som kan ha 1 eller 2 substituenten valgt fra okso eller C_{1-3} alkyl);

2) C_{1-5} alkyl R^{29} (hvor R^{29} er triazolyl);

eller et salt derav.

20 2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor den eventuelt substituerte indolgruppe med formel II:



(II)

25 hvor R^1 , R^b og n er som definert i krav 1;

er valgt fra indolgruppene:

4-fluor-2-metylindol-5-yl, 2-metylindol-5-yl, 2-metylindol-6-yl, 2,3-dimetylindol-5-yl, 1-metylindol-5-yl, 1,2-dimetylindol-5-yl, 4-fluorindol-5-yl, 6-fluorindol-5-yl, indol-5-yl og 3-metylindol-5-yl.

5

3. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra:

- 6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)-4-(indol-5-ylamino)kinolin,
 6-cyano-4-(indol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2-metylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin,
 10 6-cyano-4-(2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)-4-(indol-5-yloksy)kinolin,
 6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 15 6-cyano-4-(indol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(1,2-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(1,2-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 20 6-cyano-4-(4-fluorindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(6-fluorindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(6-fluorindol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(indol-5-yloksy)-7-(3-(4-metylperazin-1-yl)propoksy)kinolin,
 6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-ylamino)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 25 6-cyano-4-(2-metylindol-5-ylamino)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin og
 6-cyano-4-(3-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,
 eller et salt derav.

4. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra:

- 30 6-cyano-4-(indol-5-ylamino)-7-(3-(4-metylperazin-1-yl)propoksy)kinolin
 eller et salt derav.

5. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra:

6-cyano-4-(2-metylindol-6-yloksy)-7-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)propoksy)kinolin,

6-cyano-4-(2-metylindol-6-yloksy)-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoksy)kinolin,

6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-ylamino)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin,

5 6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)-4-(2-metylindol-5-ylamino)kinolin,

6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-ylamino)-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin,

6-cyano-4-(2,3-dimetylindol-5-yloksy)-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin,

6-cyano-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)-4-(2-metylindol-5-yloksy)kinolin,

6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(2-metoksyetoksy)kinolin,

10 6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(2-(1,2,3-triazol-1-yl)etoksy)kinolin,

6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoksy)kinolin og

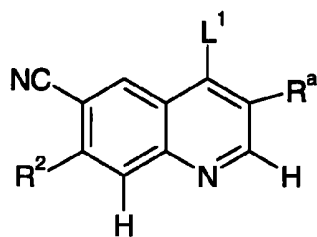
6-cyano-4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-7-(3-(1,1-dioksotiomorfolino)propoksy)kinolin,

eller et salt derav.

15 6. Forbindelse i henhold til hvilket som helst av de forutgående krav i form av et farmasøytisk akseptabelt salt.

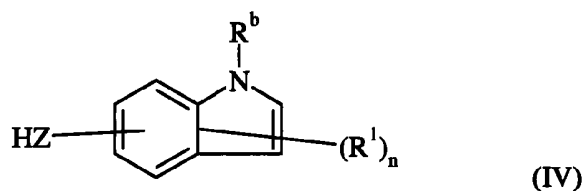
7. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav, hvilken omfatter:

20 (a) reaksjon av en forbindelse med formel III:



(III)

(hvor R^a , R^2 og m er som definert i krav 1 og L^1 er en utskiftbar gruppe), med en forbindelse med formel IV:

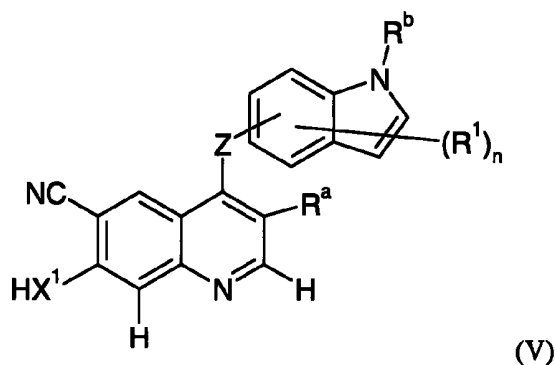


5

(IV)

(hvor R^b , R^1 , Z og n er som definert i krav 1);

(b) en forbindelse med formel I eller et salt derav hvor minst én R^2 er R^5X^1 hvor R^5 og X^1 er som definert i krav 1 kan fremstilles ved reaksjon av en forbindelse med formel V:



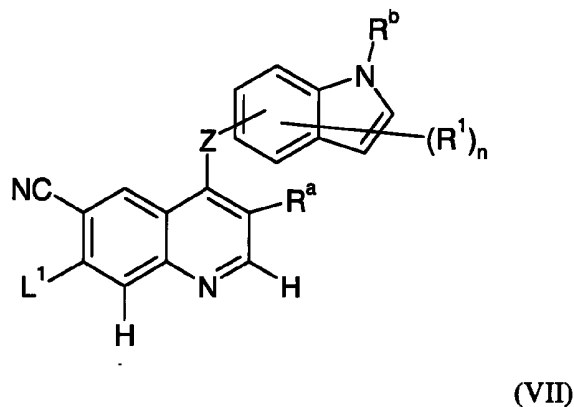
10

(hvor X^1 , R^a , R^b , Z , R^1 , R^2 og n er som definert i krav 1 med en forbindelse med formel VI:



(hvor R^5 er som definert i krav 1 og L^1 er som definert her);

15 (c) en forbindelse med formel I eller et salt derav hvor minst én R^2 er R^5X^1 hvor R^5 og X^1 er som definert i krav 1 kan fremstilles ved reaksjon av en forbindelse med formel VII:



20 med en forbindelse med formel VIII:



(VIII)

(hvor X^1 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^5 , Z og n alle er som definert i krav 1, L^1 er som definert her);

5 og når et salt av en forbindelse med formel I er ønsket, reaksjon av den oppnådde forbindelsen med en syre eller base for å oppnå det ønskede salt.

8. Farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse med formel I som definert i krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, sammen med et farmasøytisk akseptabelt
10 tilsetningsmiddel eller bærer.

9. Anvendelse av forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ved fremstilling av et medikament for anvendelse til frembringelse av en antiangiogen og/eller vaskulær permeabilitetsreduserende effekt hos
15 varmblodige dyr så som mennesker i sykdomstilstander valgt fra kreft, diabetes, psoriasis, revmatoid artritt, Kaposi's sarkom, haemangioma, akutte og kroniske nephropathier, aterom, arteriell restenose, autoimmune sykdommer, akutt inflammasjon, for høy arr- dannelse og adhesjoner, lymfeødem, endometriose, dysfunksjonell uterin blødning og okulære sykdommer med retinal karproliferasjon.