



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **329542**

(13) **B1**

NORGE

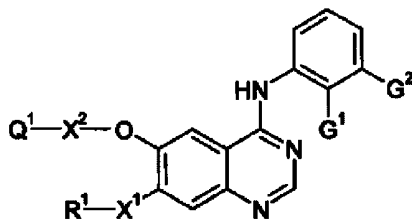
(51) Int Cl.

C07D 491/056 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20044325	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.03.26 PCT/GB2003/01306
(22)	Inng.dag	2004.10.12	(85)	Videreføringsdag	2004.10.12
(24)	Løpedag	2003.03.26	(30)	Prioritet	2002.03.28, GB, 0207323 2002.12.24, GB, 0230086 2003.01.28, GB, 0301916
(41)	Alm.tilgj	2004.12.16			
(45)	Meddelt	2010.11.08			
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB, Västra Mälarehamnen 9, SE-15185 SÖDERTÄLJE, Sverige			
(72)	Oppfinner	Robert Hugh Bradbury, c/o AstraZeneca UK Ltd, Alderley Park, GB-SK104TG MACCLESFIELD, CHESHIRE, Storbritannia			
		Jason Grant Kettle, c/o AstraZeneca UK Ltd, Alderley Park, GB-SK104TG MACCLESFIELD, CHESHIRE, Storbritannia			
		Laurent François André Hennequin, c/o AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, GB-SK104TG MACCLESFIELD, CHESHIRE, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	4-anilinokinazolinderivater, fremgangsmåte for fremstilling av slike, farmasøytiske preparater inneholdende slike, slike forbindelser for anvendelse som medikament samt anvendelse av slike forbindelser for fremstilling av medikament for behandling av sykdom			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Legemiddel Oppfinnelsen angår kinazolinderivater med formel I



I

hvor hver av Q¹, Z, R¹ og Q² har hvilken som helst av betydningene definert i beskrivelsen; fremgangsmåter for deres fremstilling, farmasøytiske preparater inneholdende dem og anvendelse av dem ved fremstilling av et medikament for anvendelse som et antiproliferativt middel ved forebygging eller behandling av tumorer som er sensitive for hemning av erbB-reseptor-tyrosinkinaser.

Oppfinnelsen angår visse kinazolinderivater eller farmasøytisk akseptable salter derav. Oppfinnelsen angår også prosesser for fremstilling av nevnte kinazolinderivater, farmasøytiske preparater inneholdende dem og anvendelse av dem ved terapeutiske metoder, for eksempel ved fremstilling av medikamenter for anvendelse ved forebygging eller

5 behandling av fast tumor-sykdom hos et varmblodig dyr så som mennesker.

Mange av de nåværende behandlingsregimer for sykdommer som er et resultat av unormal regulering av cellulær proliferasjon så som psoriasis og kreft, anvender forbindelser som hemmer DNA-syntese og cellulær proliferasjon. Hittil er forbindelser anvendt ved slike behandlinger generelt toksiske for celler, imidlertid kan deres forbedrede effekter på raskt

10 delende celler så som tumorceller være fordelaktig. Alternative metoder til disse cytotoksiske antitumor-midler er for tiden under utvikling, for eksempel selektive inhibitorer av celle-signaliseringsbaner. Disse typer av inhibitorer er sannsynlige å ha potensiale til å vise en forbedret virkningsselektivitet mot tumorceller og er således sannsynlige å redusere sannsynligheten for at terapien har uønskede bivirkninger.

15 Eukaryote celler responderer kontinuerlig på mange ulike ekstracellulære signaler som tillater kommunikasjon mellom celler innen en organisme. Disse signaler regulerer en rekke fysiske responser i cellen omfattende proliferasjon, differensiering, apoptose og motilitet. De ekstracellulære signaler er i form av en ulik variasjon av oppløselige faktorer omfattende vekstfaktorer så vel som parakrine og endokrine faktorer. Ved å binde til spesifikke

20 transmembran-reseptorer integrerer disse ligander det ekstracellulære signal til de intracellulære signaliseringsbaner, og overfører således signalet gjennom plasmamembranen og lar den individuelle celle respondere på de ekstracellulære signaler. Mange av disse signaltransduksjonsprosesser anvender den reversible prosess med fosforylering av proteiner som er involvert i fremming av disse ulike cellulære responser. Fosforyleringsstatus til

25 målproteiner blir regulert av spesifikke kinaser og fosfataser som er ansvarlige for regulering av ca. én tredjedel av alle proteiner kodet for av pattedyr-genomet. Ettersom fosforylering er en så viktig regulatorisk mekanisme i signaltransduksjonsprosessen, er det derfor ikke overraskende at avvik i disse intracellulære baner resulterer i unormal cellevekst og differensiering og således fremmer cellulær transformasjon (oversikt i Cohen *et al*, Curr Opin

30 Chem Biol, 1999, 3, 459-465).

Det har vært bredt vist at flere av disse tyrosinkinaser blir mutert til konstitutivt aktive former og/eller når overuttrykt, resulterer i transformasjon av en rekke humane celler. Disse muterte og overuttrykte former av kinasen er til stede i en stor andel av humane tumorer

(oversikt i Kolibaba *et al*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248). Ettersom tyrosinkinaser spiller fundamentale roller i proliferasjon og differensiering av en rekke vev, har meget fokus sentrert på disse enzymer ved utviklingen av nye anti-kreft-terapier. Denne familien av enzymer er delt opp i to grupper - reseptor og ikke-reseptor-tyrosinkinaser f.eks.

5 henholdsvis EGF-reseptorer og SRC-familien. Fra resultatene av et stort antall av undersøkelser omfattende the Human Genome Project, er ca. 90 tyrosinkinaser identifisert i det humane genom, av disse er 58 av reseptortypen og 32 er av ikke-reseptortypen. Disse kan kategoriseres i 20 reseptor-tyrosinkinase og 10 ikke-reseptor-tyrosinkinase sub-familier (Robinson *et al*, *Oncogene*, 2000, 19, 5548-5557).

10 Reseptor-tyrosinkinaserne er av spesiell betydning for transmisjonen av mitogene signaler som initierer cellulær replikasjon. Disse store glykoproteiner, som spenner over plasmamembranen av cellen har et ekstracellulært bindingsdomene for deres spesifikke ligander (så som Epidermal Vekstfaktor (EGF) for EGF-reseptor). Binding av ligand resulterer i aktivering av reseptorens kinase-enzymatiske aktivitet som er kodet for av den
15 intracellulære delen av reseptoren. Denne aktivitet fosforilerer nøkkel-tyrosin-aminosyrer i målproteiner, hvilket resulterer i transduksjon av proliferative signaler gjennom plasmamembranen av cellen.

Det er kjent at erbB-familien av reseptor-tyrosinkinaser, som omfatter EGFR, erbB2, erbB3 og erbB4, ofte er involvert i å drive proliferasjon og overlevelse av tumorceller
20 (oversikt i Olayioye *et al*, *EMBO J*, 2000, 19, 3159). Én mekanisme hvorved dette kan gjennomføres er ved overekspresjon av reseptoren på proteinnivået, generelt som et resultat av gen-amplifisering. Dette er observert i mange vanlige humane kreftformer (oversikt i Klapper *et al*, *Adv. Cancer Res.*, 2000, 77, 25) så som brystkreft (Sainsbury *et al*, *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Guerin *et al*, *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21; Slamon *et al*, *Science*, 1989, 244,
25 707; Klijn *et al*, *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73 og oversikt i Salomon *et al*, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1995, 19, 183), ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) omfattende adenokarsinomer (Cerny *et al*, *Brit. J. Cancer*, 1986, 54, 265; Reubi *et al*, *Int. J. Cancer*, 1990, 45, 269; Rusch *et al*, *Cancer Research*, 1993, 53, 2379; Brabender *et al*, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850) så vel som annen kreft i lungene (Hendler *et al*, *Cancer Cells*, 1989, 7,
30 347; Ohsaki *et al*, *Oncol. Rep.*, 2000, 7, 603), blærekreft (Neal *et al*, *Lancet*, 1985, 366; Chow *et al*, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1957, Zhau *et al*, *Mol Carcinog.*, 3, 254), øsofageal kreft (Mukaida *et al*, *Cancer*, 1991, 68, 142), gastrointestinal kreft så som kolon-, rektal eller magekreft (Bolen *et al*, *Oncogene Res.*, 1987, 1, 149; Kapitanovic *et al*, *Gastroenterology*,

2000, 112, 1103; Ross *et al.*, Cancer Invest., 2001, 19, 554), kreft i prostata (Visakorpi *et al.*, Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar *et al.*, 2000, 32, 73; Scher *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), leukemi (Konaka *et al.*, Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero *et al.*, Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174), eggstokkkreft (Hellstrom *et al.*, Cancer Res., 2001, 61,
 5 2420), kreft i hode og hals (Shiga *et al.*, Head Neck, 2000, 22, 599) eller pankreatisk kreft (Ovotny *et al.*, Neoplasma, 2001, 48, 188). Ettersom mer humant tumorvev blir testet for ekspresjon av erbB-familien av reseptor-tyrosinkinaser er det forventet at deres utstrakte utbredelse og betydning vil bli ytterligere forsterket i fremtiden.

Som en konsekvens av mis-regulering av én eller flere av disse reseptorer, er det bredt
 10 antatt at mange tumorer blir klinisk mer aggressive og således korrelerer med en dårligere prognose for pasienten (Brabender *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross *et al.*, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu *et al.*, Bioessays, 2000, 22, 7, 673). I tillegg til disse kliniske funn, indikerer en mengde av pre-klinisk informasjon at erbB-familien av reseptor-tyrosinkinaser er involvert i cellulær transformasjon. Dette omfatter observasjonene at mange
 15 tumorcellelinjer overuttrykker én eller flere av erbB-reseptorene og at EGFR eller erbB2 når transfektert inn i ikke-tumorceller har evnen til å transformere disse celler. Dette tumorigene potensiale er ytterligere verifisert ved at transgene mus som overuttrykker erbB2 spontant utvikler tumorer i brystkjertelen. I tillegg til dette har flere pre-kliniske undersøkelser demonstrert at anti-proliferative effekter kan fremkalles ved å slå ut én eller flere erbB-
 20 aktiviteter med lavmolekylære inhibitorer, dominante negativer eller hemmende antistoffer (oversikt i Mendelsohn *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 6550). Det har således vært kjent at inhibitorer av disse reseptor-tyrosinkinaser kunne være verdifulle som en selektiv inhibitor for proliferasjon av pattedyr-kreftceller (Yaish *et al.*, Science, 1988, 242, 933, Kolibaba *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *et al.*, 2000, Oncogene, 19,
 25 5690-5701; Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565). I tillegg til disse pre-kliniske data, har funn ved anvendelse av hemmende antistoffer mot EGFR og erbB2 (henholdsvis c-225 og trastuzumab) vist seg å være fordelaktige klinisk for behandling av utvalgte faste tumorer (oversikt i Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Amplifisering og/eller aktivitet til medlemmer av erbB-type reseptor-tyrosinkinaser
 30 blir detektert og er således implisert i å spille en rolle i flere ikke-ondartede proliferative lidelser så som psoriasis (Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder *et al.*, Science, 1989, 243, 811), godartet prostatisk hyperplasi (BPH) (Kumar *et al.*, Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73), aterosklerose og restenose (Bokemeyer *et al.*, Kidney Int., 2000, 58, 549). Det er

derfor forventet at inhibitorer av erbB-type reseptor-tyrosinkinaser vil være anvendelige ved behandling av disse og andre ikke-ondartede lidelser med for høy cellulær proliferasjon.

Europeisk patentsøknad EP 566 226 beskriver visse 4-anilinokinazoliner som er reseptor-tyrosinkinase-inhibitorer.

5 Internasjonale patentsøknader WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994 beskriver at visse kinazolinderivater som bærer en anilino-substituent i 4-stilling og en substituent i 6- og/eller 7- stilling har reseptor-tyrosinkinase-hemmende aktivitet.

Europeisk patentsøknad EP 837 063 beskriver aryl-substituerte
10 4-aminokinazolinderivater som bærer en gruppe inneholdende en aryl- eller heteroarylgruppe i 6- eller 7-stilling på kinazolin-ringen. Forbindelsene er angitt å være anvendelige for behandling av hyperproliferative lidelser.

Internasjonale patentsøknader WO 97/30035 og WO 98/13354 beskriver at visse
15 4-anilinokinazoliner substituert i 7-stilling er vaskulære endotel-vekstfaktor reseptor-tyrosinkinase-inhibitorer.

WO 00/55141 beskriver 6,7-substituerte 4-anilinokinazolin-forbindelser karakterisert ved at substituentene i 6- og/eller 7-stilling bærer en ester-bundet gruppe (RO-CO).

WO 00/56720 beskriver 6,7-dialkoksy-4-anilinokinazolin-forbindelser for behandling av kreft eller allergiske reaksjoner.

20 WO 02/41882 beskriver 4-anilinokinazolin-forbindelser substituert i 6- og/eller 7-stilling med en substituert pyrrolidinyl-alkoksy- eller piperidinyl-alkoksygruppe.

Ingen av tidligere kjent teknikk beskriver 4-(2,3-dihalogenoanilino)kinazolin-forbindelser.

Vi har nå overraskende funnet at visse 4-(2,3-dihalogenoanilino)kinazolinderivater har
25 kraftig antitumor-aktivitet. Uten å ønske å angi at forbindelsene beskrevet i foreliggende oppfinnelse har farmakologisk aktivitet bare i kraft av en effekt på en enkel biologisk prosess, er det antatt at forbindelsene gir en anti-tumor effekt ved å hemme én eller flere av erbB-familien av reseptor-tyrosinkinaser som er involvert i signaltransduksjons-trinnet som fører til proliferasjon av tumorceller. Spesielt er det antatt at forbindelsene ifølge foreliggende
30 oppfinnelse gir en antitumor-effekt ved å hemme EGFR og/eller erbB2 reseptor-tyrosinkinaser.

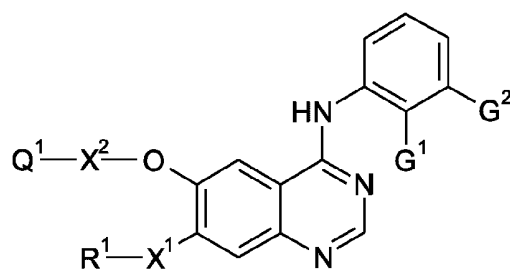
Generelt har forbindelsene kraftig hemmende aktivitet mot erbB reseptor-tyrosinkinase-familien, for eksempel ved hemning av EGFR og/eller erbB2 og/eller erbB4

reseptor-tyrosinkinaser, men har mindre kraftig hemmende aktivitet mot andre kinaser.

Videre har visse forbindelser vesentlig bedre styrke mot EGFR enn den til erbB2-tyrosinkinase. Forbindelsene er også aktive mot alle eller en kombinasjon av EGFR, erbB2 og erbB4 reseptor-tyrosinkinaser, og således potensielt gir behandling for lidelser mediert av én eller flere av disse reseptor-tyrosinkinaser.

Generelt viser forbindelsene fordelaktige fysiske egenskaper så som høy oppløselighet, men beholder høy antiproliferativ aktivitet. Videre er mange av forbindelsene inaktive eller bare svakt aktive i et hERG-forsøk.

I henhold til et første aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et kinazolinderivat med Formel I:



I

hvor:

G^1 og G^2 hver uavhengig er halogen;

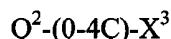
X^1 er O;

R^1 er (1-6C)alkyl;

X^2 er en direkte binding eller $[CR^2R^3]_m$, hvor m er et helt tall fra 1 til 6, og hver av R^2 og R^3 er hydrogen;

Q^1 er pyrrolidinyl eller piperidinyl, hvor Q^1 eventuelt bærer 1, 2 eller 3 substituenten som kan være like eller forskjellige, valgt fra (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulfonfyl, (1-6C)alkoksykarbonyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]karbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoksy-(1-6C)alkyl, di-(1-6C)alkylamino-(1-6C)alkylsulfonfyl, cyano-(1-6C)alkyl, di-(1-6C)alkylamino-(1-6C)alkylkarbonyl, hydroksey-(1-6C)alkylkarbonyl, (1-6C)alkanoyloksy-(1-6C)alkylkarbonyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkylkarbonyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl,

karbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylkarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]karbamoyl(1-6C)alkyl eller fra en gruppe med formelen:



hvor X^3 er CO og Q^2 er morfolinyl, pyrrolidinyl, metylendioksy-pyrrolidinyl eller piperazinyl, og hvor Q^2 eventuelt bærer 1 eller 2 substituenten som kan være like eller forskjellige, valgt fra halogen, hydrokso, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl eller okso; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Om ikke annet fremgår av kravene gjelder følgende definisjoner:

I denne beskrivelsen omfatter den generiske betegnelse "alkyl" både rettkjedede og forgrenede alkylgrupper så som propyl, isopropyl og tert-butyl og (3-7C)cykloalkylgrupper så som syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl og sykloheptyl. Imidlertid er referanser til individuelle alkylgrupper så som "propyl" spesifikke bare for den rettkjedede versjon, referanser til individuelle forgrenede alkylgrupper så som "isopropyl" er spesifikke bare for den forgrenede versjon og referanser til individuelle cykloalkylgrupper så som "syklopentyl" er spesifikke for bare den 5-leddede ring. En analog konvensjon gjelder for andre generiske betegnelser, for eksempel omfatter (1-6C)alkoksy metoksy, etoksy, syklopropyloksy og syklopentyloksy, (1-6C)alkylamino omfatter metylamino, etylamino, syklobutylamino og sykloheksylamino og di-[(1-6Calkyl)]amino omfatter dimetylamino, dietylamino, N-syklobutyl-N-metylamino og N-sykloheksyl-N-etylamino.

Det skal forstås at, når visse av forbindelsene med formel I definert ovenfor kan eksistere i optisk aktive eller racemiske former i kraft av ett eller flere asymmetrisk substituerte karbon- og/eller svovelatomer og følgelig kan eksistere i og isoleres som enantiomert rene, en blanding av diastereoisomerer eller som et racemat. Foreliggende oppfinnelse omfatter i dens definisjon hvilken som helst racemisk, optisk-aktiv, enantiomert ren, blanding av diastereoisomerer, stereoisomer form av forbindelsen med formel (I) eller blandinger derav, som har ovennevnte aktivitet. Syntese av optisk aktive former kan utføres ved standard teknikker innen organisk kjemi velkjent på området, for eksempel ved syntese fra optisk aktive utgangsmaterialer eller ved spaltning av en racemisk form. Tilsvarende kan ovennevnte aktivitet evalueres ved anvendelse av standard laboratorie-teknikker referert til nedenfor.

Oppfinnelsen angår alle tautomere former av forbindelsene med formel I som har antiproliferativ aktivitet.

Det skal også forstås at visse forbindelser med formel I kan eksistere i solvaterte så vel som usolvaterte former så som for eksempel hydratiserte former. Det skal forstås at oppfinnelsen omfatter alle slike solvaterte former som har antiproliferativ aktivitet.

Det skal også forstås at visse forbindelser med formel I kan oppvise polymorfisme og
5 at oppfinnelsen omfatter alle slike former som har antiproliferativ aktivitet.

Egnede betydninger for de generiske rester referert til ovenfor omfatter de angitt nedenfor.

Spesielle betydninger for Q^1 omfatter pyrrolidinyl eller piperidinyl og spesielle betydninger for Q^2 omfatter morfolinyl, pyrrolidinyl, metylendioksy-pyrrolidinyl eller
10 piperazinyl, begge eventuelt substituert som det fremgår av kravene.

Egnede betydninger for hvilken som helst av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , G^1 , G^2 eller for forskjellige grupper innen Q^1 som definert ovenfor eller heretter i denne beskrivelsen omfatter, om ikke på annen måte definert i kravene:-

	for halogen	fluor, klor, brom og jod;
15	for (1-6C)alkyl:	metyl, etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, pentyl og heksyl;
	for (1-4C)alkyl:	metyl, etyl, propyl, isopropyl og tert-butyl;
	for (1-6C)alkoksy:	metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy og butoksy;
	for (2-8C)alkenyl:	vinyl, isopropenyl, allyl og but-2-enyl;
20	for (2-8C)alkynyl:	etynyl, 2-propynyl og but-2-ynyl;
	for (2-6C)alkenylloksy:	vinylloksy og allylloksy;
	for (2-6C)alkynylloksy:	etynylloksy og 2-propynylloksy;
	for (1-6C)alkyltio:	metyltio, etyltio og propyltio;
	for (2-6C)alkenyltio:	vinyltio og allyltio;
25	for (2-6C)alkynyltio:	etynyltio og 2-propynyltio
	for (1-6C)alkylsulfinyl:	metylsulfinyl og etylsulfinyl;
	for (2-6C)alkenylsulfinyl:	vinylsulfinyl og allylsulfinyl;
	for (2-6C)alkynylsulfinyl:	etynylsulfinyl og 2-propynylsulfinyl
	for (1-6C)alkylsulfonfyl:	metylsulfonfyl og etylsulfonfyl;
30	for (2-6C)alkenylsulfonfyl:	vinylsulfonfyl og allylsulfonfyl;
	for (2-6C)alkynylsulfonfyl:	etynylsulfonfyl og 2-propynylsulfonfyl;
	for (1-6C)alkylamino:	metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino og butylamino;

	for di-[(1-6C)alkyl]amino:	dimetylamino, dietylamino, <u>N</u> -etyl- <u>N</u> -metylamino og diisopropylamino;
	for (1-6C)alkoksykarbonyl:	metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, propoksykarbonyl og tert-butoksykarbonyl;
5	for <u>N</u> -(1-6C)alkylkarbamoyl:	<u>N</u> -metylkarbamoyl, <u>N</u> -etylkarbamoyl, <u>N</u> -propylkarbamoyl og <u>N</u> -isopropylkarbamoyl;
	for <u>N,N</u> -di-[(1-6C)alkyl]karbamoyl:	<u>N,N</u> -dimetylkarbamoyl, <u>N</u> -etyl- <u>N</u> -metylkarbamoyl og <u>N,N</u> -dietylkarbamoyl;
	for (2-6C)alkanoyl:	acetyl, propionyl og isobutyryl;
10	for (2-6C)alkanoyloksy:	acetoksy og propionyloksy;
	for (2-6C)alkanoylamino:	acetamido og propionamido;
	for <u>N</u> -(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino:	<u>N</u> -metylacetamido og <u>N</u> -metylpropionamido;
	for <u>N</u> -(1-6C)alkylsulfamoyl:	<u>N</u> -metylsulfamoyl, <u>N</u> -etylsulfamoyl og <u>N</u> -isopropylsulfamoyl;
15	for <u>N,N</u> -di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl:	<u>N,N</u> -dimetylsulfamoyl og <u>N</u> -metyl- <u>N</u> -etylsulfamoyl;
	for (1-6C)alkansulfonylamino:	metansulfonylamino og etansulfonylamino;
	for <u>N</u> -(1-6C)alkyl-(1-6C)alkansulfonylamino:	<u>N</u> -metylmetansulfonylamino og <u>N</u> -metyletansulfonylamino;
	for amino-(1-6C)alkyl:	aminometyl, 2-aminoetyl, 1-aminoetyl og 3-aminopropyl;
20	for (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl:	metylaminometyl, etylaminometyl, 1-metylaminoetyl, 2-metylaminoetyl, 2-etylaminometyl og 3-metylaminopropyl;
	for di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl:	dimetylaminometyl, dietylaminometyl, 1-dimetylaminometyl, 2-dimetylaminometyl og 3-dimetylaminopropyl;
25	for halogen-(1-6C)alkyl:	klormetyl, 2-kloreetyl, 1-kloreetyl og 3-klorpropyl;
	for hydroksy-(1-6C)alkyl:	hydroksymetyl, 2-hydroksyetyl, 1-hydroksyetyl og 3-hydroksypropyl;
30	for hydroksy-(1-6C)alkoksy:	hydroksymetoksy, 2-hydroksyetoksy, 1-hydroksyetoksy og 3-hydroksypropoksy;
	for (1-6C)alkoksy-(1-6C)alkyl:	metoksymetyl, etoksymetyl, 1-metoksyetyl,

- 2-metoksyetyl, 2-etoksyetyl og
3-metoksypropyl;
- for cyano-(1-6C)alkyl: cyanometyl, 2-cyanoetyl, 1-cyanoetyl og
3-cyanopropyl;
- 5 for amino(2-6C)alkanoyl: aminoacetyl og 2-aminopropionyl;
for (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl: metylaminoacetyl og 3-(metylamino)propionyl;
for N,N-di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl: dimetylaminoacetyl og
3-(dimetylamino)propionyl;
- for (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl: acetamidometyl, propionamidometyl og
10 2-acetamidoetyl;
- for N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl: N-metylacetamidometyl,
N-metylpropionamidometyl,
2-(N-metylacetamido)etyl og
2-(N-metylpropionamido)etyl;
- 15 for (1-6C)alkoksykarbonylamino-(1-6C)alkyl: metoksykarbonylaminometyl,
etoksykarbonylaminometyl,
tert-butoksykarbonylaminometyl og
2-metoksykarbonylaminoetyl;
- for karbamoyl(1-6C)alkyl: karbamoylmetyl, 1-karbamoyleetyl, 2-karbamoyleetyl
20 og 3-karbamoylpropyl;
- for N-(1-6C)alkylkarbamoyl(1-6C)alkyl: N-metylkarbamoylmetyl, N-etylkarbamoylmetyl,
N-propylkarbamoylmetyl,
1-(N-metylkarbamoyl)etyl,
2-(N-metylkarbamoyl)etyl og
25 3-(N-metylkarbamoyl)propyl;
- for N,N di-(1-6C)alkylkarbamoyl(1-6C)alkyl: N,N-dimetylkarbamoylmetyl,
N,N-dietylkarbamoylmetyl, N
metyl,N-etylkarbamoylmetyl,
1-(N,N-dimetylkarbamoyl)etyl,
30 1-(N,N-dietylkarbamoyl)etyl,
2-(N,N-dimetylkarbamoyl)etyl,
2-(N,N-dietylkarbamoyl)etyl og
3-(N,N-dimetylkarbamoyl)propyl;

for sulfamoyl(1-6C)alkyl: sulfamoylmetyl, 1-sulfamoyletyl, 2-sulfamoyletyl og 3-sulfamoylpropyl;

for N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl: N-metylsulfamoylmetyl, N-etyl sulfamoylmetyl, N-propylsulfamoylmetyl, 1-(N-metylsulfamoyl)etyl, 2-(N-metylsulfamoyl)etyl og 3-(N-metylsulfamoyl)propyl;

for N,N di-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl: N,N-dimetylsulfamoylmetyl, N,N-dietyl sulfamoylmetyl, N-metyl,N-etyl sulfamoylmetyl, 1-(N,N-dimetylsulfamoyl)etyl, 1-(N,N-dietyl sulfamoyl)etyl, 2-(N,N-dimetylsulfamoyl)etyl, 2-(N,N-dietyl sulfamoyl)etyl og 3-(N,N-dimetylsulfamoyl)propyl;

for (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl: acetylmetyl, propionylmetyl, 2-acetyletyl og 2-propionyletyl;

for (2-6C)alkanoyloksy(1-6C)alkyl: acetoksymetyl, propionyloksymetyl, 2-acetoksyetyl og 3-acetoksypropyl;

for (1-6C)alkoksy(1-6C)alkylS(O)_q : 2-metoksyetyl sulfonyl, 2-metoksyetyl sulfinyl og 2-metoksyetyltio;

for amino(1-6C)alkylS(O)_q : 2-aminoetyl sulfonyl, 2-aminoetyl sulfinyl og 2-aminoetyltio;

for N-(1-6C)alkylamino(1-6C)alkylS(O)_q: 2-(metyl amino)etyl sulfonyl, 2-(etyl amino)etyl sulfinyl og 2-(metyl amino)etyltio; og

for N,N-di[(1-6C)alkyl]amino(1-6C)alkylS(O)_q: 2-(dimetyl amino)etyl sulfonyl, 3-(dimethyl amino)propyl sulfonyl, 2-(di-etyl amino)etyl sulfinyl og 2-(N-metyl-N-etyl amino)etyltio.

Når i denne beskrivelsen referanse er gjort til en (1-4C)alkylgruppe skal det forstås at slike grupper refererer til alkylgrupper inneholdende opptil 4 karbonatomer. En fagmann vil forstå at representative eksempler på slike grupper er de listet opp ovenfor under (1-6C)alkyl som inneholder opptil 4 karbonatomer, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl og

tert-butyl. Tilsvarende angir referanse til en (1-3C)alkylgruppe, alkylgrupper inneholdende opptil 3 karbonatomer så som metyl, etyl, propyl og isopropyl. En lignende konvensjon gjelder for de andre grupper listet opp ovenfor så som (1-4C)alkoksy, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl og (2-4C)alkanoyl.

- 5 I forbindelsen med formel I er hydrogenatomer til stede i 2-, 5- og 8-stillinger i kinazolin-ringene.

Et egnet farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel I er for eksempel et syreaddisjonssalt av en forbindelse med formel I, for eksempel et syreaddisjonssalt med en uorganisk eller organisk syre så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre,

- 10 trifluoreddiksyre, sitronsyre eller maleinsyre; eller for eksempel et salt av en forbindelse med formel I som er tilstrekkelig sur, for eksempel et alkali- eller jordalkalimetallsalt så som et kalsium- eller magnesium-salt eller et ammonium-salt eller et salt med en organisk base så som metylamin, dimetylammin, trimetylammin, piperidin, morfolin eller tris-(2-hydroksyetyl)amin.

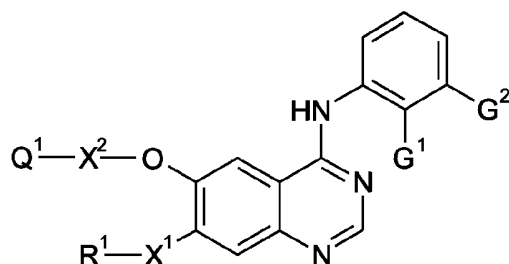
- 15 Spesielle forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter for eksempel kinazolinderivater med Formel I eller farmasøytisk akseptable salter derav, hvor, hvis ikke annet er angitt, hver av m , R^1 , R^2 , R^3 , Q^1 , Q^2 , X^1 , X^2 , m , G^1 og G^2 har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor eller i avsnittene (a) til (qqq) nedenfor:-

- Foretrukket er kinazolinderivater med Formel I ifølge hvor X^2 er en direkte binding
20 eller CH_2 .

Ytterligere foretrukket er kinazolinderivat med Formel I, hvor G^1 er fluor og G^2 er klor.

Også ytterligere foretrukket er kinazolinderivat med Formel I, hvor R^1-X^1 er (1-4C)alkoksy.

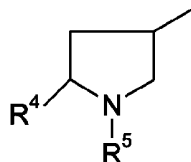
- 25 Foretrukket er kinazolinderivat med formel I:



hvor:

R^1-X^1 er (1-4C)alkoksy;

Q^1-X^2 er en gruppe med formel A:



5

A

hvor:

R^4 er N,N-dimetylkarbamoyl eller morfolinokarbonyl;

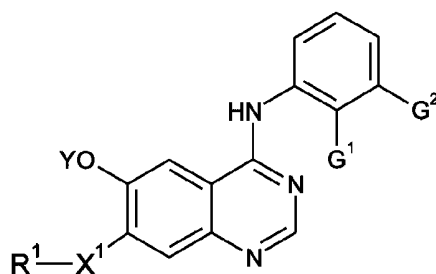
R^5 er hydrogen eller metyl;

G^1 er fluor; og

10 G^2 er klor;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Foretrukket er også forbindelse med formel B eller et salt derav:



B

15 hvor Y er hydrogen eller en utskiftbar gruppe; og

R^1 , X^1 , G^1 og G^2 er som definert over.

En foretrukket forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er for eksempel et kinazolinderivat med Formel I valgt fra:

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]oksy]-7-metoksykinazolin; og

20 6-[[1-(karbamoylmetyl)piperidin-4-yl]oksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin;
eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

En annen foretrukket forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er for eksempel et kinazolinderivat med Formel I valgt fra:

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)oksy]kinazolin;

25 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)oksy]kinazolin;

- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)metoksy]kinazolin;
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]kinazolin;
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoksy]kinazolin;
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[2-(1-metylpiperidin-4-yl)etoksy]kinazolin;
 5 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[1-(2-metoksyetyl)piperidin-4-yl]oksy}kinazolin;
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[1-(2-metoksyetyl)piperidin-4-yl]metoksy}kinazolin;
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]metoksy}-7-metoksykinazolin;
 6-{[1-(karbamoylmetyl)piperidin-4-yl]metoksy}-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin;
 10 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{[1-(cyanometyl)piperidin-4-yl]oksy}-7-metoksykinazolin;
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{[1-(cyanometyl)piperidin-4-yl]metoksy}-7-metoksykinazolin; og
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(1-cyanopiperidin-4-yl)metoksy]-7-metoksykinazolin;
 eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

En annen foretrukket forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er for eksempel et

- 15 kinazolinderivat med Formel I valgt fra:
 6-(1-acetylpiperidin-4-yloksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin;
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-(*N,N*-dimetylaminoacetyl)piperidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin;
 6-[1-(*N,N*-dimetylsulfamoyl)piperidin-4-yloksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin;
 20 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(morfolinoacetyl)piperidin-4-yloksy]kinazolin;
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-4-yloksy]kinazolin;
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{1-[3-(dimetylamino)propylsulfonyl]piperidin-4-yloksy}-7-metoksykinazolin;
 25 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yl]oksy}-7-metoksykinazolin;
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*R*)-1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin;
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*S*)-1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin;
 6-(1-acetylpiperidin-3-yloksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin;
 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2*S*,4*S*)-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin;
 30 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2*S*,4*S*)-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)-1-metylpyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin;

- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-6-[1-(*N,N*-dimetylaminoacetyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin;
- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-6-[(3*R*)-1-(*N,N*-dimetylaminoacetyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin;
- 5 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-6-[(3*S*)-1-(*N,N*-dimetylaminoacetyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin;
- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-6-[1-(*hydroksy*acetyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin;
- 6-[1-(*acetoksy*acetyl)piperidin-3-yloksy]-4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksykinazolin;
- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-6-[(3*R*)-1-(metylsulfonyl)pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin;
- 10 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-6-[(3*S*)-1-(metylsulfonyl)pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin;
- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksy-6-{[(2*S*)-1-metylsulfonylpyrrolidin-2-yl]metoksy} kinazolin;
- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksy-6-{[(2*R*)-1-metylsulfonylpyrrolidin-2-yl]metoksy} kinazolin;
- 15 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksy-6-{[1-(metylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]metoksy} kinazolin;
- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-6-[(3*R*)-1-metylpyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin;
- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-6-[(3*S*)-1-metylpyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin;
- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksy-6-{[(2*S*)-1-metylpyrrolidin-2-yl]metoksy} kinazolin;
- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksy-6-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)metoksy]kinazolin;
- 20 6-[(3*R*)-1-acetylpyrrolidin-3-yloksy]-4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksykinazolin;
- 6-{[(2*S*)-1-acetylpyrrolidin-2-yl]metoksy}-4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksykinazolin;
- 6-{[(2*R*)-1-acetylpyrrolidin-2-yl]metoksy}-4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksykinazolin;
- 6-[(1-acetylpyrrolidin-3-yl)metoksy]-4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksykinazolin;
- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksy-6-[(3*S*)-1-(*N,N*-dimetylsulfamoyl)pyrrolidin-3-yloksy]kinazolin;
- 25 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksy-6-{[(2*S*)-1-(*morfolino*acetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy} kinazolin;
- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksy-6-{[(2*S*)-1-(*hydroksy*acetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy} kinazolin;
- 30 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin;
- 4-(3-*klor*-2-*fluor*anilino)-6-[(2*S*,4*R*)-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)-1-metylpyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin;

- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2R,4R)-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)-1-metylpyrrolidin-2-yloksy]-7-metoksykinazolin;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-1-(*N*-metylaminoacetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy} kinazolin;
- 5 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-1-(*N,N*-dimetylaminoacetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy} kinazolin;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy} kinazolin;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2RS,4R)-1-metyl-2-(morfolinokarbonyl)-pyrrolidin-10 4-yloksy]kinazolin;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(3S)-piperidin-3-yloksy]kinazolin;
- 6-[(3S)-1-acetylpiperidin-3-yloksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(3S)-1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{(3S)-1-[(dimetylamino)acetyl]piperidin-3-yloksy}-7-15 metoksykinazolin; 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(3S)-1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{[(2S)-1-(3,4-metylendioksyppyrrolidin-1-ylacetyl)pyrrolidin-2-20 yl]metoksy}-7-metoksykinazolin;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-1-(1-metylpiperazin-4-ylacetyl) pyrrolidin-2-yl]metoksy} kinazolin;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-1-(1-metylpiperazin-4-ylacetyl) pyrrolidin-2-yl]metoksy} kinazolin;
- 25 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3R)-1-(hydroksyacetyl)pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin,;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-1-(2-hydroksyisobutyryl) pyrrolidin-2-yl]metoksy} kinazolin;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{1-[(2S)-1-metylpyrrolidin-2-ylkarbonyl]piperidin-3-yloksy} kinazolin;
- 30 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(*N,N*-dimetylkarbamoylmetyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin;
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(3,3-difluorpyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin;

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{1-[[[(3R)-3-hydroksypyrrolidin-1-yl]acetyl]piperidin-3-yloksy}kinazolin;

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{1-[4-metyl-3-okso-piperazin-1-yl]acetyl]piperidin-3-yloksy}kinazolin;

5 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{1-[(4-acetyl)piperazin-1-yl]acetyl]piperidin-3-yloksy}kinazolin; og

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2R)-1-metylpyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 Syntese av kinazolinderivater med Formel I

Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av et kinazolinderivat med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Det vil forstås at under visse av de følgende prosesser kan visse substituentere kreve beskyttelse for å forhindre uønsket reaksjon. Fagfolk vil forstå når slik beskyttelse er

15 nødvendig og hvorledes slike beskyttelsesgrupper kan tilsettes og senere fjernes.

For eksempler på beskyttelsesgrupper, se én av de mange generelle tekster om emnet, for eksempel 'Protective Groups in Organic Synthesis' av Theodora Greene (publisher: John Wiley & Sons). Beskyttelsesgrupper kan fjernes ved hvilken som helst hensiktsmessig metode som beskrevet i litteraturen eller kjent for en kjemiker som passer for fjerning av den aktuelle

20 beskyttelsesgruppen, idet slike metoder blir valgt for å bevirke fjerning av

beskyttelsesgruppen med minimum forstyrrelse av grupper andre steder i molekylet.

Således, hvis reaktanter omfatter for eksempel grupper så som amino, karboksy eller hydroksy, kan det være ønskelig å beskytte gruppen i noen av reaksjonene nevnt her.

En egnet beskyttelsesgruppe for en amino- eller alkylaminogruppe er for eksempel en
25 acylgruppe, for eksempel en alkanoylgruppe så som acetyl, en alkoksykarbonylgruppe, for eksempel en metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl- eller *t*-butoksykarbonyl-gruppe, en arylmetoksykarbonylgruppe, for eksempel benzyloksykarbonyl eller en aroylgruppe, for eksempel benzoyl. Avbeskyttelsesbetingelsene for beskyttelsesgruppene ovenfor varierer nødvendigvis med valg av beskyttelsesgruppe. Således kan for eksempel en acylgruppe så som
30 en alkanoyl- eller alkoksykarbonylgruppe eller en aroylgruppe fjernes ved for eksempel hydrolyse med en egnet base så som et alkalimetallhydroksyd, for eksempel litium- eller natriumhydroksyd. Alternativt kan en acylgruppe så som en *t*-butoksykarbonylgruppe fjernes, for eksempel ved behandling med en egnet syre så som saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre

eller trifluoreddiksyre og en arylmetoksykarbonylgruppe så som en benzyloksykarbonylgruppe kan fjernes ved for eksempel hydrogenering over en katalysator så som palladium-på-karbon eller ved behandling med en Lewis-syre for eksempel bortris(trifluoracetat). En egnet alternativ beskyttelsesgruppe for en primær aminogruppe er for eksempel en ftaloylgruppe
 5 som kan fjernes ved behandling med et alkylamin, for eksempel dimetylaminopropylamin eller med hydrazin.

En egnet beskyttelsesgruppe for en hydroksygruppe er for eksempel en acylgruppe, for eksempel en alkanoylgruppe så som acetyl, en aroylgruppe, for eksempel benzoyl eller en arylmetylgruppe, for eksempel benzyl. Avbeskyttelsesbetingelsene for beskyttelsesgruppene
 10 ovenfor vil nødvendigvis variere med valg av beskyttelsesgruppe. Således kan for eksempel en acylgruppe så som en alkanoyl- eller en aroyl-gruppe fjernes, for eksempel ved hydrolyse med en egnet base så som et alkalimetallhydroksyd, for eksempel litium, natriumhydroksyd eller ammoniakk. Alternativt kan en arylmetylgruppe så som en benzygruppe fjernes, for eksempel ved hydrogenering over en katalysator så som palladium-på-karbon.

15 En egnet beskyttelsesgruppe for en karboksygruppe er for eksempel en esterdannende gruppe, for eksempel en metyl- eller en etylgruppe som kan fjernes, for eksempel ved hydrolyse med en base så som natriumhydroksyd eller for eksempel en *t*-butylgruppe som kan fjernes, for eksempel ved behandling med en syre, for eksempel en organisk syre så som trifluoreddiksyre eller for eksempel en benzygruppe som kan fjernes, for eksempel ved
 20 hydrogenering over en katalysator så som palladium-på-karbon.

Harpikser kan også anvendes som en beskyttelsesgruppe.

Beskyttelsesgruppene kan fjernes på hvilket som helst hensiktsmessig stadium i syntesen ved anvendelse av konvensjonelle teknikker velkjent innen det kjemiske området.

Et kinazolinderivat med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan
 25 fremstilles ved hvilken som helst prosess kjent å være anvendbar for fremstilling av kjemisk beslektede forbindelser. Slike prosesser, når anvendt for å fremstille et kinazolinderivat med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, er gitt som et ytterligere trekk ifølge foreliggende oppfinnelse og er illustrert ved de følgende representative eksempler.

Nødvendige utgangsmaterialer kan oppnås ved standard prosedyrer innen organisk kjemi (se
 30 for eksempel Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March). Fremstilling av slike utgangsmaterialer er beskrevet i de ledsagende ikke-begrensede Eksempler.

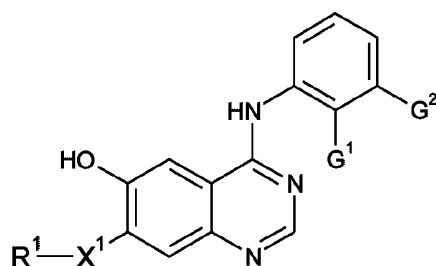
Alternativt kan nødvendige utgangsmaterialer oppnås ved analoge prosedyrer med de illustrert som er kjent for fagfolk innen organisk kjemi. Informasjon om fremstilling av nødvendige

utgangsmaterialer eller beslektede forbindelser (som kan være tilpasset for å danne nødvendige utgangsmaterialer) kan også finnes i de følgende patent og søknad publikasjoner: WO94/27965, WO 95/03283, WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994, WO01/66099, US 5,252,586, EP 520 722, EP 5 566 226, EP 602 851 og EP 635 507.

Foreliggende oppfinnelse omfatter også at kinazolinderivater med Formel I eller farmasøytisk akseptable salter derav kan fremstilles ved en fremgangsmåte (a) til (h) som følger (hvor variablene er som definert ovenfor hvis ikke annet er angitt i kravene) :

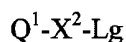
Prosess (a) Ved omsetning av en forbindelse med formel II:

10



Formel II

hvor R¹, X¹, G¹ og G² har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor bortsett fra at
15 hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig,
med en forbindelse med formel III:



Formel III

hvor Q¹, X² har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor bortsett fra at hvilken som
20 helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og Lg er en utskiftbar gruppe, hvor
reaksjonen hensiktsmessig blir utført i nærvær av en egnet base,

og hvorefter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved konvensjonelle metoder.

En hensiktsmessig utskiftbar gruppe Lg er for eksempel halogen, en alkansulfonyloksy-
25 eller ariylsulfonyloksygruppe, for eksempel klor, brom, en metansulfonyloksy-, 4-
nitrobenzensulfonyloksy- eller toluen-4-sulfonyloksygruppe (hensiktsmessig en
metansulfonyloksy-, 4-nitrobenzensulfonyloksy- eller toluen-4-sulfonyloksygruppe).

Reaksjonen blir fordelaktig utført i nærvær av base. En egnet base er for eksempel en organisk aminbase så som for eksempel pyridin, 2,6-lutidin, kollidin, 4-dimetylamino-pyridin, trietylamin, N-metylmorfolin eller diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en eller for eksempel et alkalimetall- eller jordalkalimetallkarbonat eller -hydroksyd, for eksempel natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, kalsiumkarbonat, natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd. Alternativt er en slik base for eksempel et alkalimetallhydrid, for eksempel natriumhydrid, et alkalimetall- eller jordalkalimetall-amid, for eksempel natriumamid eller natrium-bis(trimetylsilyl)amid eller et tilstrekkelig basisk alkalimetallhalogenid, for eksempel cesium-fluorid eller natriumjodid. Reaksjonen blir hensiktsmessig utført i nærvær av et inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel, for eksempel en alkanol eller ester så som metanol, etanol, 2-propanol eller etylacetat, et halogenert løsningsmiddel så som metylenklorid, triklorometan eller karbontetraklorid, en eter så som tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan, et aromatisk hydrokarbon-løsningsmiddel så som toluen eller (hensiktsmessig) et dipolart, aprotisk løsningsmiddel så som N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidin-2-on eller dimetylsulfoksyd. Reaksjonen blir hensiktsmessig utført ved en temperatur i området, for eksempel 10 til 150°C (eller kokepunktet til løsningsmidlet), hensiktsmessig i området 20 til 90°C.

Når X^2 er en direkte binding er en spesielt egnet base cesium-fluorid. Denne reaksjonen blir hensiktsmessig utført i et inert dipolart aprotisk løsningsmiddel så som N,N-dimetylacetamid eller N,N-dimetylformamid. Reaksjonen blir hensiktsmessig utført ved en temperatur på fra 25 til 85°C.

Prosess (b) Ved modifikasjon av en substituent i eller innføring av en substituent i et annet kinazolinderivat med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som ovenfor definert bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig, og hvorefter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved konvensjonelle metoder.

Metoder for omdannelse av substituenten til andre substituenten er kjent på området. For eksempel kan en alkyltiogruppe oksyderes til en alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylgruppe, en cyanogruppe reduseres til en aminogruppe, en nitrogruppe reduseres til en aminogruppe, en hydroksygruppe alkyleres til en metoksygruppe, en karbonylgruppe omdannes til en tiokarbonylgruppe (f.eks. ved anvendelse av Lawesson's reagens), en bromgruppe omdannes til en alkyltiogruppe, en aminogruppe kan acyleres, hvilket gir en alkanoylaminogruppe (for eksempel ved omsetning med et egnet syreklorid eller syreanhydrid) eller en

alkanoyloksygruppe kan hydrolyseres til en hydroksygruppe (for eksempel kan en acetyloksyacetylgruppe omdannes til en hydroksyacetylgruppe) Hensiktsmessig kan én R^1 -gruppe omdannes til en annen R^1 -gruppe som et endelig trinn ved fremstilling av en forbindelse med formel I. Det er også mulig å innføre en substituent på gruppen Q^1 som et

5 endelig trinn ved fremstilling av en forbindelse med formel I. Når for eksempel forbindelsen med formel I inneholder primær eller sekundær aminogruppe, for eksempel en NH-gruppe i ringen Q^1 , kan en substituent tilsettes til nitrogenatomet i den primære eller sekundære aminogruppe ved omsetning av forbindelsen med formel I inneholdende en primær eller sekundær aminogruppe med en forbindelse med formelen R-Lg, hvor Lg er en utskiftbar

10 gruppe (for eksempel halogen så som klor eller brom) og R er den ønskede substituent (for eksempel (1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, cyano, cyano(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulfonyl, karbamoyl, N-(1-6C)alkylkarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]karbamoyl, karbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylkarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]karbamoyl(1-6C)alkyl sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl eller en gruppe Q^2-X^3 -, hvor Q^2-X^3 -

15 er som ovenfor definert, hvilke grupper eventuelt kan være substituert som ovenfor definert). Reaksjonene beskrevet ovenfor blir hensiktsmessig utført i nærvær av en egnet base (så som de beskrevet ovenfor i prosess (a), for eksempel kaliumkarbonat, natriumjodid eller diisopropyletylamin) og hensiktsmessig i nærvær av et inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel (for eksempel de inerte løsningsmidler og fortynningsmidler beskrevet i

20 prosess (a) så som N,N-dimetylacetamid, metanol, etanol eller metylenklorid). Hensiktsmessig, når Q^1 bærer for eksempel en (2-6C)alkanoyl eller (1-6C)alkylsulfonylgruppe, som er substituert med en gruppe NR^aR^b , som ovenfor definert, kan NR^aR^b -gruppen innføres ved omsetning av en forbindelse med formel I hvor Q^1 bærer en gruppe med formelen Lg-(2-6C)alkanoyl eller Lg-(1-6C)alkylsulfonyl, hvor Lg er en egnet

25 utskiftbar gruppe så som klor, med en forbindelse med formel NHR^aR^b ; hvor reaksjonen blir hensiktsmessig utført i nærvær av en egnet base og eventuelt i et egnet inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel. For eksempel kan en pyrrolidin-1-ylacetylgruppe på Q^1 fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I hvor Q^1 er substituert med en kloracetylgruppe med pyrrolidin, og analoge prosedyrer kan anvendes for å fremstille substituent på Q^1 så

30 som morfolinoacetyl, N-metylaminoacetyl, N,N-dimetylaminoacetyl. Tilsvarende kan for eksempel en 3-(N,N-dimetylamino)propylsulfonyl-substituent på Q^1 fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I hvor Q^1 bærer en 3-klorpropylsulfonyl-substituent med dimetylamin. Ytterligere eksempler på modifikasjon eller omdannelse av substituent til

andre substituent er velkjent for fagfolk på området og ytterligere metoder er omfattet i de ledsagende ikke-begrensede Eksempler.

Prosess (c) Ved fjerning av en beskyttelsesgruppe fra et kinazolinderivat med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 5 Egnede metoder for fjerning av beskyttelsesgrupper er velkjente og er beskrevet her. For eksempel for fremstilling av de forbindelser med formel I hvor Q^1 eller R^1 inneholder en primær eller sekundær aminogruppe, spaltning av den tilsvarende forbindelse med formel I hvor Q^1 eller R^1 inneholder en beskyttet primær eller sekundær aminogruppe.

- Egnede beskyttelsesgrupper for en aminogruppe er for eksempel hvilken som helst av
10 beskyttelsesgruppene beskrevet ovenfor for en aminogruppe. Egnede metoder for spaltning av slike amino-beskyttelsesgrupper er også beskrevet ovenfor. Spesielt er en egnet beskyttelsesgruppe en lavere alkoksykarbonylgruppe så som en tert-butoksykarbonylgruppe som kan spaltes under konvensjonelle reaksjonsbetingelser så som under syre-katalysert hydrolyse for eksempel i nærvær av trifluoreddiksyre.
- 15 **Prosess (d)** Ved omsetning av en forbindelse med formel II som ovenfor definert med en forbindelse med formel III som definert ovenfor, bortsett fra at Lg er OH under Mitsunobu-betingelser og hvorefter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved konvensjonelle metoder.

- Egnede Mitsunobu-betingelser omfatter for eksempel reaksjon i nærvær av et egnet
20 tertiært fosfin og et di-alkylazodikarboksylat i et organisk løsningsmiddel så som THF eller hensiktsmessig diklormetan og i temperatur-området 0°C - 60°C , men hensiktsmessig ved omgivelsestemperatur. Et egnet tertiært fosfin omfatter for eksempel tri-n-butylfosfin eller hensiktsmessig tri-fenylfosfin. Et egnet di-alkylazodikarboksylat omfatter for eksempel dietyl-azodikarboksylat (DEAD) eller hensiktsmessig di-tert-butyl-azodikarboksylat. Detaljer
25 om Mitsunobu-reaksjoner er omfattet i Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol,42, 335-656 og Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol,28, 127-164.

- Prosess (e)** For fremstilling av de forbindelser med formel I hvor R^1-X^1 er en
30 hydroksygruppe ved spaltningen av et kinazolinderivat med Formel I hvor R^1-X^1 er en (1-6C)alkoksygruppe.

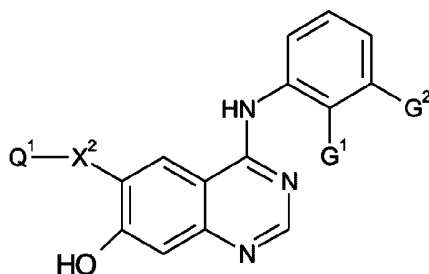
Spaltningsreaksjonen kan hensiktsmessig utføres ved hvilken som helst av de mange

prosedyrer kjent for en slik omdannelse. Spaltningsreaksjon av en forbindelse med formel I hvor R^1 er en (1-6C)alkoksygruppe kan for eksempel utføres ved behandling av kinazolin-derivatet med et alkalimetall-(1-6C)alkylsulfid så som natriumetantiolat eller, for eksempel ved behandling med et alkalimetall-diarylfosfid så som litium-difenylfosfid. Alternativt kan

5 spaltningsreaksjonen hensiktsmessig utføres, for eksempel ved behandling av kinazolin-derivatet med et bor- eller aluminium-trihalogenid så som borttribromid eller ved omsetning med en organisk eller uorganisk syre, for eksempel trifluoreddiksyre. Slike reaksjoner blir hensiktsmessig utført i nærvær av et egnet inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel som definert ovenfor. En foretrukket spaltningsreaksjon er behandling av et kinazolinderivat med

10 Formel I med pyridin-hydroklorid. Spaltningsreaksjonene blir hensiktsmessig utført ved en temperatur i området, for eksempel fra 10 til 150°C, for eksempel fra 25 til 80°C.

Prosess (f) For fremstilling av de forbindelser med formel I hvor X^1 er O, ved omsetning av en forbindelse med formel IV (en forbindelse med formel I hvor R^1-X^1 er OH):



Formel IV

hvor Q^1 , X^2 , G^1 og G^2 har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig, med en forbindelse med formelen R^1-Lg , hvor R^1 har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor, bortsett fra

20 at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og Lg er en utskiftbar gruppe, hvor reaksjonen hensiktsmessig blir utført i nærvær av en egnet base;

og hvorefter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved konvensjonelle metoder.

Egnede utskiftbare grupper, Lg , er som ovenfor definert for prosess a, for eksempel klor eller

25 brom. Reaksjonen blir hensiktsmessig utført i nærvær av en egnet base. Egnede løsningsmidler, fortynningsmidler og baser omfatter for eksempel de beskrevet ovenfor i forbindelse med prosess (a).

Prosess (g)

For fremstilling av de forbindelser med formel I hvor Q^1 eller R^1 inneholder en (1-6C)alkoksy- eller substituert (1-6C)alkoksy-gruppe eller en (1-6C)alkylamino- eller substituert (1-6C)alkylaminogruppe, alkylering, hensiktsmessig i nærvær av en egnet base som definert ovenfor for prosess a, av et kinazolinderivat med Formel I hvor Q^1 eller R^1 inneholder en

5 hydroksygruppe eller en primær eller sekundær aminogruppe ettersom det passer.

Et egnet alkyleringsmiddel er for eksempel hvilket som helst middel kjent på området for alkylering av hydroksy til alkoksy eller substituert alkoksy eller for alkylering av amino til alkylamino eller substituert alkylamino, for eksempel et alkyl- eller substituert alkyl-halogenid, for eksempel et (1-6C)alkylklorid, -bromid eller -jodid eller et substituert (1-6C)alkylklorid, -bromid eller -jodid, hensiktsmessig i nærvær av en egnet base som definert

10 ovenfor, i et egnet inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel som definert ovenfor og ved en temperatur i området for eksempel 10 til 140°C, hensiktsmessig ved eller nær omgivelsestemperatur. En analog prosedyre kan anvendes for å innføre eventuelt substituert (2-6C)alkanoyloksy-, (2-6C)alkanoylamino- og (1-6C)alkansulfonylamino-grupper i Q^1 eller

15 R^1 .

Hensiktsmessig, for fremstilling av de forbindelser med formel I hvor Q^1 eller R^1 inneholder en (1-6C)alkylamino- eller substituert (1-6C)alkylamino-gruppe, kan en reduktiv amineringsreaksjon anvendes ved anvendelse av formaldehyd eller et (2-6C)alkanolaldehyd (for eksempel acetaldehyd eller propionaldehyd). For eksempel for fremstilling av de

20 forbindelser med formel I hvor Q^1 eller R^1 inneholder en N-metylgruppe, kan den tilsvarende forbindelse inneholdende en N-H-gruppe omsettes med formaldehyd i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel. Et egnet reduksjonsmiddel er for eksempel et hydrid-reduksjonsmiddel, for eksempel maursyre, et alkalimetall-aluminiumhydrid så som litium-aluminiumhydrid, eller, hensiktsmessig, et alkalimetall-borhydrid så som natrium-borhydrid,

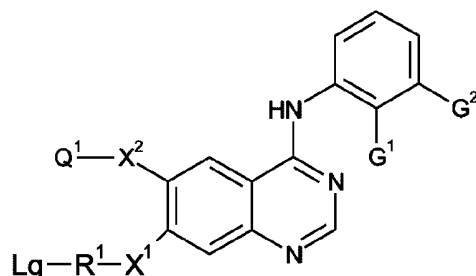
25 natriumcyanoborhydrid, natrium-trietylborhydrid, natrium-trimetoksyborhydrid og natrium-triacetoksyborhydrid. Reaksjonen blir hensiktsmessig utført i et egnet inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel, for eksempel tetrahydrofuran og dietyleter for de kraftigere reduksjonsmidler så som litium-aluminiumhydrid og, for eksempel metylenklorid eller et protisk løsningsmiddel så som metanol og etanol for de mindre kraftige reduksjonsmidler så

30 som natrium-triacetoksyborhydrid og natriumcyanoborhydrid. Når reduksjonsmidlet er maursyre blir reaksjonen hensiktsmessig utført ved anvendelse av en vandig løsning av maursyre. Reaksjonen blir utført ved en temperatur i området for eksempel 10 til 100°C, så

som 70 til 90°C eller, hensiktsmessig, ved eller nær omgivelsestemperatur. Hensiktsmessig, når reduksjonsmidlet er maursyre, kan beskyttelsesgrupper så som tert-butoksykarbonyl på NH-gruppen som skal alkyleres (for eksempel til stede fra syntesen av utgangsmaterialet) fjernes in situ under reaksjonen.

5 Prosess (h)

For fremstilling av de forbindelser med formel I hvor R^1 er substituert med en gruppe T, hvor T er valgt fra (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkyltio, (1-6C)alkylsulfanyl og (1-6C)alkylsulfonyl, omsetning av en forbindelse med formel V:



formel V

hvor Q^1 , X^1 , X^2 , R^1 , G^1 og G^2 har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og Lg er en utskiftbar gruppe (for eksempel klor eller brom) med en forbindelse med formelen TH, hvor T er som definert ovenfor bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis

15 nødvendig;

og hvoretter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved konvensjonelle metoder.

Reaksjonen blir hensiktsmessig utført i nærvær av en egnet base. Reaksjonen kan hensiktsmessig utføres i et egnet inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel. Egnede baser, løsningsmidler og fortynningsmidler er for eksempel de beskrevet under prosess (a).

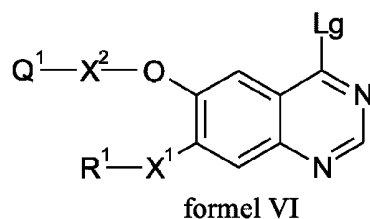
Reaksjonen blir hensiktsmessig utført ved en temperatur på for eksempel fra 10 til 150°C, for eksempel 30 til 60°C.

Det vil forstås at visse av de forskjellige ring-substituenten i forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan innføres ved standard aromatiske substitusjonsreaksjoner eller dannes ved konvensjonelle modifikasjoner av funksjonell gruppe enten før eller umiddelbart etter prosessene nevnt ovenfor og er som sådanne omfattet ved fremgangsmåte-aspektet av foreliggende oppfinnelse. Slike reaksjoner og modifikasjoner omfatter for eksempel innføring av en substituent ved hjelp av en aromatisk substitusjonsreaksjon, reduksjon av substituenten,

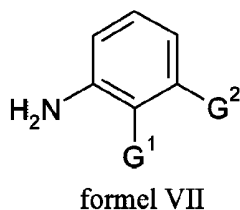
alkylering av substituenten og oksydasjon av substituenten. Reagensene og reaksjonsbetingelsene for slike prosedyrer er velkjente innen det kjemiske området. Spesielle eksempler på aromatiske substitusjonsreaksjoner omfatter innføring av en nitrogruppe ved anvendelse av konsentrert salpetersyre, innføring av en acylgruppe ved anvendelse av, for eksempel et acylhalogenid og Lewis-syre (så som aluminiumtriklorid) under Friedel Crafts-betingelser; innføring av en alkylgruppe ved anvendelse av et alkylhalogenid og Lewis-syre (så som aluminiumtriklorid) under Friedel Crafts-betingelser; og innføring av en halogen-

Prosess (i)

10 Ved omsetning av en forbindelse med formel VI:



hvor R¹, X¹, X², Q¹ har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og Lg er en utskiftbar gruppe som ovenfor definert, med et anilin med formel VII:



hvor G¹ and G² har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og hvor reaksjonen blir hensiktsmessig utført i nærvær av en egnet syre, og hvorefter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved konvensjonelle metoder.

Egnede utskiftbare grupper representert ved Lg er som ovenfor definert, spesielt halogen så som klor.

- Reaksjonen blir hensiktsmessig utført i nærvær av et egnet inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel, for eksempel en alkohol eller ester så som metanol, etanol, isopropanol eller etylacetat, et halogenert løsningsmiddel så som metylenklorid, kloroform eller karbontetraklorid, en eter så som tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan, et aromatisk
- 5 løsningsmiddel så som toluen eller et dipolart, aprotisk løsningsmiddel så som N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidin-2-on-acetonitril eller dimetylsulfoksyd. Reaksjonen blir hensiktsmessig utført ved en temperatur i området, for eksempel 10 til 250°C, hensiktsmessig i området 40 til 120°C eller et løsningsmiddel eller fortynningsmiddel blir anvendt ved tilbakeløpstemperaturen. Hensiktsmessig kan
- 10 forbindelsen med formel VI omsettes med en forbindelse med formel VII i nærvær av et protisk løsningsmiddel så som isopropanol, hensiktsmessig i nærvær av en syre, for eksempel hydrogenkloridgass i dietyleter eller dioksan eller saltsyre, for eksempel en 4M løsning av hydrogenklorid i dioksan, under betingelsene beskrevet ovenfor. Alternativt kan denne reaksjonen hensiktsmessig utføres i et aprotisk løsningsmiddel, så som dioksan eller et
- 15 dipolart, aprotisk løsningsmiddel så som N,N-dimetylacetamid eller acetonitril i nærvær av en syre, for eksempel hydrogenkloridgass i dietyleter eller dioksan eller saltsyre. Forbindelsen med formel VI, hvor Lg er halogen, kan omsettes med en forbindelse med formel VII i fravær av en syre. I denne reaksjonen resulterer fortregning av halogen utgående gruppe Lg i dannelse av syren HLg in situ og auto-katalyse av reaksjonen. Hensiktsmessig blir reaksjonen
- 20 utført i et egnet inert organisk løsningsmiddel, for eksempel isopropanol, dioksan eller N,N-dimetylacetamid. Egnede betingelser for denne reaksjonen er som beskrevet ovenfor.

Alternativt kan forbindelsen med formel VI omsettes med en forbindelse med formel VII i nærvær av en egnet base. Egnede baser for denne reaksjonen er som ovenfor definert under Prosess (a). Denne reaksjonen blir hensiktsmessig utført i et inert løsningsmiddel eller

25 fortynningsmiddel, for eksempel de nevnt ovenfor i forbindelse med denne prosessen (i);

Prosess (j)

- For fremstilling av de forbindelser med formel I hvor Q^1 bærer en substituert karbamoylgruppe (så som N,N-di-[(1-6C)alkyl]karbamoyl) eller en gruppe Q^2-X^3 , hvor Q^2 er
- 30 en nitrogen-inneholdende heterocyklylgruppe bundet til X^3 ved et ring-nitrogen og X^3 er CO; kobling av en forbindelse med formel I, som ovenfor definert, bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og hvor Q^1 bærer en karboksygruppe, med et primært eller sekundært amin eller en gruppe med formelen Q^2H , hvor Q^2H er en

heterocyklisk gruppe inneholdende en NH-gruppe; og hvorefter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved konvensjonelle metoder.

Koblingsreaksjonen blir hensiktsmessig utført i nærvær av et egnet koblingsmiddel, så som et karbodiimid (for eksempel 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimid) eller et
 5 egnet peptid-koblingsmiddel, for eksempel O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium-heksafluor-fosfat (HATU). Koblingsreaksjonen blir hensiktsmessig utført i et inert løsningsmiddel så som for eksempel et halogenert løsningsmiddel så som metylenklorid eller et dipolart, aprotisk løsningsmiddel så som N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, 1-metyl-2-pyrrolidinon. Hensiktsmessig blir koblingsreaksjonen utført i
 10 nærvær av en egnet base, så som et organisk amin, for eksempel di-isopropyletylamin eller 4-dimetylamino pyridin. Koblingsreaksjonen blir hensiktsmessig utført ved -25°C til 150°C, hensiktsmessig ved omgivelsestemperatur.

Fagfolk på området vil forstå at, for å oppnå forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse på en alternativ og i noen tilfeller, mer hensiktsmessig måte, de individuelle
 15 prosess trinn nevnt ovenfor kan utføres i forskjellig rekkefølge og/eller de individuelle reaksjoner kan utføres ved forskjellig stadier i den totale rute (dvs. kjemiske omdannelser kan utføres på forskjellige mellomprodukter til de assosiert med en spesiell reaksjon ovenfor).

Når et farmasøytisk akseptabelt salt av et kinazolinderivat med Formel I er nødvendig, for eksempel et syreaddisjonssalt, kan det oppnås ved, for eksempel omsetning av nevnte
 20 kinazolinderivat med en egnet syre ved anvendelse av en konvensjonell prosedyre. For å lette isolering av forbindelsen under fremstilling, kan forbindelsen fremstilles i form av et salt som ikke er et farmasøytisk akseptabelt salt. Det resulterende salt kan deretter modifiseres ved konvensjonelle metoder, for å gi et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen. Slike teknikker omfatter for eksempel ionebytter-teknikker eller gjenutfelling av forbindelsen i
 25 nærvær av et farmasøytisk akseptabelt medium. For eksempel gir gjenutfelling i nærvær av en egnet syre så som HCl, et saltsyre-addisjonssalt.

Som nevnt ovenfor kan noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse inneholde ett eller flere chirale sentere og kan derfor eksistere som stereoisomerer (for eksempel når Q¹ inneholder en pyrrolidin-3-ylgruppe). Stereoisomerer kan separeres ved
 30 anvendelse av konvensjonelle teknikker, f.eks. kromatografi eller fraksjonert krystallisasjon. Enantiomerene kan isoleres ved separering av et racemat for eksempel ved fraksjonert krystallisasjon, spaltning eller HPLC. Diastereomerene kan isoleres ved separering i kraft av

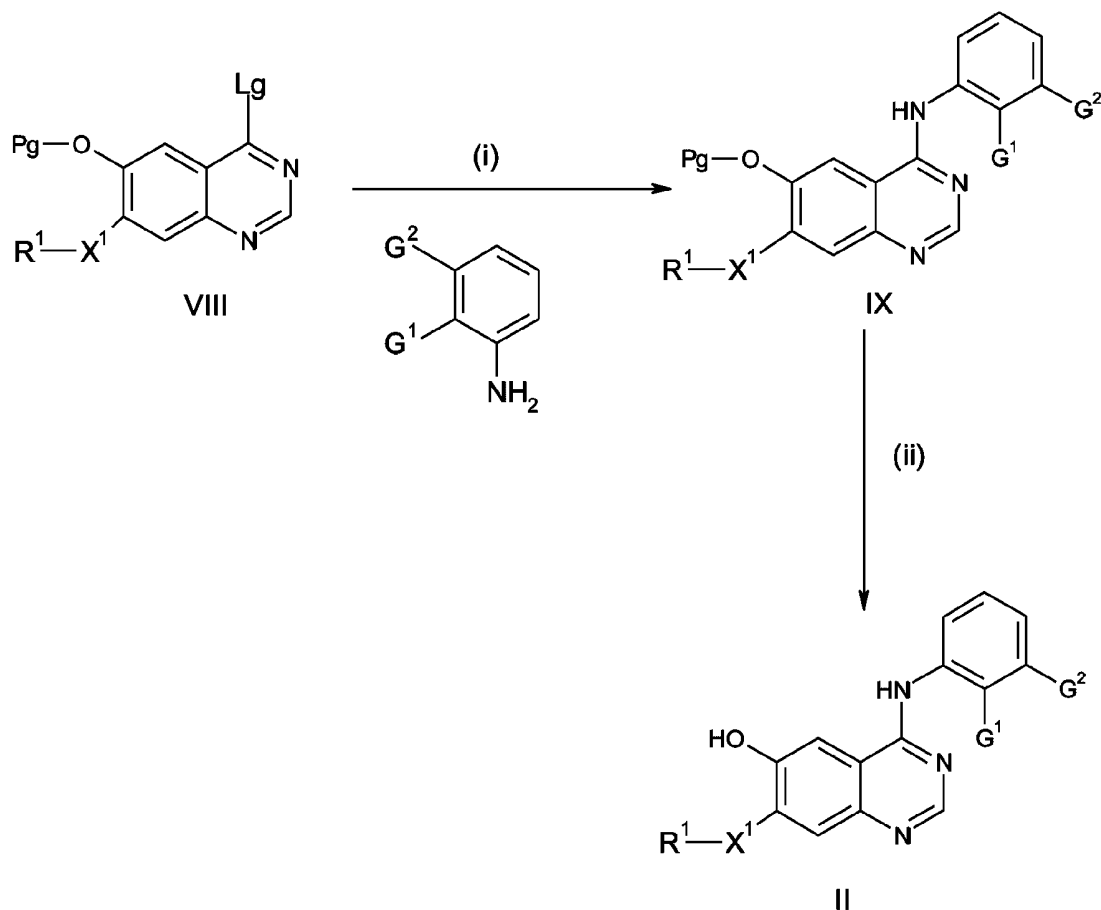
de forskjellige fysiske egenskaper til diastereoisomerene, for eksempel ved fraksjonert krystallisasjon, HPLC eller "flash" kromatografi. Alternativt kan spesielle stereoisomerer fremstilles ved chiral syntese fra chirale utgangsmaterialer under betingelser som ikke vil forårsake racemisering eller epimerisering eller ved derivatisering, med et chiralt reagens.

- 5 Eksempler på egnet chiral syntese og separering av isomerer er beskrevet i eksemplene. Når en spesifikk stereoisomer blir isolert blir den hensiktsmessig isolert hovedsakelig fri for andre stereoisomerer, for eksempel inneholdende mindre enn 20%, spesielt mindre enn 10% og mer spesielt mindre enn 5 vekt% av andre stereoisomerer.

- I avsnittet ovenfor angir uttrykket "inert løsningsmiddel" et løsningsmiddel som ikke
10 reagerer med utgangsmaterialer, reagenser, mellomprodukter eller produkter på en måte som negativt påvirker utbyttet av det ønskede produkt.

Fremstilling av utgangsmaterialer

- Forbindelser med formel II er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ved anvendelse av konvensjonelle teknikker eller prosesser analoge med de beskrevet i kjent
15 teknikk. Spesielt patenter og søknader listet opp ovenfor, så som WO96/15118, WO 01/66099 og EP 566 226. For eksempel kan forbindelsene med formel II fremstilles i henhold til Reaksjonsskjema 1:



Reaksjonsskjema 1

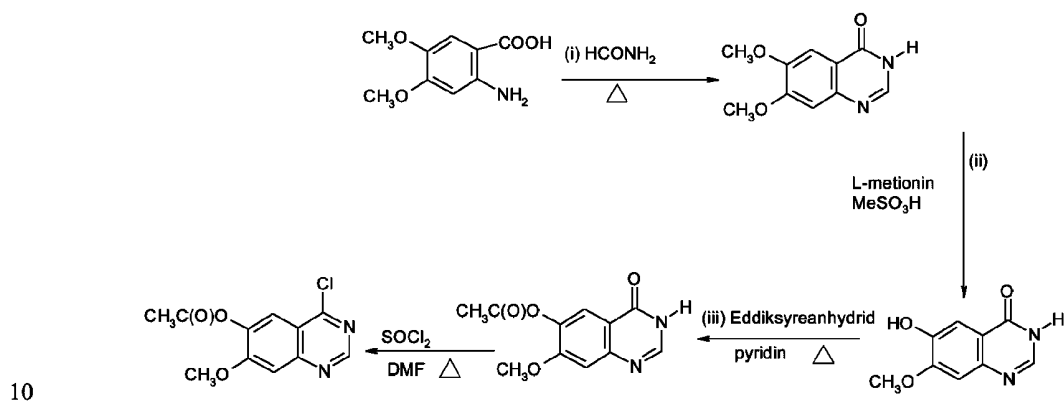
hvor R¹, X¹, Lg, G¹ og G² er som ovenfor definert og Pg er en hydrokso-beskyttelsesgruppe.

(i) Reaksjonen utføres hensiktsmessig i et inert protisk løsningsmiddel (så som en alkanol
5 for eksempel isopropanol), et aprotisk løsningsmiddel (så som dioksan) eller et dipolart, aprotisk løsningsmiddel (så som N,N-dimetylacetamid) i nærvær av en syre, for eksempel hydrogenkloridgass i dietyleter eller dioksan eller saltsyre, under betingelser analoge med de beskrevet ovenfor under prosess (i).

Alternativt kan reaksjonen utføres i et av de inerte løsningsmidler ovenfor,
10 hensiktsmessig i nærvær av en base, for eksempel kaliumkarbonat. Reaksjonen ovenfor blir hensiktsmessig utført ved en temperatur i området, for eksempel 0 til 150°C, hensiktsmessig ved eller nær tilbakeløpstemperaturen til reaksjonsløsningsmidlet.

(ii) Spaltning av Pg kan utføres under standard betingelser for slike reaksjoner. Når for
eksempel Pg er en alkanoylgruppe så som acetyl, kan den spaltes ved oppvarmning i nærvær
15 av en metanolisk ammoniakk-løsning.

Forbindelser med formel VIII er kjente eller kan fremstilles ved anvendelse av kjente prosesser for fremstilling av analoge forbindelser. Hvis ikke kommersielt tilgjengelige, kan forbindelser med formel (VIII) fremstilles ved prosedyrer som er valgt fra standard kjemiske teknikker, teknikker som er analoge med syntesen av kjente, strukturelt lignende forbindelser eller teknikker som er analoge med metodene beskrevet i eksemplene. For eksempel er standard kjemiske teknikker som beskrevet i Houben Weyl. Eksempelvis kan forbindelsen med formel VIII hvor R^1-X^1 er metoksy, Lg er klor og Pg er acetyl fremstilles ved anvendelse av fremgangsmåten illustrert i Reaksjonsskjema 2:



Reaksjonsskjema 2 kan generaliseres av fagfolk til også å gjelde forbindelser innen foreliggende spesifikasjon som ikke er spesifikt illustrert (for eksempel for å innføre en substituent forskjellig fra metoksy i 7-stilling i kinazolin-ringen).

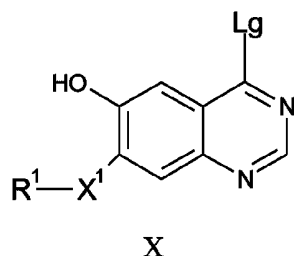
15 Forbindelser med formel III er kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles ved anvendelse av standard teknikker, for eksempel som illustrert i US 5,252,586 og WO 94/27965.

Forbindelser med formel IV kan fremstilles ved anvendelse av prosess (e) ovenfor, ved å starte med en forbindelse fremstilt, for eksempel ved anvendelse av Prosess (a).

20 Forbindelser med formel V kan fremstilles ved anvendelse av, for eksempel prosess (a) eller prosess (d) hvor gruppen representert ved R^1 er passende funksjonalisert med en egnet utskiftbar gruppe Lg så som klor eller brom.

Forbindelser med formel VI kan fremstilles ved anvendelse av konvensjonelle metoder velkjent på området. For eksempel blir hydroksy-beskyttelsesgruppen, Pg, i en forbindelse med formel VIII som ovenfor beskrevet i Reaksjonsskjema 1 fjernet, hvilket gir forbindelsen med formel X:

25



Beskyttelsesgruppen Pg kan fjernes fra forbindelsen med formel X ved anvendelse av
 5 konvensjonelle teknikker.

Forbindelsen med formel X kan deretter kobles med en forbindelse med formel III som
 ovenfor definert ved anvendelse av analoge betingelser til de beskrevet i Prosess (a) eller
 Prosess (d).

Visse nye mellomprodukter anvendt i prosessen ovenfor er gitt som et ytterligere trekk
 10 ifølge foreliggende oppfinnelse sammen med fremgangsmåten for deres fremstilling.

I henhold til et ytterligere trekk ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringes
 forbindelsene med formlene II og IX eller et salt derav, (omfattende farmasøytisk akseptable
 salter derav), som ovenfor definert. Spesielt forbindelser med formel II og IX hvor R¹-X¹ er
 hydrogen eller (1-4C)alkoksy. Mer spesielt forbindelser med formel II og IX hvor R¹-X¹ er
 15 hydrogen eller (1-4C)alkoksy og G¹ og G² er valgt fra fluor og klor.

Biologiske forsøk

De følgende forsøk kan anvendes for å måle virkningene av forbindelsene ifølge
 foreliggende oppfinnelse som inhibitorer av erb-tyrosinkinasene, som inhibitorer *in vitro* av
 20 proliferasjon av KB-celler (humane naso-faryngeale karsinom-celler) og som inhibitorer *in*
vivo på vekst i nakne mus av xenograft av LoVo tumorceller (kolorektalt adenokarsinom).

a) Proteintyrosinkinase fosforyleringsforsøk

Denne test måler evnen til en testforbindelse til å hemme fosforylering av et tyrosin-
 inneholdende polypeptid-substrat av EGFR tyrosinkinase-enzym.

25 Rekombinante intracellulære fragmenter av EGFR, erbB2 og erbB4 (henholdsvis
 aksesjonsnummere X00588, X03363 og L07868) ble klonet og uttrykt i baculovirus/Sf21
 system. Lysater ble fremstilt fra disse celler ved behandling med iskald lysebuffer (20mM N-
 2-hydroksyetyl piperazin-N'-2-etansulfonsyre (HEPES) pH7,5, 150mM NaCl, 10% glycerol,

1% Triton X-100, 1,5mM MgCl₂, 1mM etylenglykol-bis(β-aminoetyler) N',N',N',N'-tetraeddiksyre (EGTA), pluss proteaseinhibitorer og deretter utskilt ved sentrifugering.

Konstitutiv kinase-aktivitet til det rekombinante proteinet ble bestemt ved dets evne til å fosforylere et syntetisk peptid (laget av en random kopolymer av glutaminsyre, alanin og tyrosin i forholdet 6:3:1). Spesifikt ble Maxosorb™ 96-brønn immunoplater belagt med syntetisk peptid (0,2µg peptid i en 100µl fosfatbufret saltvann- (PBS) løsning og inkubert ved 4°C natten over). Plater ble vasket i PBS-T (fosfatbufret saltvann med 0,5% Tween 20) deretter i 50mM HEPES pH 7,4 ved romtemperatur for å fjerne eventuelt overskudd av ubundet syntetisk peptid. EGFR, ErbB2 eller ErbB4 tyrosinkinase-aktivitet ble bedømt ved inkubering i peptidbelagte plater i 20 minutter ved 22°C i 100mM HEPES pH 7,4, adenosin-trisfosfat (ATP) ved Km konsentrasjon for det respektive enzym, 10mM MnCl₂, 0,1mM Na₃VO₄, 0,2mM DL-ditiotreitol (DTT), 0,1% Triton X-100 med testforbindelse i DMSO (endelig konsentrasjon på 2,5%). Reaksjoner ble avsluttet ved fjerning av væskekomponenter i forsøket fulgt av vasking av platene med PBS-T.

Immobilisert fosfo-peptid-produkt fra reaksjonen ble detektert ved immunologiske metoder. Først ble plater inkubert i 90 minutter ved romtemperatur med anti-fosfotyrosin primære antistoffer som ble fremkalt i mus (4 G10 fra Upstate Biotechnology). Etter omfattende vasking ble plater behandlet med Pepperrot Peroksydase (HRP) konjugert sau anti-mus sekundært antistoff (NXA931 fra Amersham) i 60 minutter ved romtemperatur. Etter ytterligere vasking ble HRP-aktivitet i hver brønn av platen målt kolorimetrisk ved anvendelse av 22'-azino-di-[3-etylbenziazolin-sulfonat (6)] diammoniumsalt krystaller (ABTS™ fra Roche) som et substrat.

Kvantifisering av fargeutvikling og således enzymaktivitet ble oppnådd ved måling av absorpsjon ved 405nm på en Molecular Devices ThermoMax mikroplateleser. Kinase-hemming for en gitt forbindelse ble uttrykt som en IC₅₀-verdi. Denne ble bestemt ved beregning av konsentrasjonen av forbindelse som var nødvendig for å gi 50% hemning av fosforylering i dette forsøket. Området av fosforylering ble beregnet fra positive (konstituent pluss ATP) og negative (konstituent minus ATP) kontroll-verdier.

b) EGFR-drevet KB-celleproliferasjonsforsøk

Dette forsøket måler evnen til en testforbindelse til å hemme proliferasjon av KB-celler (humant naso-faryngealt karsinom oppnådd fra the American Type Culture Collection (ATCC)).

- 5 KB-celler (humant naso-faryngealt karsinom oppnådd fra ATCC ble dyrket i Dulbecco's modifisert Eagle's medium (DMEM) inneholdende 10% føtalt kalveserum, 2 mM glutamin og ikke-essensielle aminosyrer ved 37°C i en 7,5% CO₂ luft-inkubator. Celler ble høstet fra lager-kolber ved anvendelse av Trypsin/etylaminindiamintetraeddiksyre (EDTA). Celletetthet ble målt ved anvendelse av et hemocytometer og levedyktighet ble beregnet ved
- 10 anvendelse av trypan-blå løsning før de ble podet med en densitet på $1,25 \times 10^3$ celler pr. brønn i en 96-brønn plate i DMEM inneholdende 2,5% trekull-strippet serum, 1mM glutamin og ikke-essensielle aminosyrer ved 37°C i 7,5% CO₂ og fikk sette seg i 4 timer.

- Etter adhesjon til platen behandles cellene med eller uten EGF (endelig konsentrasjon på 1ng/ml) og med eller uten forbindelse i et område av konsentrasjoner i dimetylsulfoksyd
- 15 (DMSO) (0,1% endelig) før inkubering i 4 dager. Etter inkuberingsperioden ble celletall bestemt ved tilsetning av 50µl av 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid (MTT) (lager 5 mg/ml) i 2 timer. MTT-løsning ble deretter hellet av, platen forsiktig klappet tørr og cellene oppløst ved tilsetning av 100µl av DMSO.

- Absorbans av de solubiliserte celler ble lest ved 540 nm ved anvendelse av en
- 20 Molecular Devices ThermoMax mikropateleser. Hemning av proliferasjon ble uttrykt som en IC₅₀-verdi. Denne ble bestemt ved beregning av konsentrasjonen av forbindelse som var nødvendig for å gi 50% hemning av proliferasjon. Området av proliferasjon ble beregnet fra de positive (konstituent pluss EGF) og negative (konstituent minus EGF) kontrollverdier.

25 c) H16N-2 celleproliferasjonsforsøk

- Dette forsøket måler evnen til en testforbindelse til å hemme heregulin β- eller EGF-drevet proliferasjon av H16N-2 celler. Disse ikke-neoplastiske eptielceller som responderer på en proliferativ måte på stimulering med enten EGF eller heregulin β (Ram, G.R. og Ethier, S.P.(1996) *Cell Growth and Differentiation*, 7, 551-561) isolert human bryst-vev (Band, V. og
- 30 Sager, R. Tumor progression in Breast Cancer. I: J. S. Rhim og A. Dritschilo (ed.), *Neoplastic Transformation in Human Cell Culture*, s. 169-178. Clifton, NJ: Humana Press, 1991) ble

oppnådd fra the Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, Boston, Massachusetts 02115.

H16N-2-celler ble rutinemessig dyrket i dyrkningsmedium (en 1:1 blanding av Gibco F12 og Ham's α MEM media inneholdende 1% føtalt kalveserum, 10mM HEPES, 1 μ g/ml
 5 Insulin, 12,5ng/ml EGF, 2,8 μ M Hydrocortison, 2nM Estradiol 5 μ M Askorbinsyre, 10 μ g/ml Transferrin, 0,1mM Fosfoetanolamin, 15nM Natrium-selenitt, 2mM Glutamin, 10nM Tri-jod-thyrinoin, 35 μ g/ml Bovin hypofyse-ekstrakt og 0,1mM Etanolamin) ved 37°C i en 7,5% CO₂ luftinkubator. Celler ble høstet fra lagerkolber ved anvendelse av Trypsin/etylaminindiamintetraeddiksyre (EDTA). Celletetthet ble målt ved anvendelse av et
 10 hemocytometer og levedyktighet ble beregnet ved anvendelse av trypan-blå løsning før de ble podet med en densitet på 1,0x10³ celler pr. brønn i en 96-brønn-plate i mediene ovenfor ved 37°C i 7,5% CO₂ og fikk sette seg i 72 timer.

Deretter ble cellene sultet for serum i 24 timer ved tilsetning av sultemedium (en 1:1 blanding av Gibco F12 og Ham's α MEM media inneholdende 10mM HEPES, 2nM Estradiol,
 15 5 μ M Askorbinsyre, 10 μ g/ml Transferrin, 0,1mM Fosfoetanolamin, 15nM Natrium-selenitt, 2mM Glutamin og 0,1mM Etanolamin) og inkubert ved 37°C i 7,5% CO₂. Cellene ble deretter behandlet med eller uten forbindelse i et område av konsentrasjoner i dimetylsulfoksyd (DMSO) (1% endelig) i to timer før tilsetning av eksogen ligand (i en endelig konsentrasjon på 100ng/ml heregulin β eller 5ng/ml EGF) og inkubering med både
 20 ligand og forbindelse i 4 dager ved 37°C i 7,5% CO₂. Etter inkuberingsperioden ble celletall bestemt ved fjerning av media ved aspirering og inkubering med 50 μ l 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid (MTT) (lager 5 mg/ml) i 2 timer. MTT-løsning ble deretter fjernet ved aspirering, fikk luft-tørke og cellene ble oppløst ved tilsetning av 100 μ l DMSO.

Absorbans av disse solubiliserte celler ble lest ved 540nm for å kvantifisere
 25 cellebiomasse. Hemning av proliferasjon ble uttrykt som en IC₅₀-verdi. Denne ble bestemt ved beregning av konsentrasjonen av forbindelse som var nødvendig for å gi 50% hemning av proliferasjon. Området av proliferasjon ble beregnet fra positive (konstituent pluss ligand) og negative (konstituent minus ligand) kontrollverdier.

d) *In vivo* xenograft-forsøk

Dette forsøket måler evnen til en testforbindelse til å hemme veksten av en LoVo tumor (kolorektalt adenokarsinom anskaffet fra ATCC) i Swiss atymiske hunnmus (Alderley Park, *nu/nu* genotype).

- 5 Swiss atymiske (*nu/nu* genotype) hunnmus ble oppavlet og holdt i Alderley Park i isolatorer med negativt trykk (PFI Systems Ltd.). Musene ble huset i en avsperrert innretning med 12 timer lys/mørke sykler og gitt sterilisert mat og vann *ad libitum*. Alle prosedyrer ble utført med mus som var minst 8 uker gamle. LoVo tumorcelle (kolorektal adenokarsinom anskaffet fra ATCC) xenografter ble etablert i bakflanken til donormus ved subkutane
- 10 injeksjoner av 1×10^7 nydyrkede celler i 100 μ l av serumfritt medium pr. dyr. På dag 5 post-implantat, ble musene tilfeldig fordelt i grupper på 7 før behandling med forbindelse eller konstituent-kontroll som ble administrert én gang daglig med 0,1 ml/10 g kroppsvekt. Tumorvolum ble bedømt to ganger ukentlig ved bilateral Vernier krumpasser-måling, ved anvendelse av formelen (lengde x bredde) x $\sqrt{(lengde \times bredde) \times (\pi/6)}$, hvor lengde var den
- 15 lengste diameter av tumoren og bredden var den tilsvarende perpendikulære. Veksthemning fra start av studien ble beregnet ved sammenligning av de gjennomsnittlige endringene i tumorvolum for kontrollen og behandlede grupper og statistisk betydning mellom de to grupper ble evaluert ved anvendelse av en Students *t* test.

20 e) hERG-kodet kaliumkanal hemningsforsøk

Dette forsøket bestemmer evnen til en testforbindelse til å hemme halestrømmen som strømmer gjennom den humane ether-a-go-go-related-gen (hERG)-kodede kaliumkanal.

- Human embryonisk nyre- (HEK) celler som uttrykker den hERG-kodede kanal ble dyrket i Minimum Essensiell Medium Eagle (EMEM; Sigma-Aldrich katalog nummer
- 25 M2279), supplert med 10% føtalt kalveserum (Labtech International; produkt nummer 4-101-500), 10% M1 serum-fritt supplement (Egg Technologies; produkt nummer 70916) og 0,4 mg/ml Geneticin G418 (Sigma-Aldrich; katalog nummer G7034). Én eller to dager før hvert forsøk ble cellene løsnet fra vevkulturkollbene med Accutase (TCS Biologicals) ved anvendelse av standard vevkultur-metoder. De ble deretter plassert på glass dekkglass som lå
- 30 i brønner i en 12 brønn plate og dekket med 2 ml av vekstmedium.

For hver celle registrert ble et glass dekkglass inneholdende cellene plassert i bunnen på et Perspex-kammer inneholdende badløsning (se nedenfor) ved romtemperatur ($\sim 20^{\circ}\text{C}$).

Dette kammer ble fiksert til objektbordet til et invertert, fase-kontrast mikroskop.

Umiddelbart etter plassering av dekkglasset i kammeret, ble badløsning perfusert inn i kammeret fra et tyngdekraft-drevet reservoir i 2 minutter med en hastighet på ~ 2 ml/min.

Etter denne tid ble perfusjonen stanset.

- 5 En patch-pipette fremstilt fra borsilikatglass rør (GC120F, Harvard Apparatus) ved anvendelse av en P-97 mikropipette-puller (Sutter Instrument Co.) ble fylt med pipette-løsning (se nedenfor). Pipetten ble forbundet med hodestykket "headstage" av patch clamp-forsterkeren (Axopatch 200B, Axon Instruments) via en sølv/sølvklorid-tråd. Hodestykkebunnen ble forbundet med jordelektrode. Denne besto av en sølv/sølvklorid-tråd innleiret i
- 10 3% agar laget med 0,85% natriumklorid.

- Cellen ble registrert i helcelle konfigurasjon av patch clamp-teknikk. Etter "innslag", som ble utført ved et holde-potensiale på -80 mV (satt av forsterkeren) og passende justering av serie-resistens og kapasitans-kontroller, ble elektrofysiologi programvare (*Clampex*, Axon Instruments) anvendt for å sette et holdepotensiale (-80 mV) og for å levere en spennings-
- 15 protokoll. Denne protokollen ble påført hver 15 sekunder og besto av 1 s trinn til +40 mV fulgt av 1 s trinn til -50 mV. Strømresponsen på hver påsatt spenningsprotokoll ble lavpass-filtrert av forsterkeren ved 1 kHz. Det filtrerte signalet ble deretter oppnådd, on line, ved digitalisering av dette analoge signal fra forsterkeren med en analog til digital omformer. Det digitaliserte signal ble deretter oppfanget på en datamaskin som kjørte *Clampex* programvare
- 20 (Axon Instruments). Under holdepotensialet og trinnet til + 40 mV ble strømmen samlet ved 1 kHz. Samplingsgraden ble deretter satt til 5 kHz for resten av spenningsprotokollen.

Sammensetning, pH og osmolaritet av bad- og pipette-løsning er gitt i tabellform nedenfor.

Salt	Pipette (mM)	Bad (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1,8
HEPES	10	10
glukose	-	10
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

Parameter	Pipette	Bad
pH	7,18 – 7,22	7,40
pH justering med	1M KOH	1M NaOH
Osmolaritet (mOsm)	275-285	285-295

Amplituden av den hERG-kodede kaliumkanal halestrøm etter trinnet fra +40 mV til –50 mV ble registrert on-line med *Clampex* programvare (Axon Instruments). Etter

5 stabilisering av halestrøm-amplituden, ble badløsning inneholdende konstituenten for test-substans påført på cellen. Ved å forutsette at konstituent-anvendelse ikke hadde noen betydelig effekt på halestrømamplituden, ble kumulativ konsentrasjonseffekt-kurve for forbindelsen deretter konstruert.

Effekten av hver konsentrasjon på testforbindelse ble kvantifisert ved å uttrykke

10 halestrøm-amplituden i nærvær av en gitt konsentrasjon av testforbindelse som en prosentdel av den i nærvær av konstituent.

Testforbindelse-potens (IC_{50}) ble bestemt ved tilpasning av prosentdelen hemningsverdier som utgjør konsentrasjons-effekten, til en fire parameter Hill-ligning ved anvendelse av en standard data-tilpasnings-pakke. Hvis nivået av hemning sett ved den høyeste test-

15 konsentrasjon ikke oversteg 50%, ble ingen potens-verdi produsert og prosentdel hemnings-verdi i den konsentrasjonen ble angitt.

Selv om de farmakologiske egenskapene til forbindelsene med formel I varierer med strukturell forandring som forventet, kan generell aktivitet av forbindelser med formel I demonstreres i de følgende konsentrasjoner eller doser i én eller flere av testene (a), (b) og (c)

20 ovenfor:-

Test (a):- IC_{50} i området, for eksempel 0,001 - 10 μ M;

Test (b):- IC_{50} i området, for eksempel 0,001 - 10 μ M;

Test (c):- IC_{50} i området, for eksempel 0,001 - 10 μ M;

Test (d):- aktivitet i området, for eksempel 1-200 mg/kg/dag;

25 Ingen fysiologisk uakseptabel toksisitet ble observert i Test (c) ved den effektive dosen av forbindelser testet ifølge foreliggende oppfinnelse. Følgelig er ingen uheldige toksikologiske effekter forventet når en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert ovenfor blir administrert i dosenivåene definert nedenfor.

I henhold til et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et farmasøytisk preparat som omfatter et kinazolinderivat med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som definert ovenfor, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.

- 5 Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være i en form egnet for oral anvendelse (for eksempel som tabletter, pastiller, harde eller myke kapsler, vandige eller oljeaktige suspensjoner, emulsjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, siruper eller eliksirer), for topisk anvendelse (for eksempel som kremer, salver, geler eller vandige eller oljeaktige løsninger eller suspensjoner), for administrering ved inhalering (for eksempel som
10 et findelt pulver eller en flytende aerosol), for administrering ved insufflasjon (for eksempel som et findelt pulver) eller for parenteral administrering (for eksempel som en steril vandig eller oljeaktig løsning for intravenøs, subkutan, intramuskulær eller intramuskulær dosering eller som et suppositorium for rektal dosering).

- Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse kan oppnås ved konvensjonelle prosedyrer
15 ved anvendelse av konvensjonelle farmasøytiske tilsetningsmidler, velkjent på området. Således kan preparater ment for oral anvendelse inneholde for eksempel ett eller flere fargemidler, søtningsmidler, smaksmidler og/eller konserveringsmidler.

- Mengden av aktiv bestanddel som er kombinert med ett eller flere tilsetningsmidler for å produsere en enkel doseform vil nødvendigvis variere avhengig av verten som behandles og
20 den spesielle administreringsvei. For eksempel vil et preparat ment for oral administrering til mennesker generelt inneholde for eksempel fra 0,5 mg til 0,5 g aktivt middel (mer hensiktsmessig fra 0,5 til 100 mg, for eksempel fra 1 til 30 mg) formulert med en passende og hensiktsmessig mengde av tilsetningsmidler som kan variere fra ca. 5 til ca. 98 prosent etter vekt av det totale preparatet.

- 25 Størrelsen av dosen for terapeutiske eller profylaktiske formål, av en forbindelse med formel I vil naturlig variere i henhold til naturen og alvorlighetsgraden av lidelsene, alderen og kjønnnet til dyret eller pasienten og administreringsveien, i henhold til velkjente prinsipper innen medisin.

- Ved anvendelse av en forbindelse med formel I for terapeutiske eller profylaktiske
30 formål vil den generelt administreres slik at en daglig dose i området for eksempel 0,1 mg/kg til 75 mg/kg kroppsvekt blir mottatt, hvis nødvendig gitt i oppdelte doser. Generelt vil lavere doser administreres når en parenteral rute blir anvendt. Således vil for eksempel for intravenøs administrering, en dose i området for eksempel 0,1 mg/kg til 30 mg/kg kroppsvekt,

generelt anvendes. Tilsvarende, for administrering ved inhalering, vil en dose i området, for eksempel 0,05 mg/kg til 25 mg/kg kroppsvekt anvendes. Oral administrering er imidlertid foretrukket, spesielt i tablettform. Typisk vil enhetsdoseformer inneholde ca. 0,5 mg til 0,5 g av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

5 Vi har funnet at forbindelsene over har anti-proliferative egenskaper så som anti-kreft egenskaper som er antatt å oppstå fra deres erbB familie reseptor-tyrosinkinase-hemmende aktivitet, spesielt hemning av EGF-reseptor (erbB1) tyrosinkinase. Videre har visse av forbindelsene over vesentlig bedre potens mot EGF-reseptor-tyrosinkinase, enn mot andre tyrosinkinase-enzymmer, for eksempel erbB2. Slike forbindelser har tilstrekkelig potens mot
10 EGF reseptor-tyrosinkinase til at de kan anvendes i en mengde tilstrekkelig til å hemme EGF-reseptor-tyrosinkinase, men demonstrerer liten eller betydelig lavere, aktivitet mot andre tyrosinkinase-enzymmer så som erbB2. Slike forbindelser er sannsynlige å være anvendelige for selektiv hemning av EGF- reseptor-tyrosinkinase og er sannsynlige å være anvendelige for effektiv behandling av for eksempel EGF-drevete tumorer.

15 Følgelig er forbindelsene over forventet å være anvendelige ved behandling av sykdommer eller medisinske tilstander mediert alene eller til dels av erbB reseptor-tyrosinkinaser (spesielt EGF-reseptor-tyrosinkinase), dvs. forbindelsene kan anvendes for å produsere en erbB-reseptor-tyrosinkinase-hemmende effekt hos et varmblodig dyr med behov for slik behandling. Således kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes for
20 fremstilling av medikamenter for behandling av ondartede celler karakterisert ved hemning av én eller flere av erbB-familien av reseptor-tyrosinkinaser. Spesielt kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes for fremstilling av medikamenter for å produsere en anti-proliferativ og/eller pro-apoptotisk og/eller anti-invasiv effekt mediert alene eller til dels ved hemning av erbB-reseptor-tyrosinkinaser. Spesielt er forbindelsene over forventet å være
25 anvendelige ved forebygging eller behandling av de tumorer som er sensitive for hemning av én eller flere av erbB-reseptor-tyrosinkinaser, så som EGF og/eller erbB2 og/eller erbB4 reseptor-tyrosinkinaser (spesielt EGF-reseptor-tyrosinkinase) som er involvert i signaltransduksjons-trinnet som driver proliferasjon og overlevelse av disse tumorceller. Følgelig er forbindelsene over forventet å være anvendelige ved behandling av psoriasis,
30 godartet prostatisk hyperplasi (BPH), aterosklerose og restenose og/eller kreft ved å tilveiebringe en anti-proliferativ effekt, spesielt ved behandling av erbB reseptor-tyrosinkinase-sensitiv kreft. Slike godartede eller ondartede tumorer kan påvirke hvilket som helst vev og omfatter ikke-faste tumorer så som leukemi, multippelt myelom eller lymfom og

også faste tumorer, for eksempel gallegang-, ben-, blære-, hjerne/CNS-, bryst-, kolorektal, endometrial, gastrisk, hode- og hals-, hepatisk, lunge-, neuronal, øsofageal, eggstokk-, pankreatisk, prostata-, nyre-, hud-, testikkel-, thyroide, uterin og vulval kreft.

I henhold til dette aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en forbindelse med
5 formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse som et medikament.

Således, i henhold til dette aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes anvendelse av et kinazolinderivat med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert ovenfor ved fremstilling av et medikament for anvendelse for å gi en anti-proliferativ effekt hos et varmblodig dyr så som mennesker.

10 I henhold til et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes anvendelse av et kinazolinderivat med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert ovenfor ved fremstilling av et medikament for anvendelse ved forebygging eller behandling av de tumorer som er sensitive for hemning av erbB-reseptor-tyrosinkinaser, så som EGFR og/eller erbB2 og/eller erbB4 (spesielt EGFR), som er involvert i
15 signaltransduksjons-trinnet som fører til proliferasjonen av tumorceller.

I henhold til et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes anvendelse av et kinazolinderivat med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert ovenfor ved fremstilling av et medikament for anvendelse for å tilveiebringe en EGFR-og/eller erbB2- og/eller erbB4- (spesielt EGFR) tyrosinkinase-hemmende effekt.

20 I henhold til et ytterligere trekk ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringes anvendelse av et kinazolinderivat med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert ovenfor ved fremstilling av et medikament for anvendelse for å gi en selektiv EGFR-tyrosinkinase-hemmende effekt.

Med "en selektiv EGFR-kinase-hemmende effekt" menes at kinazolin-derivatet med
25 formel I er kraftigere mot EGF-reseptor-tyrosinkinase enn det er mot andre kinaser. Spesielt noen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er kraftigere mot EGF-reseptor-kinase enn de er mot andre tyrosinkinaser så som andre erbB-reseptor-tyrosinkinaser, så som erbB2 . For eksempel er en selektiv EGFR-kinase-inhibitor ifølge oppfinnelsen minst 5 ganger, fortrinnsvis minst 10 ganger kraftigere mot erbB2 reseptor-tyrosinkinase-drevet proliferasjon
30 enn den er mot EGFR-tyrosinkinase-drevet proliferasjon, som bestemt fra de relative IC₅₀-verdier i et egnet forsøk (for eksempel H116N-2 forsøket beskrevet ovenfor).

I henhold til et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes anvendelse av et kinazolinderivat med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert

ovenfor ved fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av kreft (for eksempel kreft valgt fra leukemi, multippelt myelom, lymfom, gallegang-, ben-, blære-, hjerne/CNS-, bryst-, kolorektal, endometrial, gastrisk, hode- og hals-, hepatisk, lunge-, neuronal, øsofageal, eggstokk-, pankreatisk, prostata-, nyre-, hud-, testikkel-, thyroide, uterin og vulval kreft).

Som nevnt ovenfor vil størrelsen av dosen nødvendig for terapeutisk eller profylaktisk behandling av en spesiell sykdom nødvendigvis variere avhengig av, blant annet, verten som behandles, administreringsveien og alvorlighetsgraden av sykdommen som behandles.

Den anti-proliferative behandling definert ovenfor kan anvendes som eneste terapi eller kan involvere, i tillegg til kinazolin-derivatet som over, konvensjonell kirurgi eller radioterapi eller kjemoterapi. Slik kjemoterapi kan omfatte én eller flere av de følgende kategorier av anti-tumor-midler :-

- (i) antiproliferative/antineoplastiske medikamenter og kombinasjoner derav, som anvendt i medisinsk onkologi, så som alkyleringsmidler (for eksempel cis-platin, karboplatin, cyklofosfamid, nitrogensennep, melphalan, chlorambucil, busulfan og nitrosourinstoffer); antimetabolitter (for eksempel antifolater så som fluorpyrimidiner så som 5-fluoruracil og tegafur, raltitrexed, metotrexat, cytosin arabinosid og hydroksyurinstoff; antitumor-antibiotika (for eksempel antracykliner så som adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin og mithramycin); antimitotiske midler (for eksempel vinca-alkaloider så som vincristin, vinblastin, vindesin og vinorelbin og taxoider så som taxol og taxotere); og topoisomerase-inhibitorer (for eksempel epipodofyllotoksiner så som etoposid og teniposid, amsacrin, topotecan og camptothecin);
- (ii) cytostatiske midler så som antioøstrogener (for eksempel tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen og iodoxyfen), østrogenreseptor nedregulatorer (for eksempel fulvestrant), antiandrogener (for eksempel bicalutamid, flutamid, nilutamid og cyproteron acetat), LHRH- antagonist eller LHRH-agonister (for eksempel goserelin, leuprorelin og buserelin), progestogener (for eksempel megestrol-acetat), aromatase-inhibitorer (for eksempel som anastrozol, letrozol, vorazol og exemestan) og inhibitorer av 5 α -reduktase så som finasterid;
- (iii) midler som hemmer kreftcelle-invasjon (for eksempel metalloproteinase-inhibitorer så som marimastat og inhibitorer av urokinase plasminogen aktivator reseptorfunksjon);

- (iv) inhibitorer av vekstfaktor-funksjon, for eksempel omfatter slike inhibitorer vekstfaktor-antistoffer, vekstfaktor-reseptor-antistoffer (for eksempel anti-erbb2-antistoff trastuzumab [Herceptin™] og anti-erbb1-antistoff cetuximab [C225]), farnesyl-transferase-inhibitorer, tyrosinkinase-inhibitorer og serin/treonin-kinase-inhibitorer, for eksempel andre
- 5 inhibitorer av den epidermale vekstfaktor-familie (for eksempel EGFR-familien tyrosinkinase-inhibitorer så som N-(3-klor-4-fluorfenyl)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin-4-amin (gefitinib, AZD1839), N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin-4-amin (erlotinib, OSI-774) og 6-akrylamido-N-(3-klor-4-fluorfenyl)-7-(3-morfolinopropoksy)kinazolin-4-amin (CI 1033)), for eksempel inhibitorer av blodplate-
- 10 avledet vekstfaktor-familie og for eksempel inhibitorer av hepatocyt-vekstfaktor-familien;
- (v) antiangiogene midler så som de som hemmer virkningene av vaskulær endotel-vekstfaktor, (for eksempel det anti-vaskulære endotel-cellevekstfaktor antistoff bevacizumab [Avastin™], forbindelser så som de beskrevet i internasjonale patentsøknader WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 og WO 98/13354) og forbindelser som virker ved andre
- 15 mekanismer (for eksempel linomid, inhibitorer av integrin $\alpha v \beta 3$ funksjon og angiostatin);
- (vi) vaskulær-skadelige midler så som Combretastatin A4 og forbindelser beskrevet i internasjonale patentsøknader WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 og WO02/08213;
- (vii) antisense-terapi, for eksempel de som angår målene listet opp ovenfor, så som ISIS
- 20 2503, en anti-ras antisense;
- (viii) genterapi-metoder, omfattende for eksempel metoder for å erstatte avvikende gener så som avvikende p53 eller avvikende BRCA1 eller BRCA2, GDEPT (gen-dirigert enzym prodrug terapi), metoder så som de som anvender cytosin-deaminase, thymidin-kinase eller et bakterielt nitroreduktase-enzym og metoder for å øke pasient-toleranse for kjemoterapi eller
- 25 radioterapi så som multi-medikament resistensgenterapi; og
- (ix) immunoterapi-metoder, omfattende for eksempel ex vivo og in vivo metoder for å øke immunogenisiteten til pasient-tumorer, så som transfeksjon med cytokiner så som interleukin 2, interleukin 4 eller granulocyt-makrofag koloni-stimulerende faktor, metoder for å redusere T-celle-anergi, metoder som anvender transfekterte immunceller så som cytokin-
- 30 transfektert dendritiske celler, metoder som anvender cytokin-transfekte tumorcellelinjer og metoder som anvender anti-idiotypiske antistoffer.

Slik kombinert behandling kan oppnås ved samtidig, sekvensiell eller separat dosering

av de individuelle komponenter av behandlingen. Slike kombinasjonsprodukter anvender forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse i doseområdet beskrevet ovenfor og det andre farmasøytisk aktive middel innen dets godkjente doseområde.

I henhold til dette aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et farmasøytisk produkt omfattende et kinazolinderivat med Formel I som definert ovenfor og et ytterligere anti-tumor-middel som definert ovenfor for samlet behandling av kreft.

Selv om forbindelsene med formel I primært er verdifulle som terapeutiske midler for anvendelse for varmblodige dyr (omfattende mennesker), er de også anvendelige når det er nødvendig å hemme virkningene av erbB-reseptor tyrosin-proteinkinaser. Således er de anvendelige som farmakologiske standarder for anvendelse ved utvikling av nye biologiske tester og ved søking etter nye farmakologiske midler.

Oppfinnelsen vil nå bli illustrert ved de følgende ikke-begrensende eksempler hvor, hvis ikke angitt på annen måte:

- (i) temperaturer er gitt i grader Celsius ($^{\circ}\text{C}$); operasjoner ble utført ved rom- eller omgivelsestemperatur, dvs. ved en temperatur i området $18\text{--}25^{\circ}\text{C}$;
- (ii) organiske løsninger ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat; inndampning av løsningsmiddel ble utført ved anvendelse av en rotasjonsinndamper under redusert trykk ($600\text{--}4000$ Pascal; $4,5\text{--}30\text{mmHg}$) med en badtemperatur på opptil 60°C ;
- (iii) kromatografi betyr "flash" kromatografi på silikagel; tynnskiktskromatografi (TLC) ble utført på silikagelplater;
- (iv) generelt ble reaksjonsforløpene fulgt ved TLC og /eller analytisk LCMS og reaksjonstider er gitt bare som illustrasjon;
- (v) sluttprodukter hadde tilfredsstillende proton kjernemagnetisk resonans- (NMR) spektra og/eller massespektraldata;
- (vi) utbytter er gitt bare som illustrasjon og er ikke nødvendigvis de som kan oppnås ved grundig prosessutvikling; fremstillinger ble gjentatt hvis mer materiale var nødvendig;
- (vii) når gitt er NMR-data i form av delta-verdier for hoved diagnostiske protoner, gitt i deler pr. million (ppm) i forhold til tetrametylsilan (TMS) som en indre standard, bestemt ved 300 MHz ved anvendelse av perdeuterio-dimetylsulfoksyd (DMSO-d_6) som løsningsmiddel hvis ikke annet er angitt; de følgende forkortelser er anvendt: s, singlett; d, dublett; t, triplett; q, kvartett; m, multiplett; b, bred;
- (viii) kjemiske symboler har deres vanlige betydninger; SI-enheter og symboler blir anvendt;
- (ix) løsningsmiddel-forhold er gitt i volum:volum (volum/volum) betegnelser; og

(x) massespektra (MS) ble kjørt med en elektronenergi på 70 elektronvolt i kjemisk ionisasjons- (CI) modus ved anvendelse av en direkte eksponeringsprobe og ionisasjon ble utført med elektropray; verdier for m/z er gitt; generelt er bare ioner som indikerer stammasse angitt; og hvis ikke annet er angitt, er det angitte masseion $(MH)^+$;

5 (xi) hvis ikke angitt på annen måte blir forbindelser inneholdende et asymmetrisk substituert karbon- og/eller svovelatom ikke spaltet;

(xii) når en syntese er angitt å være analog med den beskrevet i et tidligere eksempel er mengdene anvendt millimolar forhold ekvivalenter med de anvendt i det tidligere eksempel;

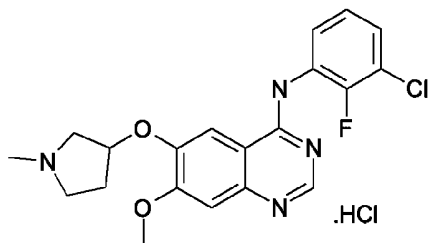
(xvi) de følgende forkortelser er anvendt:

- 10 DCM diklormetan;
 DMF *N,N*-dimetylformamid;
 DMA *N,N*-dimetylacetamid;
 THF Tetrahydrofuran;
 HATU *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium-heksafluorofosfat
- 15 xvii) når en syntese er angitt å føre til et syreaddisjonssalt (f.eks. HCl-salt), ble den spesifikke støkiometri av saltet ikke bekreftet.
- xviii) I Eksempler 1 til 15 og Referanse-eksempler er, hvis ikke annet er angitt, alle NMR-data angitt for fri base materiale, med isolerte salter omdannet til den frie baseform før karakterisering.

20

Eksempel 1

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)oksy]kinazolin



Til en suspensjon av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-hydroksy-7-metoksykinazolin

- 25 (Referanseeksempel 2, 639 mg, 2,0 mmol) i DCM (30 ml) ble satt 1-metyl-3-pyrrolidinol (658 μ l, 6,0 mmol) og trifenyfosfin (1572 mg, 6,0 mmol). Suspensjonen ble avkjølt til 0°C under en nitrogen-atmosfære. Di-*tert*-butyl-azodikarboksylat (1380 mg, 6 mmol) ble tilsatt som en løsning i DCM (20 ml), dråpevis i løpet av 15 minutter. Den resulterende lysebrune

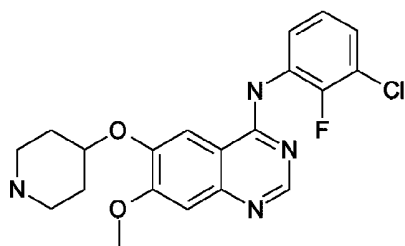
løsning fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt natten over. Løsningen ble inndampet og residuet renset ved kromatografi, under eluering med 0 til 5% metanol i DCM. De passende fraksjoner ble samlet og inndampet og råproduktet (230 mg) gjenopløst i 1:1 metanol/DCM (5 ml). Eterisk HCl (1M, 1,14 ml) ble tilsatt og blandingen inndampet.

- 5 Krystallisasjon fra etanol/dietyler ga tittelproduktet som et hydrokloridsalt i form av et hvitt, krystallinsk fast stoff (154 mg, 16%); ¹H NMR (hydrokloridsalt): 2,30 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,30-3,80 (m, 3H), 3,85-4,05 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,81 (s, 1H); Massespektrum: 403,3, 405,3.

10

Eksempel 2

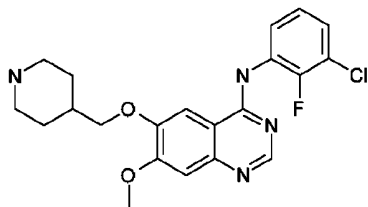
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)oksy]kinazolin



- 15 6- {[(1-*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oksy}-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin (Referanseeksempel 3; 350 mg, 0,70 mmol) ble oppløst i trifluoreddiksyre (5 ml) og løsningen fikk stå i 2 timer. Overskudd av trifluoreddiksyre ble inndampet og residuet ble azeotrop-behandlet to ganger med DCM. Residuet ble renset ved kromatografi, under eluering med 0 til 4% (7:1 MeOH / konsentrert vandig NH₄OH) i DCM. Inndampning
- 20 av de passende fraksjoner ga produktet som et gråhvitt, fast stoff (270 mg, 96%); ¹H NMR: 1,53-1,64 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 2H), 3,00-3,07 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,56 (s, 1H); Massespektrum: 403,2, 405,2

Eksempel 3

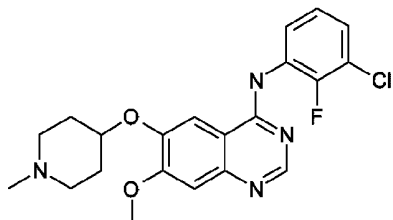
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)metoksy]kinazolin



Metoden beskrevet i Eksempel 2 ble gjentatt, men ved anvendelse av 6-([(1-*tert*-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]metoksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin (Referanseeksempel 4). Tittelforbindelsen ble oppnådd i 91% utbytte; $^1\text{H NMR}$: 1,45-1,61 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,03 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,72 (br. s, 1H), 9,74 (s, 1H); Massespektrum: 417,4, 419.

10 **Eksempel 4**

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(1-metylpiperidin-4-yl)oksy]kinazolin

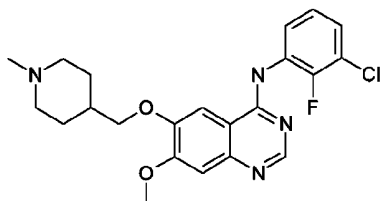


6-([(1-*tert*-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]oksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-

15 metoksykinazolin (Referanseeksempel 3; 300 mg, 0,66 mmol) ble oppløst i maursyre (10 ml).

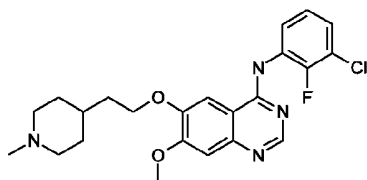
Vandig formaldehyd-løsning (40%, 1 ml) ble tilsatt og blandingen oppvarmet til 90°C i 3 timer. Blandingens ble inndampet og residuet oppløst i vann (30 ml). Løsningen ble regulert til pH 8-9 ved tilsetning av natriumhydroksyd-løsning (1M), som forårsaker utfelling av et hvitt, fast stoff; dette ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann (20 ml). Råproduktet

20 ble rensert ved kromatografi, under eluering med 0 til 2,5% (7:1 MeOH / konsentrert vandig NH_4OH) i DCM. Inndampning av de passende fraksjoner fulgt av krystallisering av residuet fra acetonitril ga produktet som et hvitt, krystallinsk fast stoff (55 mg, 20%); $^1\text{H NMR}$: 1,66-1,76 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,65-2,70 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,51 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Massespektrum: 417,2, 419,3

Eksempel 5**4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(1-metyl)piperidin-4-yl]metoksy]kinazolin**

Metoden beskrevet i Eksempel 4 ble gjentatt ved anvendelse av 6-[[1-(*tert*-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]metoksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin (Referanseeksempel 4), hvilket gir tittelforbindelsen i 42% utbytte etter krystallisasjon fra metyl-*tert*-butyleter; $^1\text{H NMR}$: 1,28-1,42 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,59 (s, 1H); Massespektrum: 431,1, 430,0

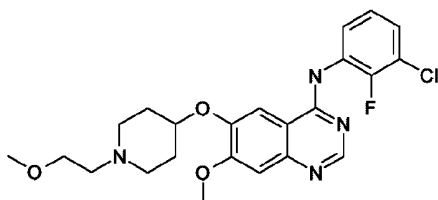
10

Eksempel 6**4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[2-(1-metyl)piperidin-4-yl]etoksy]kinazolin**

Metoden beskrevet i Eksempel 4 ble gjentatt ved anvendelse av 6-[[2-(1-(*tert*-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]etoksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin (Referanseeksempel 5), hvilket gir tittelforbindelsen i 60% utbytte etter krystallisasjon fra metyl-*tert*-butyleter; $^1\text{H NMR}$: 1,17-1,30 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,65-1,85 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,14 (t, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Massespektrum: 445,5, 447.

20

Eksempel 7**4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[1-(2-metoksyetyl)piperidin-4-yl]oksy}kinazolin**



6-[[[(1-*tert*-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]oksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin (Referanseeksempel 3; 485 mg, 1,07 mmol) ble oppløst i trifluoreddiksyre (10 ml) og løsningen omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Overskudd av

5 trifluoreddiksyre ble inndampet og residuet ble azeotrop-behandlet to ganger med DCM. Residuet ble oppløst i DMA (25 ml); kaliumkarbonat (887 mg, 6,42 mmol) og 1-brom-2-metoksyetan (100 µl, 1,07 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Ytterligere kaliumkarbonat (444 mg, 3,21 mmol) og 1-brom-2-metoksyetan (100 µl, 1,07 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet ved 60°C i

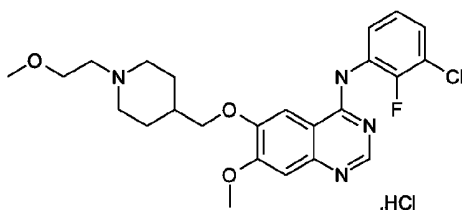
10 ytterligere 4 timer. Løsningsmidlet ble avdampet; residuet ble fordelt mellom DCM (50 ml) og vann (50 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med DCM (2x 30 ml) og ekstraktene kombinert med DCM-laget. De samlede DCM-fraksjoner ble filtrert gjennom et silikon-behandlet filterpapir og inndampet. Residuet ble rensset ved kromatografi, under eluering med 0 til 2% (7:1 MeOH / konsentrert vandig NH₄OH) i DCM. Inndampning av de passende

15 fraksjoner fulgt av krystallisasjon av residuet fra acetonitril ga produktet som et hvitt, krystallinsk fast stoff (153 mg, 38%); ¹H NMR: 1,60-1,75 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,75-2,82 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,51 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Massespektrum: 461,2, 463,2

20

Eksempel 8

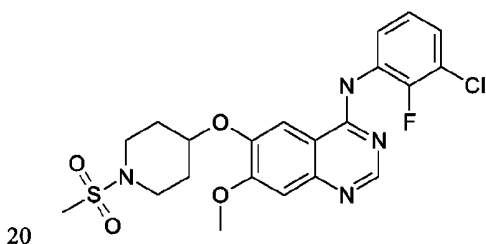
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[[1-(2-metoksyetyl)piperidin-4-yl]metoksy]-kinazolin



4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)metoksy]kinazolin (**Eksempel 3**, 104 mg, 0,25 mmol) ble oppløst i DMA (5 ml). Kaliumkarbonat (138 mg, 1,00 mmol) og 1-brom-2-metoksyetan (24 µl, 0,25 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 60°C i 4 timer. Ytterligere kaliumkarbonat (138 mg, 1,00 mmol) og 1-brom-2-metoksyetan (24 µl, 0,25 mmol) ble tilsatt; oppvarming ble fortsatt ved 60°C i ytterligere 4 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble fordelt mellom DCM (20 ml) og vann (20 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med DCM (2x 10 ml) og ekstraktene kombinert med DCM-laget. De samlede DCM-fraksjoner ble filtrert gjennom et silikon-behandlet filterpapir og inndampet. Residuet ble rensset ved kromatografi, under eluering med 0 til 2,5% (7:1 MeOH / konsentrert vandig NH₄OH) i DCM. De passende fraksjoner ble samlet og inndampet og råproduktet (40 mg) gjenoppløst i 1:1 metanol/DCM (5 ml). Eterisk HCl (1M, 0,5 ml) ble tilsatt og blandingen inndampet. Krystallisasjon fra isopropanol /dietyleter ga tittelproduktet som et hydrokloridsalt, et gult, fast stoff (28 mg, 20%); ¹H NMR (hydrokloridsalt): 1,60-1,75 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,12 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,08 (br. s, 1H); Massespektrum: 475,5, 477

Eksempel 9

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]oksy]-7-metoksykinazolin

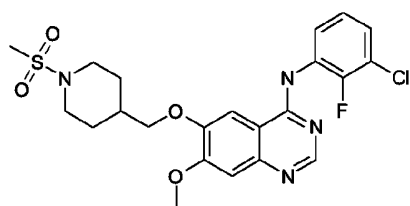


4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)oksy]kinazolin (**Eksempel 2**, 1360 mg, 3,38 mmol) ble oppløst i DCM (40 ml) og diisopropyletylamin (882 µl, 5,07 mmol) ble tilsatt. Metansulfonylchlorid (392 µl, 5,07 mmol) ble tilsatt dråpevis og løsningen omrørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet rensset ved kromatografi, under eluering med 0 til 2% (7:1 MeOH / konsentrert vandig NH₄OH) i DCM. De passende fraksjoner ble samlet og inndampet og residuet krystallisert fra etylacetat / heksan, hvilket ga produktet som et hvitt, krystallinsk fast stoff (650 mg, 40%); ¹H NMR: 1,80-1,90 (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,34-3,44 (m, 2H),

3,93 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,55 (s, 1H); Massespektrum: 481,2, 483,1

Eksempel 10

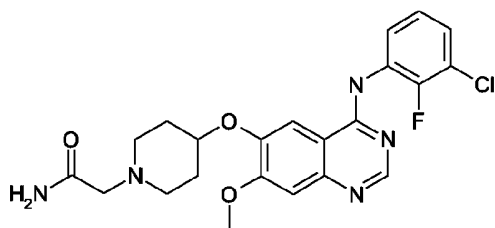
5 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]metoksy]-7-metoksykinazolin



Metoden beskrevet i Eksempel 9 ble gjentatt ved anvendelse av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)metoksy]kinazolin (Eksempel 3). Således ble
 10 forbindelsen nedenfor oppnådd i 71% utbytte etter utgning med dietyler; ¹H NMR: 1,31-1,47 (m, 2H), 1,90-2,07 (m, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,56-3,67 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,01 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,61, (s, 1H); Massespektrum: 495,4, 497,4

15 Eksempel 11

6-[[1-(karbamoylmetyl)piperidin-4-yl]oksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin

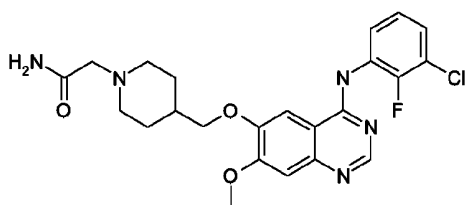


4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)oksy]kinazolin (**Eksempel 2**,
 20 70 mg, 0,17 mmol) ble oppløst i DCM (10 ml) og diisopropyletylamin (45 µl, 0,26 mmol) ble tilsatt. 2-bromacetamid (36 mg, 0,26 mmol) ble tilsatt og løsningen omrørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet rensset ved kromatografi, under eluering med 0 til 3% (7:1 MeOH / konsentrert vandig NH₄OH) i DCM. De passende fraksjoner ble samlet og inndampet og residuet krystallisert fra acetonitril, hvilket ga
 25 produktet som et hvitt, krystallinsk fast stoff (48 mg, 60%); ¹H NMR: 1,70-1,84 (m, 2H),

1,98-2,09 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,54 (m, 1H), 7,08 (br. s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,51 (ddd, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Massespektrum: 460,5, 462,4.

5 Eksempel 12

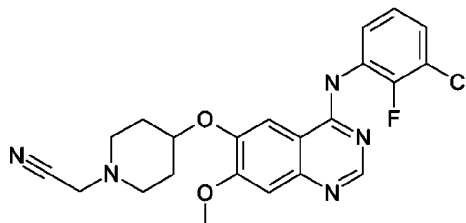
6-([1-(karbamoylmetyl)piperidin-4-yl]metoksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin



10 Metoden ifølge Eksempel 11 ble gjentatt, men ved anvendelse av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)metoksy]kinazolin (Eksempel 3).
Tittelforbindelsen ble oppnådd i 44% utbytte etter krystallisasjon fra acetonitril; ¹H NMR:
1,34-1,50 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 3H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 4H), 3,93 (s, 3H),
3,97 (d, 2H), 7,04-7,16 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,50 (ddd, 1H),
15 7,76 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,58 (s, 1H); Massespektrum: 474,4, 476,4

Eksempel 13

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-([1-(cyanometyl)piperidin-4-yl]oksy)-7-metoksykinazolin

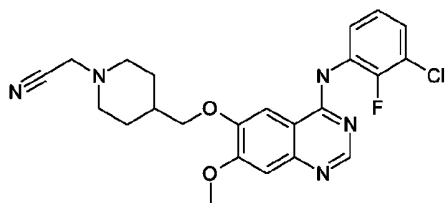


20 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)oksy]kinazolin (Eksempel 2, 70 mg, 0,17 mmol) ble oppløst i DMA (5 ml). Kaliumkarbonat (96 mg, 0,70 mmol) og kloracetonitril (17 µl, 0,25 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 60°C i 4 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble fordelt mellom DCM (20 ml) og vann (20 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med DCM (2x 10 ml) og ekstraktene kombinert med DCM-
25 laget. De samlede DCM-fraksjoner ble filtrert gjennom et silikon-behandlet filterpapir og

inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi, under eluering med 0 til 2% (7:1 MeOH / konsentrert vandig NH₄OH) i DCM. De passende fraksjoner ble samlet og inndampet og residuet utgitt med dietyleter, hvilket ga produktet som et hvitt, fast stoff (28 mg, 36%); ¹H NMR: 1,67-1,80 (m, 2H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,77-2,85 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,55 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,54 (s, 1H); Massespektrum: 442,4, 444,4.

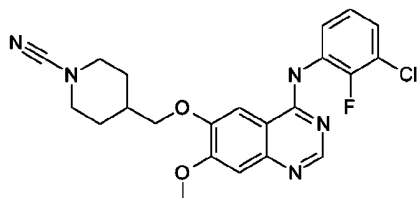
Eksempel 14

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[[1-(cyanometyl)piperidin-4-yl]metoksy]-7-metoksykinazolin

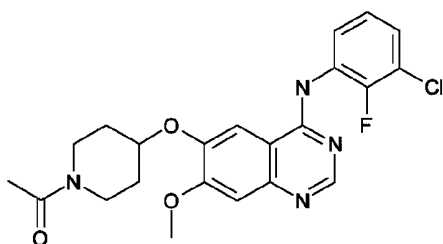


10

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)metoksy]kinazolin (**Eksempel 3**, 104 mg, 0,25 mmol) ble oppløst i DMA (5 ml). Kaliumkarbonat (138 mg, 1,00 mmol) og kloracetonitril (17 µl, 0,25 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 60°C i 4 timer. Ytterligere kaliumkarbonat (138 mg, 1,00 mmol) og kloracetonitril (17 µl, 0,25 mmol) ble tilsatt og oppvarming ble fortsatt ved 60°C i ytterligere 4 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble fordelt mellom DCM (20 ml) og vann (20 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med DCM (2x 10 ml) og ekstraktene kombinert med DCM-laget. De samlede DCM-fraksjoner ble filtrert gjennom et silikon-behandlet filterpapir og inndampet. Residuet ble renset ved kromatografi, under eluering med 0 til 2% (7:1 MeOH / konsentrert vandig NH₄OH) i DCM. De passende fraksjoner ble samlet og inndampet. Residuet ble ytterligere renset ved anvendelse av revers fase HPLC, under eluering med 5 til 95% acetonitril i vann inneholdende 0,2% trifluorediksyre. De passende fraksjoner ble samlet; acetonitrilet ble inndampet fra løsningen og den resulterende vandige løsningen ble regulert til pH 8 ved anvendelse av konsentrert vandig ammoniakk. Den resulterende suspensjonen ble ekstrahert to ganger med DCM og ekstraktene kombinert, filtrert gjennom et silikon-behandlet filterpapir og inndampet. Residuet ble utgitt med dietyleter, hvilket ga produktet som et hvitt, fast stoff (10 mg, 9%); ¹H NMR: 1,32-1,46 (m, 2H), 1,75-1,92 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,98 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,59 (s, 1H); Massespektrum: 456,4, 458,4

Eksempel 15**4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(1-cyanopiperidin-4-yl)metoksy]-7-metoksykinazolin****4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)metoksy]kinazolin (Eksempel**

5 3, 104 mg, 0,25 mmol) ble oppløst i DCM (10 ml) og diisopropyletylamin (48 µl, 0,28 mmol) ble tilsatt. Cyanogenbromid-løsning (3M i DCM, 92µl, 0,28 mmol) ble tilsatt og løsningen omrørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet renses ved kromatografi, under eluering med 0 til 2% (7:1 MeOH / konsentrert vandig NH₄OH) i DCM. De passende fraksjoner ble samlet og inndampet og residuet utgitt med dietyleter, 10 hvilket ga produktet som et hvitt, fast stoff (75 mg, 68%); ¹H NMR: 1,34-1,50 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,37-3,46 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,99 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,57 (s, 1H); Massespektrum: 442,4, 444,4.

15 **Eksempel 16****6-(1-acetylpiperidin-4-yloksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin**

Acetylklorid (179 mg) ble satt til en løsning av 6-(piperidin-4-yloksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin-dihydroklorid (1 g) og diisopropyletylamin (735 mg) i metylenklorid som ble avkjølt ved 0°C og blandingen ble omrørt i 2 timer og fikk oppvarmes til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble adsorbent på silika og residuet ble renses ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 90/10). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et fargeløst skum (0,655 g); ¹H NMR Spektrum: 25 (DMSO d₆) 1,54 -1,78 (m, 2H), 1,91-2,10 (m, 5H), 3,29-3,41 (m, 2H), 3,66- 3,76 (m, 1H),

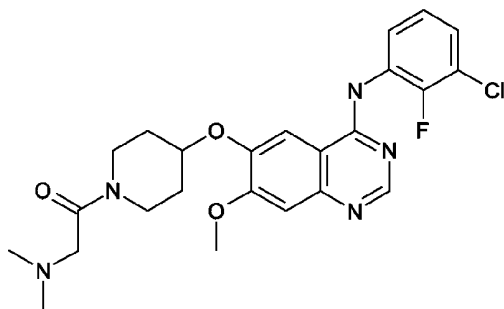
3,78-3,88 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,74 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,54 (s, 1H); Massespektrum : (M+H)⁺ 445.

6-(piperidin-4-yloksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin-dihydroklorid-utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

- 5 6-acetoksy-4-klor-7-metoksykinazolin (Eksempel 25-5 i WO01/66099; 10,0 g, 39,6 mmol) ble satt i porsjoner til en omrørt 7N metanolisk ammoniakk-løsning (220 ml) avkjølt til 10°C i et is/vannbad. Etter omrøring i én time ble fellingen filtrert, vasket med dietyleter og tørket grundig under høyvakuum, hvilket ga 4-klor-6-hydroksy-7-metoksykinazolin (5,65 g, 67,8%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 3,96 (s, 3H); 7,25 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 8,68 (s, 1H);
- 10 Massespektrum : (M+H)⁺ 211

- Di-tert-butylazodikarboksylat (9,22 g) i metylenklorid (20 ml) ble langsomt satt til en omrørt suspensjon av 4-klor-6-hydroksy-7-metoksykinazolin (5,63 g), 4-hydroksy-1-tert-butoksykarbonylpiperidin (8,06 g) og trifenyfosfin (10,5 g) i metylenklorid (100 ml) ved 5°C under en atmosfære av nitrogen. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur i 16
- 15 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet under vakuum og adsorbert på silika og produktet ble eluert med isoheksan/etylacetat/trietylamin (75/24/1 fulgt av 70/29/1). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga tert-butyl 4-[(4-klor-7-metoksykinazolin-6-yl)oksy]piperidin-1-karboksylat som et hvitt, fast stoff (10,3 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,40 (s, 9H), 1,56-1,69 (m, 2H),
- 20 1,93-2,04 (m, 2H), 3,20-3,31 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,89 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,86 (s, 1H); Massespektrum : (M+H)⁺ 394.

- 4,0M HCl i dioksan (4,0 ml) ble satt til en suspensjon av tert-butyl-4-[(4-klor-7-metoksykinazolin-6-yl)oksy]piperidin-1-karboksylat (2,62 g) og 3-klor-2-fluoranilin (1,08 g) i isopropanol (50 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt og oppvarmet ved 100°C i 2 timer. Det
- 25 gule presipitatet ble filtrert varmt og vasket med isopropanol fulgt av dietyleter og tørket under vakuum, hvilket ga 6-(piperidin-4-yloksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin som et di-hydrokloridsalt (2,38 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,84-1,99 (m, 2H), 2,22-2,33 (m, 2H), 3,12-3,33 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 5,08 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,62 (t, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,84-8,94 (m, 2H), 8,99-9,11 (m, 1H); Massespektrum :
- 30 (M+H)⁺ 403.

Eksempel 17**4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-(*N,N*-dimetylaminoacetyl)piperidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin**

- 5 En suspensjon av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-(kloracetyl)piperidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin (0,14 g) og natriumjodid (0,1 g) i en etanolisk løsning av dimetylammin (33%) (10 ml) ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Blandingen ble inndampet under vakuum og residuet oppløst i metylenklorid og renset ved kolonnekromatografi på silika under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (100/0 til 85/15). Fraksjonene inneholdende tittelproduktet ble samlet og inndampet under vakuum og residuet utgitt med dietyler og filtrert, hvilket ga tittelproduktet som et krystallinsk, fast stoff (0,085 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO *d*₆) 1,56 - 1,78 (m, 2H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 3,05-3,18 (m, 2H), 3,30-3,48 (m, 2H), 3,79-3,90 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,75 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,44-7,56 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Massespektrum : (M+H)⁺ 488.

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-(kloracetyl)piperidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin-utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

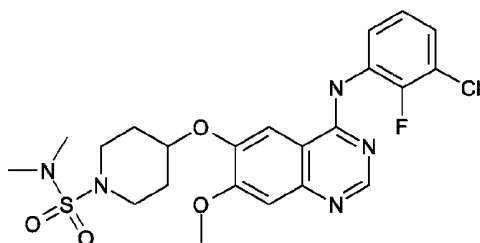
- Kloracetylklorid (135 mg) ble satt til en løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-(piperidin-4-yloksy)-7-metoksykinazolin-dihydroklorid (500 mg) (Utgangsmateriale for Eksempel 16) og diisopropyletylamin (368 mg) i metylenklorid (15 ml) som ble avkjølt ved 0°C og blandingen ble omrørt i 2 timer og fikk oppvarmes til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble adsorbent på silika og residuet renset ved kolonnekromatografi på silika under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 94/6). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og ble renset påny ved kolonnekromatografi på silika under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 96/4). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-

(kloracetyl)piperidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin som et krystallinsk, fast stoff (0,33 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,60-1,83 (m, 2H), 1,94-2,10 (m, 2H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,67-3,86 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,60 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 479.

5

Eksempel 18

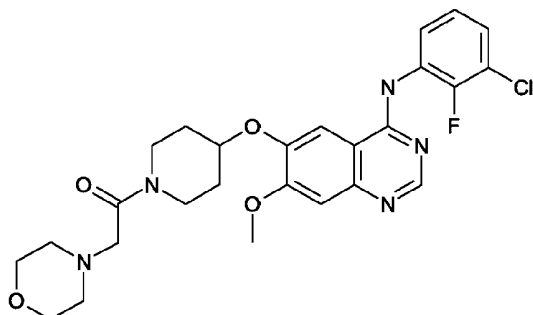
6-[1-(N,N-dimetylsulfamoyl)piperidin-4-yloksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin



- 10 Dimetylsulfamoylchlorid (90 mg) ble satt til en løsning av 6-(piperidin-4-yloksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin-dihydroklorid (250 mg) (utgangsmateriale Eksempel 16) og diisopropyletylamin (184 mg) i metylenklorid (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble adsorbert på silika og residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silika under eluering med økende polare
- 15 blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 95/5). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet under vakuum og residuet utgitt med dietyleter, hvilket ga tittelproduktet som et hvitt, fast stoff (0,23 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,72-1,86 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H), 2,76 (s, 6H); 3,12-3,23 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,43-7,54 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,37 (s, 1H),
- 20 9,52 (s, 1H); Massespektrum : (M+H)⁺ 510.

Eksempel 19

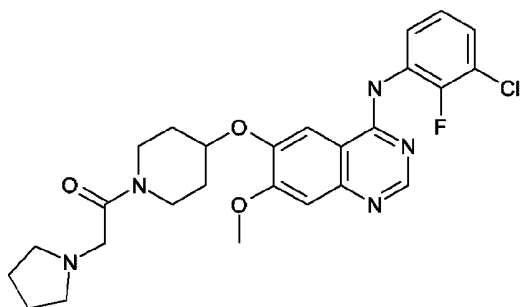
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(morfolinoacetyl)piperidin-4-yloksy]kinazolin



En suspensjon av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-(kloracetyl)piperidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin (0,15 g) (utgangsmateriale for Eksempel 17) og natriumjodid (0,02 g) i morfolin (5 ml) ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble inndampet under vakuum og residuet oppløst i metylenklorid/metanol. Dette ble adsorbert på silika og renset ved kolonnekromatografi på silika under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 90/10). Fraksjonene inneholdende tittelproduktet ble samlet og inndampet under vakuum. Residuet ble utgnidd med dietyleter, filtrert og tørket under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et beige krystallinsk fast stoff (0,105 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆ og CD₃COOD) 1,57-1,80 (m, 2H), 1,91-2,12 (m, 2H), 2,40-2,51 (m, 4H), 3,14-3,48 (m, 4H), 3,52-3,61 (m, 4H), 3,81-3,90 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,76 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,42-7,54 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 530.

15 **Eksempel 20**

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-4-yloksy]kinazolin



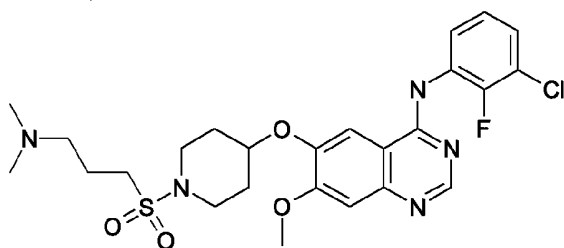
En suspensjon av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-(kloracetyl)piperidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin (0,15 g) (utgangsmateriale anvendt i Eksempel 17) og natriumjodid (0,02 g) i pyrrolidin (5 ml) ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Blandingen ble

inndampet under vakuum og residuet oppløst i metylenklorid/metanol. Dette ble adsorbent på silika og renset ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 92/8). Fraksjonene inneholdende tittelproduktet ble samlet og inndampet under vakuum og residuet utgitt med dietyler, filtrert og tørket under

- 5 vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et hvitt, krystallinsk fast stoff. (0,085 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,57-1,77 (m, 6H), 1,92-2,09 (m, 2H), 3,20-3,48 (m, 8H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,75 (m, 1H), 7,2-7,31 (m, 2H), 7,45 – 7,55 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Massespektrum : (M+H)⁺ 514.

10 Eksempel 21

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{1-[3-(dimetylamino)propylsulfonyl]piperidin-4-yloksy}-7-metoksykinazolin



- 15 En suspensjon av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{1-[3-klorpropylsulfonyl]piperidin-4-yloksy}-7-metoksykinazolin (0,15 g) og natriumjodid (0,03 g) i en etanolisk løsning av dimetylamin (33%) (15 ml) ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer.

Reaksjonsblandingen ble adsorbent på silika og renset ved kolonnekromatografi på silika under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (mettet med

- 20 ammoniakk) (100/0 til 88/12). Fraksjonene inneholdende tittelproduktet ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga tittelproduktet (0,105 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,75-1,87 (m, 4H), 2,0-2,11 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,30 (t, 2H), 3,05-3,14 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,69 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Massespektrum : (M+H)⁺ 552

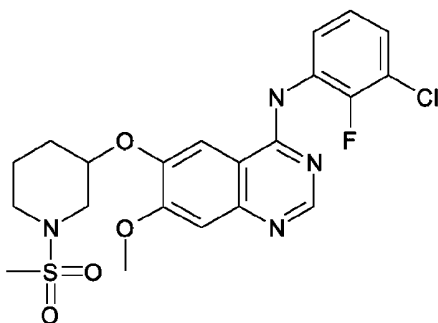
- 25 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{1-[3-klorpropylsulfonyl]piperidin-4-yloksy}-7-metoksykinazolin-utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

3-klorpropansulfonylchlorid (174 mg) ble satt til en løsning av 6-(piperidin-4-yloksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin-dihydroklorid (190 mg; utgangsmateriale for Eksempel 16) og diisopropyletylamin (140 mg) i metylenklorid (5 ml) ved

omgivelsestemperatur og reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble adsorbent på silika og residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silika under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 94/6). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga 4-(3-
 5 klor-2-fluoranilino)-6-{1-[3-klorpropylsufonyl]piperidin-4-yloksy}-7-metoksykinazolin som en brun gummi (0,15 g); Massespektrum : (M+H)⁺ 543.

Eksempel 22

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-(metylsufonyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin



10

Metansulfonylchlorid (42 mg) ble satt til en løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin (134 mg) og diisopropyletylamin (65 mg) i metylenklorid (5 ml) ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble adsorbent på silika og residuet ble renset
 15 ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol(100/0 til 95/5). Fraksjonene inneholdende tittelproduktet ble samlet og inndampet under vakuum og residuet utgitt med dietyler, filtrert og tørket under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som en blanding av 3R og 3S isomerer (0,10 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆ og CD₃COOD) 1,54-2,07 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,21-3,37 (m,
 20 2H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,70 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,37 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 481.

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin-utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

4-nitrobenzensulfonylchlorid (4,4 g) ble satt til en omrørt løsning av tert-butyl-3-
 25 hydroxypiperidin-1-karboksylat (4,0 g) og pyridin (2,25 ml) i metylenklorid (80 ml) og omrørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble hallet i mettet natriumbikarbonat-løsning. Det organiske laget ble separert, vasket med saltvann og tørket

over natriumsulfat. Løsningen ble inndampet under vakuum og utgnidd med dietyleter og filtrert for å fjerne uønskede faste stoffer. Dietyleter-væskene ble inndampet under vakuum og oppløst i metylenklorid før rensning ved kolonnekromatografi på silika under eluering med etylacetat/isoheksan (20/80). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og

5 inndampet under vakuum, hvilket ga tert-butyl-3-[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]piperidin-1-karboksylat som et gult, krystallinsk fast stoff (6,77 g); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,43 (s, 9H), 1,40-1,54 (m, 1H), 1,70-1,94 (m, 3H), 3,22-3,60 (m, 4H), 4,67 (m, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,40 (s, 2H).

Dimetylformamid (23 ml) ble satt til 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-hydroksy-7-

10 metoksykinazolin, tert-butyl-3-[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]piperidin-1-karboksylat (1,93 g) og cesium-fluorid (2,28 g). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 4 dager. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum og fordelt mellom metylenklorid og vann. Løsningene ble filtrert for å fjerne uoppløselige faste stoffer og metylenkloridet ble vasket med vann og mettet saltvann og adsorbert på silika. Produktet ble deretter rensset ved

15 kolonnekromatografi på silika under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 94/6). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-(1-tert-butoksykarbonylpiperidin-3-yloksy)-7-metoksykinazolin som en gul gummi (0,67 g); Massespektrum: (M+H)⁺ 503.

20 Trifluoreddiksyre (5 ml) ble satt til en løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-(1-tert-butoksykarbonylpiperidin-3-yloksy)-7-metoksykinazolin (0,67 g) i metylenklorid (15 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum og residuet oppløst i metylenklorid. Metylenklorid-løsningen ble vasket med en mettet løsning av natriumbikarbonat, vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og

25 inndampet, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin (0,28 g); Massespektrum: (M+H)⁺ 403.

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-hydroksy-7-metoksykinazolin-utgangsmaterialet anvendt ovenfor ble fremstilt som følger:

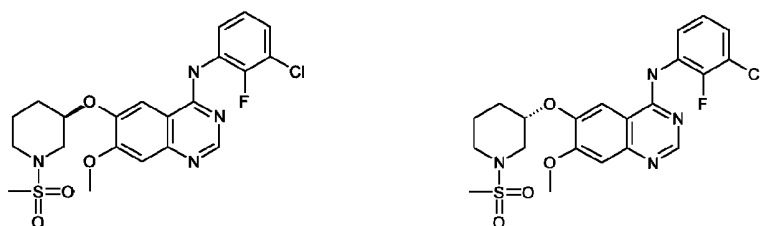
6-acetoksy-4-klor-7-metoksykinazolin (Eksempel 25-5 i WO01/66099; 10,0 g, 39,6

30 mmol) ble suspendert i acetonitril (400 ml) og 3-klor-2-fluoranilin (6,05 g, 41,6 mmol) og hydrogenklorid (4,0M løsning i 1,4-dioksan) (10,4 ml, 41,6 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i én time og fikk deretter avkjøles til omgivelsestemperatur. Det resulterende utfelte stoff ble filtrert fra, vasket med acetonitril og

dietyleter, hvilket ga et hvitt, fast stoff. Dette faste stoffet ble tilsatt i porsjoner til en omrørt 7N metanolisk ammoniakk-løsning (400 ml). Blandingen ble omrørt i to timer og fellingen filtrert, vasket med acetonitril fulgt av dietyleter og tørket under vakuum, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-hydroksy-7-metoksykinazolin som et hvitt, fast stoff (12,1 g, 95%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 3,95 (s, 3H); 7,18(s,1H) ; 7,20-7,25 (m, 1H); 7,39-7,44 (m,1H);7,47-7,52(m,1H) ; 7,65(s,1H) ; 8,31 (s, 1H) ; 9,45(br.s,1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 320.

Eksempel 22.1

Spaltning til 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3R)-1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin og
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3S)-1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin



Den racemiske blanding oppnådd i Eksempel 22 (36 mg) ble spaltet til 3R og 3S enantiomerer ved chiral HPLC ved anvendelse av de følgende betingelser:

Kolonne	10µm Chiralpak AS (20mm x 250mm) nr.AS00CJ-IB004
Elueringsmiddel	Isoheksan/etanol (80/20)
Ovnstemperatur	Omgivelse
Strømning	10 ml/min
Bølgelengde	254nm
Prøvekonsentrasjon	0,9 mg/ml i etanol
Kjøretid	110 min.

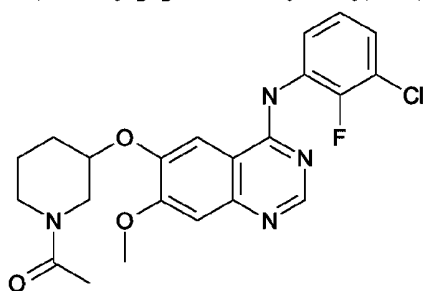
Første eluerte enantiomer (10,1 mg); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,60-1,80 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 1H), 1,95-2,08 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,20-3,45 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,70 (dd, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,70-4,90 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 2H), 7,50-7,70 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,50 (s,1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 481.

Andre eluerte enantiomer (18,7 mg); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,60-1,80 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 1H), 1,95-2,08 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,20-3,45 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,70 (dd, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,70-4,90 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 2H), 7,50-7,70 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,50 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 481.

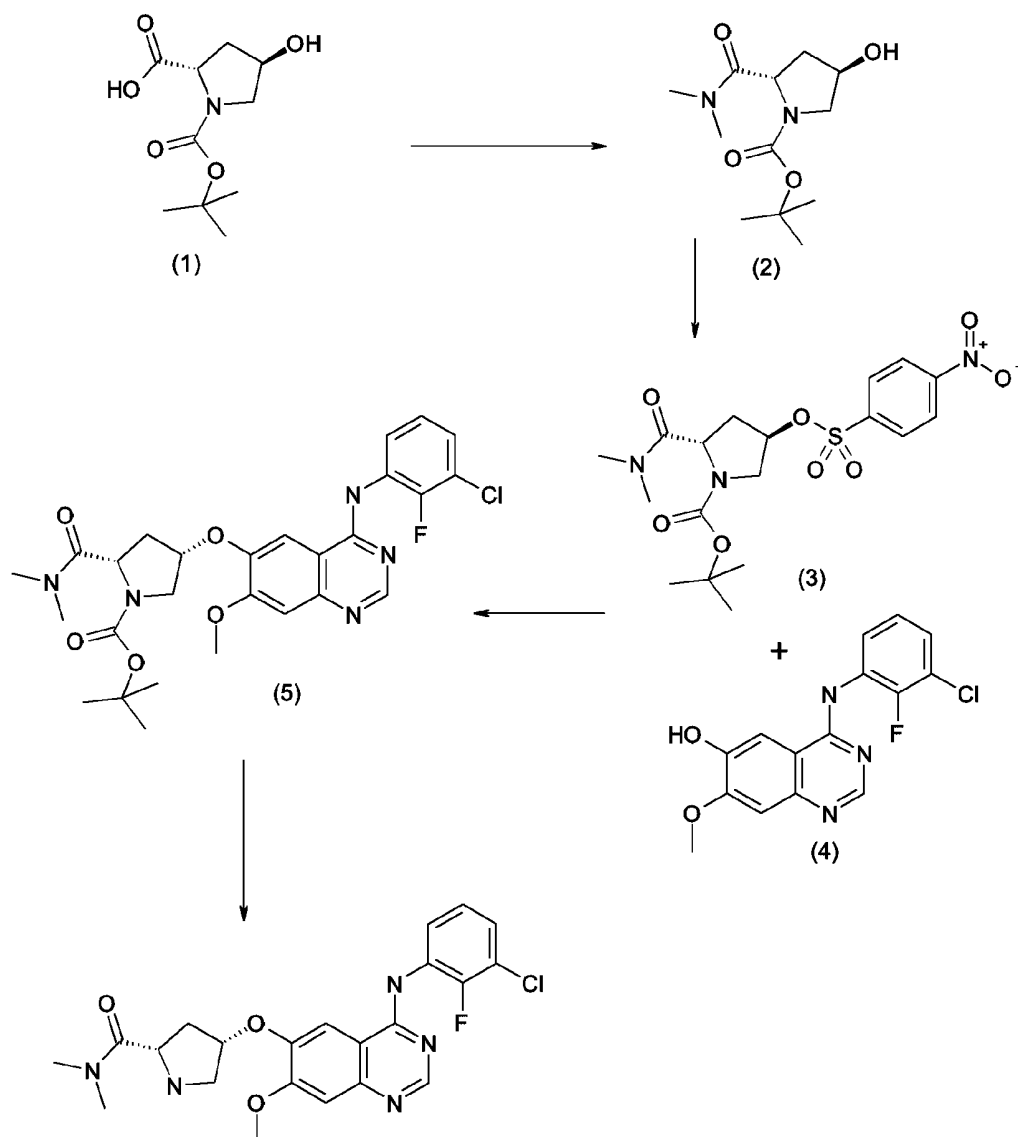
5

Eksempel 23

6-(1-acetylpiperidin-3-yloksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin



Acetylklorid (27 mg) ble satt til en løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-(piperidin-3-yloksy)-7-metoksykinazolin (utgangsmateriale beskrevet i Eksempel 22; 134 mg) og diisopropyletylamin (65 mg) i metylenklorid (5 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble adsorbent på silika og renset ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 95/5). Fraksjonene inneholdende det nødvendige produkt ble samlet og inndampet, hvilket ga tittelproduktet (0,07 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆ ved 373K) 1,52-1,62 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,06-2,15 (m, 1H), 3,43-3,64 (m, 3H), 3,82-4,04 (m, 4H), 4,58 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,30 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 445.

Eksempel 24**4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2S,4S)-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin**

- 5 Trifluoreddiksyre (5 ml) ble satt til en løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2S,4S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin (0,17 g) i metylenklorid (10 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum og residuet oppløst i metanol (mettet med ammoniakk)/metylenklorid, adsorbent på silika og renses ved
- 10 kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (100/0 til 85/15). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble

samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som en fargeløs gummi som krystalliserte ved henstand (0,13 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆ og CD₃COOD) 1,85-1,96 (m, 1H), 2,84-2,95 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,24-3,32 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,31 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,37 (s, 1H);

5 Massespektrum: (M+H)⁺ 460.

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2S,4S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin-utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

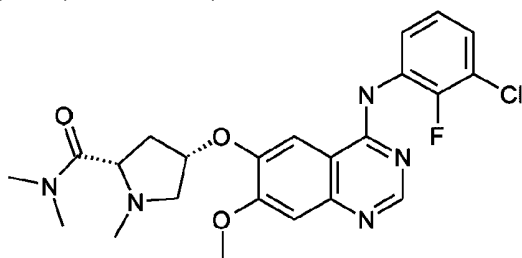
1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (2,48 g) ble satt til en
10 omrørt suspensjon av *N*-tert-butoksykarbonyl-L-hydroksyprolin (2,0 g), 4-(dimetylamino)pyridin (5,28 g) og dimetylaminn-hydroklorid (1,4 g) i metylenklorid (100 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med sitronsyre (1,0 M), mettet natriumbikarbonat og mettet saltvann før tørking over magnesiumsulfat. Produktet ble deretter renset ved kolonnekromatografi på silika under
15 eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 90/10). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga (2S,4R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-4-hydroksy-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)pyrrolidin som en fargeløs gummi (1,01 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,29-1,40 (m, 9H), 1,74-1,83 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,40 (m, 1H),
20 4,28 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,95 (d, 1H).

4-nitrobenzensulfonylklorid (0,895 g) ble satt til en omrørt løsning av (2S,4R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-4-hydroksy-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)pyrrolidin (0,993 g) og pyridin (0,6 g) i metylenklorid (10 ml) og omrørt ved 4°C i 16 timer under en atmosfære av nitrogen. Reaksjonsblandingen ble vasket med vandig sitronsyre (1,0 M), mettet natriumbikarbonat og
25 tørket over magnesiumsulfat. Produktet ble deretter renset ved kolonnekromatografi på silika under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 95/5). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga (2S,4R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)-4-[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]pyrrolidin som en gul gummi (0,685 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO
30 d₆) 1,30-1,36 (s, 9H), 1,98-2,07 (m, 1H); 2,37-2,48 (m, 1H); 2,83 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,47 (d, 2H).

Dimetylformamid (8 ml) ble satt til 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-hydroksy-7-metoksykinazolin (0,489 g; fremstilt som beskrevet i utgangsmaterialene for Eksempel 22), (2S,4R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(N,N-dimetylkarbamoyl)-4-[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]pyrrolidin (0,678 g) og cesiumfluorid (0,697 g). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum og residuet oppløst i metylenklorid/metanol og adsorbent på silika. Produktet ble deretter renset ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 90/10). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet. Residuet ble renset påny ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av etylacetat/metanol (100/0 til 92/8). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2S,4S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(N,N-dimetylkarbamoyl)pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin som en fargeløs gummi som krystalliserte ved henstand (0,36 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆ @ 373K) 1,41 (s, 9H), 1,99 (m, 1H), 2,92-3,03 (m, 7H); 3,44 (m, 1H), 3,96(s 3H), 4,14 (m, 1H), 4,70 (t, 1H), 5,10 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,30 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 560.

Eksempel 25

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetylkarbamoyl)-1-metylpyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin



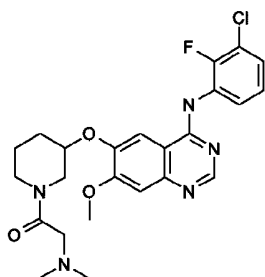
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2S,4S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(N,N-dimetylkarbamoyl)pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin (fremstilt som beskrevet i Eksempel 24; 0,18 g), maursyre (0,31 ml) og formaldehyd (0,51 ml) ble oppvarmet ved 85°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og inndampet under vakuum. Det resulterende residuet ble fordelt mellom metylenklorid/n-propanol og mettet natriumbikarbonat. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, adsorbent på silika og renset ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 90/10). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet

under vakuum, hvilket ga et hvitt, krystallinsk fast stoff. Det faste stoffet ble vasket med vann, oppløst i metylenklorid og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum, hvilket ga tittelproduktet (0,11 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,87 (t, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,85-2,94 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 5,04 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,45-7,56 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,56 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 474.

Eksempel 26

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-(N,N-dimetylaminoacetyl)piperidin-3-yloksy]-7-

10 metoksykinazolin



6-[1-(kloracetyl)piperidin-3-yloksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin (470 mg, 0,98 mmol) ble behandlet med en 33% løsning av dimetylamin i etanol (20 ml) og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Løsningsmidlet ble avdampet under vakuum og residuet renses ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (9/1).

Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet under vakuum. Residuet ble kolonnekromatografert påny under eluering med metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (92/8). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet, hvilket ga tittelproduktet (185 mg, 39%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆ ved 100°C.) 1,40-1,65 (m, 1H); 1,75-1,95 (m, 2H); 2,00-2,30 (m, 7H); 3,05 (dd, 2H); 3,40-3,62 (m, 2H); 3,62-3,75 (m, 1H); 3,88 (dd, 1H); 3,95 (s, 3H); 4,45-4,65 (m, 1H); 7,15-7,30 (m, 2H); 7,30-7,47 (m, 1H); 7,50-7,7 (m, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 9,25 (s, 1H);

Massespektrum : (M+H)⁺ 488.

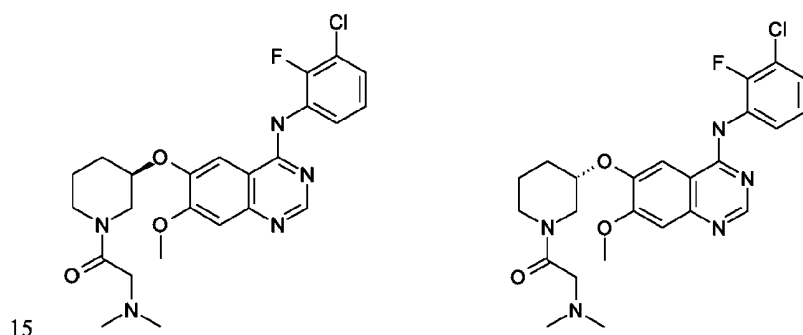
6-[1-(kloracetyl)piperidin-3-yloksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin- materialet ble fremstilt som følger:-

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin (430 mg, 1,07 mmol) (Fremstilt som beskrevet i Eksempel 22 under fremstilling av utgangsmateriale),

kloracetylklorid (126 mg, 1,12 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (519 mg, 4,02 mmol) i metylenklorid (15 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsningsmidlet ble avdampet under vakuum og residuet rensset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol- (mettet med ammoniakk) (92/8) løsningsmiddel. Fjerning av løsningsmidlet under vakuum ga 6-[1-(kloracetyl)piperidin-3-yloksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin som en gul gummi (470 mg). Dette materialet ble anvendt uten noen ytterligere rensning); Massespektrum: (M+H)⁺ 479.

Eksempel 26.1

- 10 **Spaltning til 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*R*)-1-(*N,N*-dimetylaminoacetyl) piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin og 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*S*)-1-(*N,N*-dimetylaminoacetyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin**

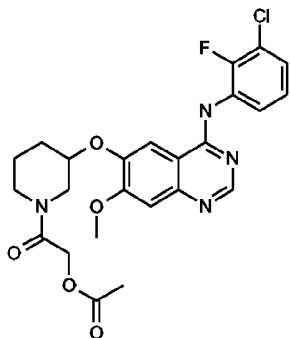


Den racemiske blanding oppnådd i Eksempel 26 (320 mg) ble spaltet til 3*R* og 3*S* enantiomerer ved chiral HPLC ved anvendelse av de følgende betingelser:

Kolonne	Merck 50mm 20µm Chiralpak AS VCSP nr.AS00SC-JG001
Elueringsmiddel	Isoheksan/EtOH 80/20
Ovnstemperatur	Omgivelse
Strømning	40 ml/min
Bølgelengde	254nm
Prøvekonsentrasjon	10 mg/ml i EtOH/Acetonitril 80/20
Kjøretid	110 min.

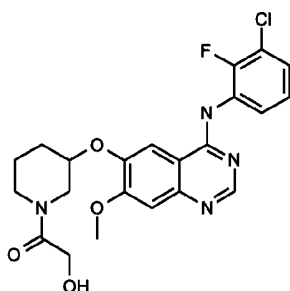
Første eluerte enantiomer (103 mg); Massespektrum: (M+H)⁺ 488.

- 20 Andre eluerte enantiomer (97 mg); Massespektrum: (M+H)⁺ 488.

Eksempel 27**6-[1-(acetoksyacetyl)piperidin-3-yloksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin**

En suspensjon av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin-
 5 dihydroklorid (1,0 g, 2,28 mmol; fremstilt som beskrevet i Eksempel 45) i metylenklorid (30 ml) ble behandlet med *N,N*-diisopropyletylamin (1,21 g, 9,33 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Den resulterende løsningen ble avkjølt til 0°C i en nitrogen-atmosfære, acetoksyacetylchlorid (354 mg, 2,60 mmol) ble tilsatt og blandingen fikk langsomt oppvarmes til romtemperatur med omrøring. Løsningsmidlet ble avdampet under vakuum og
 10 residuet renses ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol- (mettet med ammoniakk) (98/2) løsningsmiddel. Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga tittelproduktet (1,0 g, 87%); ¹H NMR
Spektrum: (DMSO *d*₆ ved 100°C.) 1,50-1,60 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 2H), 2,03 (s, 3H); 2,04-
 2,10(m, 1H); 3,40-3,60(m, 3H); 3,78-3,86(m, 1H); 3,97(s, 3H); 4,52-4,60(m, 1H); 4,75 (d,
 15 2H); 7,20-7,28(m, 2H); 7,38-7,44(m, 1H); 7,54-7,64(m, 1H); 7,88(s, 1H); 8,40(s, 1H); 9,22 (bs, 1H);

Massespektrum: (M+H)⁺ 503

Eksempel 28**20 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-(hydroksyacetyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin**

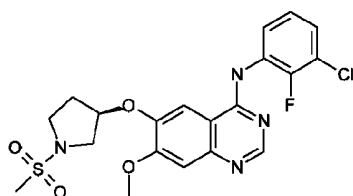
6-[1-(acetoksyacetyl)piperidin-3-yloksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin (930 mg, 1,85 mmol) (fremstilt som beskrevet i Eksempel 27) og kaliumkarbonat (385 mg, 2,79 mmol) i metanol (50 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Løsningsmidlet ble avdampet under vakuum og residuet renset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (92/8). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet. Residuet ble utgnidd med aceton, filtrert og tørket, hvilket ga tittelproduktet (574 mg, 67%);

¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆ ved 100 °C) 1,50-1,60 (m, 1H); 1,80-1,92 (m, 2H); 2,04-2,13 (m, 1H); 3,44-3,56 (m, 3H); 3,77-3,88 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 4,10 (d, 2H); 4,50-4,60 (m, 1H); 7,20-7,27 (m, 2H); 7,38-7,42 (m, 1H); 7,55-7,60 (m, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,38(s, 1H); 9,25 (bs, 1H); Massespektrum : (M+H)⁺ 461.

Eksempel 29

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*R*)-1-(metylsulfonyl)pyrrolidin-3-yloksy]-7-

15 metoksykinazolin



4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin-hydroklorid (0,21 g, 0,49 mmol) ble oppløst i en blanding av diklormetan (4 ml), pyridin (1 ml) og diisopropyletylamin (0,17 ml) under en nitrogen-atmosfære. Metansulfonylchlorid (0,06 ml, 0,07 mmol) ble satt til den omrørte løsningen. Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat og mettet vandig natriumbikarbonat. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (96/4). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet under vakuum og den gjenværende gummi ble utgnidd med dietyleter, filtrert og tørket under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et hvitt, fast stoff (0,17 g, 74%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 2,18-2,37 (m, 2H); 2,93 (s, 3H); 3,33-3,45 (m, 2H); 3,5 (d, 1H); 3,69 (dd, 1H); 3,92 (s, 3H); 5,17 (m, 1H); 7,15-7,35 (m, 2H);

7,40-7,60 (m, 2H); 7,5 (m, 2H); 7,80 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 9,6 (s, 1H); Massespektrum: $(M+H)^+$ 467.

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin-hydroklorid-utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

5 (3*S*)-1-tert-butoksykarbonyl-3-hydroksypyrrolidin (3,75 g, 20 mmol) ble omsatt med 4-nitrobenzensulfonylchlorid ved anvendelse av samme metodikk som beskrevet ved fremstilling av tert-butyl-3-[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]piperidin-1-karboksyat i Eksempel 22, hvilket ga tert-butyl-(3*S*)-3-[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]pyrrolidin-1-karboksyat som et krystallinsk blek-brunt fast stoff (5,0 g, 67%); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,44 (s, 9H); 2,05-
10 2,2 (m, 2H); 3,37-3,59 (m, 4H); 5,16-5,23 (m, 1H); 8,12 (d, 2H); 8,41 (d, 2H).

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-hydroksy-7-metoksykinazolin (fremstilt som beskrevet i utgangsmaterialene anvendt i Eksempel 22; 4,0 g, 12,5 mmol) ble blandet med tert-butyl (3*S*)-3-[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]pyrrolidin-1-karboksyat (4,7 g, 12,6 mmol) og cesium-fluorid (5,7 g, 7,5 mmol). Tørr N,N-dimetylformamid (60 ml) ble deretter tilsatt og blandingen
15 omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Blanding ble fortynnet med etylacetat og filtrert. Filtratet ble vasket med vann, 50% vandig saltvann deretter saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (98/2). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*R*)-1-
20 (tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin som et tørt skum (2,35 g, 38%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,39 (s, 9H); 2,10-2,30 (m, 2H); 3,35-3,50 (m, 3H); 3,64-3,71 (m, 1H); 3,92 (s, 3H); 5,12 (m, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,23-7,27 (m, 1H); 7,44-7,55 (m, 2H); 7,80 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 9,61 (s, 1H); Massespektrum: $(M+H)^+$ 489.

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*R*)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-3-yloksy]-7-
25 metoksykinazolin (2,3 g, 4,7 mmol) ble oppløst i acetonitril (35 ml) og hydrogenklorid (4,0M i 1,4-dioksan) (4,7 ml, 18,8 mmol) ble tilsatt. Blanding ble oppvarmet til tilbakeløp i én time. Etter avkjøling til romtemperatur ble det faste stoffet filtrert, vasket med acetonitril og dietyleter og tørket under vakuum, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin-hydroklorid som et hvitt, fast stoff (1,9 g, 95%);
30 ¹H NMR Spektrum (DMSO d₆) 2,17-2,29 (m, 1H); 2,34-2,44 (m, 1H); 3,1-3,3 (m, 3H); 3,72-3,84 (m, 1H); 4,00 (s, 3H); 5,44 (m, 1H); 7,31-7,38 (m, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,49-7,55 (m, 1H); 7,59-7,65 (m, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 9,43 (br.s 1H); 9,62 (br.s, 1H); 12,25 (br.s, 1H); Massespektrum : $(M-H)^-$ 387.

Eksempel 30**4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*S*)-1-(metylsulfonyl)pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin**

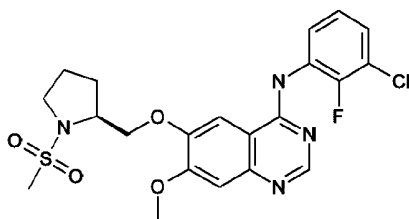
Ved anvendelse av en lignende prosedyre som den beskrevet i Eksempel 29 ble 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin-hydroklorid (210 mg) omsatt med metansulfonylchlorid, hvilket ga tittelproduktet (100 mg, 43%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 2,18-2,37 (m, 2H); 2,93 (s, 3H); 3,38-3,52 (m, 3H); 3,69 (dd, 1H); 3,92 (s, 3H); 5,17 (m, 1H); 7,15-7,35 (m, 2H); 7,40-7,60 (m, 2H); 7,80 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 9,58(s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 467.

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin-hydroklorid-utgangsmaterialet ble fremstilt ved anvendelse av en lignende prosess som den beskrevet for fremstilling av utgangsmaterialene i Eksempel 29 som beskrevet nedenfor:

(R)-1-tert-butoksykarbonyl-3-hydroksypyrrolidin (3,75 g, 20 mmol) ble omdannet til tert-butyl-(3*R*)-3-[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]pyrrolidin-1-karboksylat (2,21 g, 59%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,44 (s, 9H); 2,05-2,25 (m, 2H); 3,37-3,59 (m, 4H); 5,20 (s, 1H); 8,11 (d, 2H); 8,41 (d, 2H).

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-hydroksy-7-metoksykinazolin ble omsatt med tert-butyl-(3*R*)-3-[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]pyrrolidin-1-karboksylat, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*S*)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin som et tørt skum (2,9 g, 95%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,40 (s, 9H); 2,07-2,29 (m, 2H); 3,32-3,50 (m, 3H); 3,64-3,70 (dd, 1H); 3,92 (s, 3H); 5,08-5,18 (m, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,23-7,30 (m, 1H); 7,43-7,55 (m, 2H); 7,79 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 9,6 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 489.

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*S*)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin ble omsatt med hydrogenklorid (4,0M i 1,4-dioksan), hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin-hydroklorid (1,94 g, 93%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 2,18-2,28 (m, 1H); 2,35-2,45 (m, 1H); 3,27-3,46 (m, 3H); 3,73-3,82 (m, 1H); 3,99 (s, 3H); 5,41-5,47 (m, 1H); 7,31-7,37 (m, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,47-7,54 (m, 1H); 7,58-7,64 (m, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 9,42 (bs, 1H); 9,61 (bs, 1H); 12,24 (bs, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 389.

Eksempel 31**4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-1-metylsulfonylpyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin**

5 Ved anvendelse av en lignende prosedyre som den beskrevet i Eksempel 29 ble 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin-hydroklorid (300 mg) omsatt med metansulfonylchlorid, hvilket ga tittelproduktet (200 mg, 61%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO *d*₆) 1,88-2,17 (m, 4H); 2,98 (s, 3H); 3,38 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 4,15 (m, 2H); 7,20 (s, 1H); 7,20-7,30 (m, 1H); 7,42-7,53 (m, 2H); 7,81 (s, 1H); 8,37
10 (s, 1H); 9,62 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 481.

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin-hydroklorid-utgangsmaterialet ble fremstilt som beskrevet nedenfor:

4-klor-6-hydroksy-7-metoksykinazolin (fremstilt som beskrevet ved fremstilling av utgangsmaterialer for Eksempel 16; 2,75 g, 13 mmol) ble blandet med trifenylfosfin (5,13 g,
15 19,6 mmol) og (2S)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin (3,94 g, 19,6 mmol). Metylenklorid (85 ml) ble tilsatt og blandingen avkjølt under nitrogen i et is/vannbad. Di-tert-butyl-azodikarboksylat (4,51 g, 19,6 mmol) ble oppløst i metylenklorid (35 ml) og tilsatt dråpevis slik at den indre temperatur forble mindre enn 10°C. Da tilsetningen var fullstendig ble kjølebadet fjernet og reaksjonsblandingen omrørt i 3 timer. Løsningsmidlet ble
20 fjernet under vakuum og residuet renses ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/etylacetat (mettet med ammoniakk) (70/30), hvilket ga 4-klor-7-metoksy-6-{[(2S)-1-tert-butoksykarbonylpyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin som en gummi (6,15 g); Massespektrum : (M+H)⁺ 394.

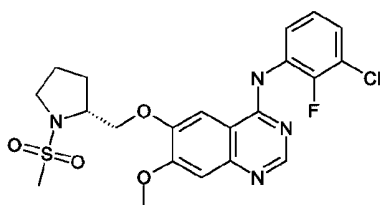
Til en løsning av 4-klor-7-metoksy-6-{[(2S)-1-tert-butoksykarbonylpyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin i acetonitril (120 ml) ble 3-klor-2-fluoranilin (1,4 ml, 12,7 mmol) og
25 hydrogenklorid (4,0M i 1,4-dioksan) (13 ml, 52 mmol) tilsatt. Denne blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i én time. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble fellingen filtrert fra, vasket med acetonitril fulgt av dietyleter og tørket under vakuum, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin-hydroklorid som

et gult, fast stoff (5,73 g, 100%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,70-2,10 (m, 3H); 2,10-2,30 (m, 1H); 3,00-3,80 (m, 2H); 3,97- 4,10 (m, 4H); 4,45-4,57 (m, 2H); 7,32-7,38 (m, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,49-7,55 (m, 1H); 7,59-7,65 (m, 1H); 8,65 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 9,31 (bs, 1H); 9,67 (bs, 1H); 12,09 (bs, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 403.

5

Eksempel 32

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2R)-1-metylsulfonylpyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin



10 Ved anvendelse av en lignende prosess som den beskrevet i Eksempel 29 ble 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmetoksy]kinazolin-hydroklorid (300 mg) omsatt med metansulfonylchlorid, hvilket ga tittelproduktet (250 mg, 76%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,88-2,12 (m, 4H); 2,99 (s, 3H); 3,30-3,34 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 4,15 (m, 2H); 7,15-7,30 (m, 2H); 7,40-7,55 (m, 2H); 7,81 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 9,62 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 481.

15

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmetoksy]kinazolin-hydroklorid-utgangsmaterialet ble fremstilt ved anvendelse av en analog prosess som den beskrevet for fremstilling av utgangsmaterialet anvendt i Eksempel 31:

4-klor-7-metoksy-6-hydroksykinazolin (2,78 g) ble omsatt med (2R)-1-(tert-

20 butoksykarbonyl)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin (3,98 g), hvilket ga 4-klor-7-metoksy-6-[(2R)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin (5,0 g, 100%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,37 (s, 9H); 1,66-1,88 (m, 2H); 1,90-2,07 (m, 2H); 3,15-3,24 (m, 1H); 3,41-3,49 (m, 1H); 4,00 (s, 3H); 4,10-4,25 (m, 3H); 7,44 (d, 2H); 8,85 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 394.

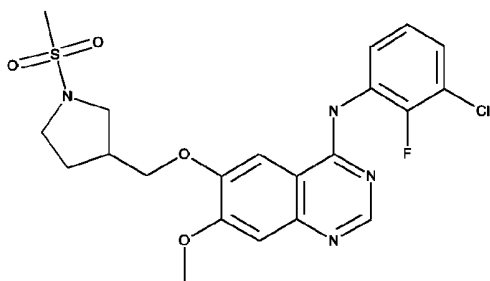
25

4-klor-7-metoksy-6-[(2R)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin ble omsatt med 3-klor-2-fluoranilin, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2R)-pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin-hydroklorid (5,3 g 100%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,70-1,84 (m, 1H); 1,87-1,97 (m, 1H); 1,99-2,08 (m, 1H); 2,17-2,28 (m, 1H); 3,18-3,27 (m, 2H); 3,98-4,10 (m, 4H); 4,45-4,57 (m, 2H); 7,32-7,38 (m, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,49-7,55 (m,

1H); 7,59-7,65 (m, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 9,30 (bs, 1H); 9,67 (bs, 1H); 12,09 (bs, 1H); Massespektrum: (M-H)⁻ 401.

Eksempel 33

5 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[1-(metylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]metoksy}kinazolin



Ved anvendelse av en lignende prosedyre som den beskrevet i Eksempel 29 ble 4-(3-
 10 klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(pyrrolidin-3-ylmetoksy)kinazolin-hydroklorid (300 mg)
 omsatt med metansulfonylchlorid, hvilket ga tittelproduktet (200 mg, 67%); ¹H NMR
Spektrum: (DMSO d₆ + CD₃COOD) 1,75-1,89 (m, 1H); 2,08-2,18 (m, 1H); 2,77-2,86 (m,
 1H); 2,91 (s, 3H); 3,12-3,18 (m, 1H); 3,25-3,43 (m, 2H); 3,47-3,52 (m, 1H); 3,94 (s, 3H);
 4,06-4,09 (m, 2H); 7,15-7,30 (m, 2H); 7,43-7,53 (m, 2H); 7,81(s, 1H) ; 8,38 (s, 1H);
 15 Massespektrum: (M+H)⁺ 481.

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(pyrrolidin-3-ylmetoksy)kinazolin-hydroklorid-
 utgangsmaterialet ble fremstilt ved anvendelse av en analog prosess som den beskrevet for
 fremstilling av utgangsmaterialene i Eksempel 31 som følger:

4-klor-7-metoksy-6-hydroksykinazolin (2,5 g) ble omsatt med 1-(tert-
 20 butoksykarbonyl)-3-(hydroksymetyl)pyrrolidin (3,58 g), hvilket ga 4-klor-7-metoksy-6-{[1-
 (tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-3-yl]metoksy}kinazolin (5,36 g, 100%); ¹H NMR Spektrum:
 (DMSO d₆) 1,39 (s, 9H); 1,45-1,79 (m, 2H); 1,97-2,08 (m, 1H); 2,65-2,74 (m, 1H); 2,91-3,17
 (m, 2H); 3,40-3,52 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 4,15-4,22 (m, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,86
 (s, 1H); Massespektrum : (M+H)⁺ 394.

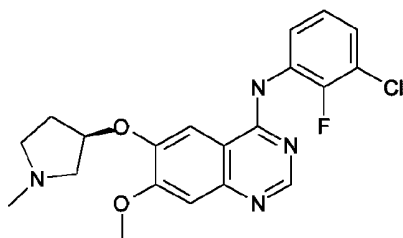
25 4-klor-7-metoksy-6-{[1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-3-yl]metoksy}kinazolin (4,5
 g) ble omsatt med 3-klor-2 fluoranilin, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-
 (pyrrolidin-3-ylmetoksy)kinazolin-hydroklorid (5,45 g, 100%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO

d_6) 1,71-1,85 (m, 1H); 2,10-2,22 (m, 1H); 2,81-2,91 (m, 1H); 2,97-3,07 (m, 1H); 3,11-3,22 (m, 1H); 3,24-3,33 (m, 1H); 3,35-3,46 (m, 1H); 4,00 (s, 3H); 4,28-4,34 (m, 2H); 7,31-7,37 (m, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,49-7,54 (m, 1H); 7,59-7,64 (m, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 9,32 (bs, 2H); 12,05 (bs, 1H); Massespektrum : (M-H)⁻ 401.

5

Eksempel 34

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3R)-1-metylpyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin

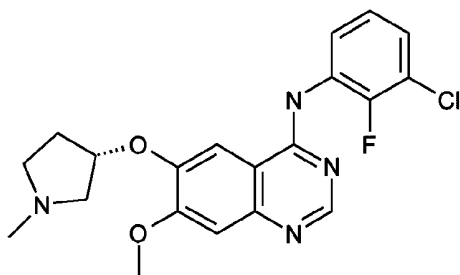


4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3R)-pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin-

- 10 hydroklorid (0,24 g, 0,56 mmol; fremstilt som beskrevet i Eksempel 29 - fremstilling av utgangsmaterialer) ble oppløst i maursyre (4 ml) og formaldehyd (37% vekt/volum i vann) (2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 85°C i én time og deretter inndampet under vakuum og azeotrop-behandlet med toluen. Residuet ble fordelt mellom etylacetat og mettet vandig NaHCO₃. Det organiske laget ble separert, vasket med saltvann, tørket over Na₂SO₄,
- 15 filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (94/6). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet, inndampet og residuet utgitt med isohexsan/dietyleter, filtrert og tørket under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et hvitt, fast stoff (0,13 g; 59%);
- 20 ¹H NMR Spektrum: (DMSO d_6) 1,70-1,9 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,30-2,50 (m, 2H); 2,55-2,75 (m, 2H); 2,91-3,00 (m, 1H); 3,91 (s, 3H); 4,90-5,10 (m, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,20-7,35 (m, 1H); 7,40-7,58 (m, 2H); 7,64 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,57 (s, 1H); Massespektrum: (M-H)⁻ 401.

Eksempel 35

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3S)-1-metylpyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin



4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3S)-1-tert-butoksykarbonylpyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin (0,30 g) ble oppløst i maursyre (5 ml) og formaldehyd (37% vekt/volum i vann) (2,5 ml) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 85°C i én time og deretter inndampet under vakuum og azeotrop-behandlet med toluen. Residuet ble fordelt mellom etylacetat og mettet vandig NaHCO₃. Det organiske laget ble separert, vasket med saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (100/0 til 94/6). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet, inndampet og residuet utgnidd med dietyler, filtrert og tørket under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et hvitt, fast stoff (0,133 g; 35%);

¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 1,70-1,90 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,32-2,50 (m, 2H), 2,55-2,75 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,93-5,10 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 1H), 7,40-7,55 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,55 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺

403.

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3S)-1-tert-butoksykarbonylpyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin-utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

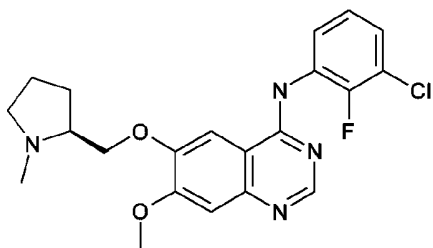
En løsning av 4-nitrobenzenesulfonylchlorid (4,44 g) i metylenklorid (50 ml) ble satt til en omrørt løsning av tert-butyl-3-(R)-hydroksypyrrrolidin-1-karboksylat (3,75 g) og pyridin (2,5 ml) i metylenklorid (30 ml) ved 10°C og blandingen fikk oppvarmes til omgivelsestemperatur med omrøring. Reaksjonsblandingen ble hellet i mettet natriumbikarbonat-løsning. Det organiske laget ble separert, vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat. Løsningen ble inndampet under vakuum, hvilket ga tert-butyl-3-(R)-[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]pyrrolidin-1-karboksylat som et gult, krystallinsk fast stoff. (4,37 g, 59%); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,43 (s, 9H), 1,80-2,40 (m, 2H), 3,30-3,65 (m, 4H), 5,20 (bs, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,42 (d, 2H).

En blanding av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-hydroksy-7-metoksykinazolin (2,0 g; fremstilt som beskrevet i Eksempel 22 - fremstilling av utgangsmaterialer), tert-butyl-3-(R)-

[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]pyrrolidin-1-karboksylat (2,4 g) og cesiumfluorid (2,9 g) i dimetylformamid (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum og fordelt mellom metylenklorid og vann. Løsningene ble filtrert for å fjerne uoppløselige faste stoffer og metylenkloridet ble vasket med vann, mettet saltvann og adsorbert på silika. Produktet ble deretter rensert ved kolonnekromatografi på silika under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (100/0 til 96/4). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3S)-1-tert-butoksykarbonylpyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin som et gult skum (2,9 g, 95%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO-
 10 d₆) 1,40 (s, 9H), 2,00-2,32 (m, 2H), 3,20-3,55 (m, 3H), 3,69 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,00-5,20 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 1H), 7,40-7,57 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,60 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 489.

Eksempel 36

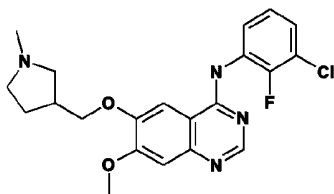
15 **4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2S)-1-metylpyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin**



Ved anvendelse av en lignende prosedyre som den beskrevet i Eksempel 34 ble 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2S)-1-pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin-hydroklorid (300 mg; fremstilt som beskrevet i Eksempel 31 - fremstilling av utgangsmaterialer) omsatt med formaldehyd (2,5 ml), hvilket ga tittelproduktet (220 mg, 77%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,57-1,76 (m, 3H); 1,96-2,08 (m, 1H); 2,24 (q, 1H); 2,42 (s, 3H); 2,71 (m, 1H); 2,97 (m, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,95-4,09 (m, 2H); 7,19 (s, 1H); 7,20-7,30 (m, 1H); 7,42-7,54 (m, 2H); 7,81(s, 1H); 8,36 (s, 1H); 9,56(s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 417.

25 Eksempel 37

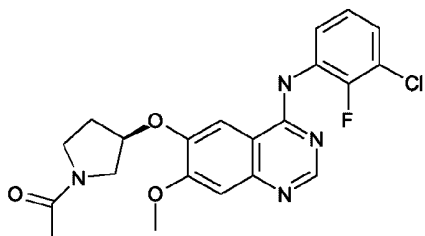
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(metylpyrrolidin)-3-yl]metoksy}kinazolin



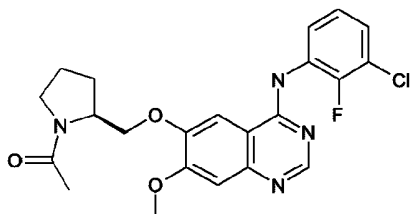
Ved anvendelse av en prosedyre identisk med den beskrevet for syntese av Eksempel 34, ble 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(pyrrolidin-3-ylmetoksy)kinazolin-hydroklorid (250 mg; fremstilt som beskrevet i Eksempel 33 - utgangsmateriale) omsatt med formaldehyd (2,5 ml), hvilket ga tittelproduktet (125 mg, 52%); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,61-1,72 (m, 1H); 2,08-2,20 (m, 1H); 2,38 (s, 3H); 2,47 (q, 1H); 2,65 (m, 2H); 2,69-2,77 (m, 1H); 2,81-2,88 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 4,06-4,13 (m, 2H); 7,05-7,23 (m, 3H); 7,26 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,41-8,47 (m, 1H); 8,68 (s, 1H); Massespektrum : (M+H)⁺ 415.

10 **Eksempel 38**

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3R)-1-acetylpyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin



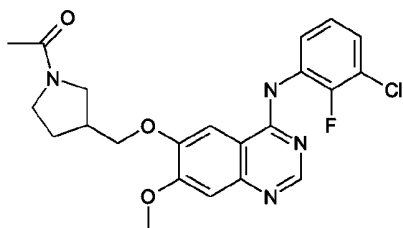
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3R)-pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin (0,22 g, 0,51 mmol) (fremstilt som beskrevet i Eksempel 29 - fremstilling av utgangsmaterialer) ble oppløst i en blanding av metylenklorid (4 ml), pyridin (1 ml) og diisopropyletylamin (0,17 ml) under en nitrogen-atmosfære. Eddiksyreanhydrid (0,1 ml, 1,0 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved omgivelsestemperatur i 3 timer. Blandingene ble deretter fordelt mellom mettet vandig NaHCO₃ og etylacetat. Det organiske laget ble separert, vasket med saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk)(96/4). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble inndampet og utgitt med dietyleter. Det faste stoffet ble filtrert og tørket under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et hvitt, fast stoff (0,12 g : 55%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,95-1,98 (m, 3H); 2,14-2,40 (m, 2H); 3,53-3,70 (m, 3H); 3,91 (m, 4H); 5,12-5,21 (m, 1H); 7,15-7,30 (m, 2H); 7,4-7,60 (m, 2H); 7,70-7,90 (m, 1H); 8,36-8,37 (d, 1H); 9,60-9,62 (m, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 431.

Eksempel 39**6-[[*(2S)*-1-acetylpyrrolidin-2-yl]metoksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin**

Ved anvendelse av en lignende prosedyre som den beskrevet i Eksempel 38 ble 4-(3-
 5 klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(*2S*)-pyrrolidin-2-ylmetoksy]kinazolin-hydroklorid (300
 mg; fremstilt som beskrevet i Eksempel 31), omsatt med eddiksyreanhydrid, hvilket ga
 tittelproduktet (280 mg, 92%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO *d*₆) 1,89-2,05 (m, 6H); 2,15 (m,
 1H); 3,43-3,56 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 4,00-4,11 (m, 1H); 4,17-4,21 (m, 1H); 4,32-4,42
 (m, 1H); 7,19-7,29 (m, 2H); 7,41-7,54 (m, 2H); 7,79-7,82 (m, 1H); 8,36-8,37 (m, 1H); 9,52-
 10 9,55 (m, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 445.

Eksempel 40**6-[[*(2R)*-1-acetylpyrrolidin-2-yl]metoksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin**

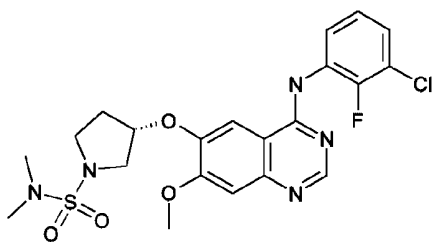
Ved anvendelse av en prosedyre lignende den beskrevet i Eksempel 38 ble 4-(3-klor-2-
 15 fluoranilino)-7-metoksy-6-[(*2R*)-pyrrolidin-2-ylmetoksy]kinazolin-hydroklorid (300 mg;
 fremstilt som beskrevet i Eksempel 32 - fremstilling av utgangsmaterialer) omsatt med
 eddiksyreanhydrid, hvilket ga tittelproduktet (203 mg, 66%); ¹H NMR Spektrum (DMSO *d*₆)
 1,89-2,05 (m, 6H); 2,11-2,21 (m, 1H); 3,43-3,56 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,00-4,11 (m, 1H);
 4,17-4,21 (m, 1H); 4,30-4,37 (m, 1H); 7,19-7,29 (m, 2H); 7,42-7,53 (m, 2H); 7,79-7,82 (m,
 20 1H); 8,37 (s, 1H); 9,54-9,57 (m, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 445.

Eksempel 41**6-[(1-acetylpyrrolidin-3-yl)metoksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin**

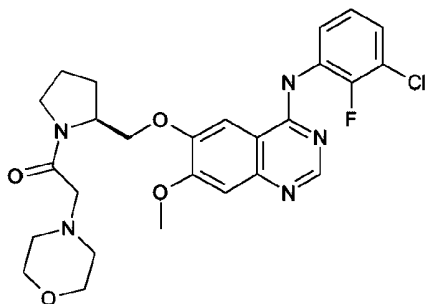
Ved anvendelse av en prosedyre lignende den beskrevet i Eksempel 38 ble 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(pyrrolidin-3-ylmetoksy)kinazolin-hydroklorid (300 mg; fremstilt som beskrevet i Eksempel 33 - utgangsmateriale) omsatt med eddiksyreanhydrid, hvilket ga tittelproduktet (194 mg, 63%); ¹H NMR Spektrum (DMSO d₆ + CD₃COOD) 1,71-1,90 (m, 1H); 1,93-1,94 (m, 3H); 2,00-2,20 (m, 1H); 2,66-2,86 (m, 1H); 3,18-3,31 (m, 1H); 3,43-3,72 (m, 3H); 3,93 (m, 3H); 4,04-4,18 (m, 2H); 7,15-7,32 (m, 2H); 7,42-7,53 (m, 2H); 7,78-7,80 (m, 1H); 8,35-8,37 (m, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 445.

Eksempel 42

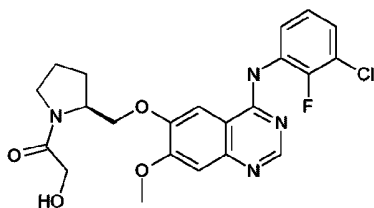
10 **4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(3S)-1-(N,N-dimetylsulfamoyl)pyrrolidin-3-yloksi]kinazolin**



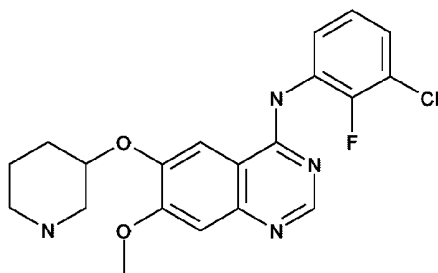
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(3S)-pyrrolidin-3-yloksi]kinazolin-hydroklorid (0,21 g, 0,49 mmol; fremstilt som beskrevet i Eksempel 30 - fremstilling av utgangsmaterialer) ble oppløst i en blanding av metylenklorid (4 ml), pyridin (1 ml) og diisopropyletylamin (0,17 ml) under en nitrogen-atmosfære. Dimetylsulfamoylklorid (0,08 ml, 0,75 mmol) ble satt til den omrørte løsningen. Etter omrøring natten over ved omgivelsestemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat og mettet vandig NaHCO₃. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet. Residuet ble rensert ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk)(98/2). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble inndampet under vakuum og den gjenværende gummi ble utgnidd med dietyleter og inndampet, hvilket ga tittelproduktet som et tørt skum (0,13 g; 53%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 2,16-2,21 (m, 1H); 2,25-2,38 (m, 1H); 2,76 (s, 6H); 3,41-3,50 (m, 3H); 3,71 (dd, 1H); 3,93 (m, 3H); 5,18 (m, 1H); 7,15-7,35 (m, 2H); 7,44-7,55 (m, 2H); 7,78 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 9,59 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 496.

Eksempel 43**4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2S)-1-(morfolinoacetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin**

- 5 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2S)-1-(kloracetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin (0,45 g, 0,94 mmol) ble oppløst i morfolin (7,5 ml) og omrørt ved omgivelsestemperatur natten over i nærvær av kaliumjodid (10 mg). Løsningsmidlet ble avdampet og residuet renses ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk)(98/2). Fraksjonene inneholdende det
- 10 forventede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et skum (0,22 g, 44%); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,91-2,01 (m, 1H); 2,06-2,14 (m, 2H); 2,19-2,27 (m, 1H); 2,48-2,53 (m, 2H); 2,62-2,68 (m, 2H); 3,18 (q, 2H); 3,41-3,52 (m, 1H); 3,56-3,72 (m, 5H); 4,01-4,08 (m, 4H); 4,53 (d, 1H); 4,72 (t, 1H); 7,11-7,28 (m, 3H); 7,96 (m, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); Massespektrum : (M-H)⁻ 528.
- 15 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2S)-1-(kloracetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin-utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmetoksy}kinazolin-hydroklorid (1,1 g, 2,5 mmol; fremstilt som beskrevet i Eksempel 31 - utgangsmaterialer) ble oppløst i en blanding av metylenklorid (20 ml) og diisopropyletylamin (1,0 ml) under en
- 20 nitrogen-atmosfære. Løsningen ble avkjølt i et is/vannbad til 4°C og kloracetylklorid (0,21 ml, 2,63 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt kald i to timer og deretter fordelt mellom metylenklorid og mettet vandig NaHCO₃. Det organiske laget ble separert, vasket med saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2S)-1-(kloracetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin (1,14 g, 94,9%);
- 25 Massespektrum : (M+H)⁺ 479.

Eksempel 44**4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2S)-1-(hydroksyacetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin**

- 5 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmetoksy]kinazolin-
hydroklorid (0,25 g, 0,57 mmol; fremstilt som beskrevet i Eksempel 31 - utgangsmaterialer)
ble oppløst i en blanding av metylenklorid (5 ml) og diisopropyletylamin (0,3 ml). Løsningen
ble avkjølt i et is/vannbad til 4°C og acetoksyacetylklorid (0,064 ml, 0,6 mmol) tilsatt.
Reaksjonsblandingen ble omrørt kald i to timer og deretter fordelt mellom metylenklorid og
10 mettet vandig NaHCO₃. Det organiske laget ble separert, vasket med saltvann, tørket over
Na₂SO₄, filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i metanol (5 ml) inneholdende vannfritt
pulverisert kaliumkarbonat (0,2 g). Etter omrøring natten over ble løsningsmidlet avdampet
og residuet renses ved kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/isopropanol
(96/4) (inneholdende 0,5% trietylamin). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble
15 inndampet og residuet ble utgitt med dietyleter, hvilket ga tittelproduktet som et hvitt, fast
stoff (0,1 g, 38%); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,95-2,29 (m, 4H); 3,29 (m, 1H); 3,46 (m,
2H); 4,03 (s, 3H); 4,07-4,18 (m, 3H); 4,55 (d, 1H); 4,69 (t, 1H); 7,13-7,16 (m, 2H); 7,26 (s,
1H); 8,26 (m, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 461.

20 **Eksempel 45****4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin**

HCl (4,63 ml, 4M løsning i dioksan) ble satt til en blanding av 4-klor-7-metoksy-6-[1-(tert-butoksykarbonyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin (2,47 g) og 3-klor-2-fluoranilin (1,01 g) i

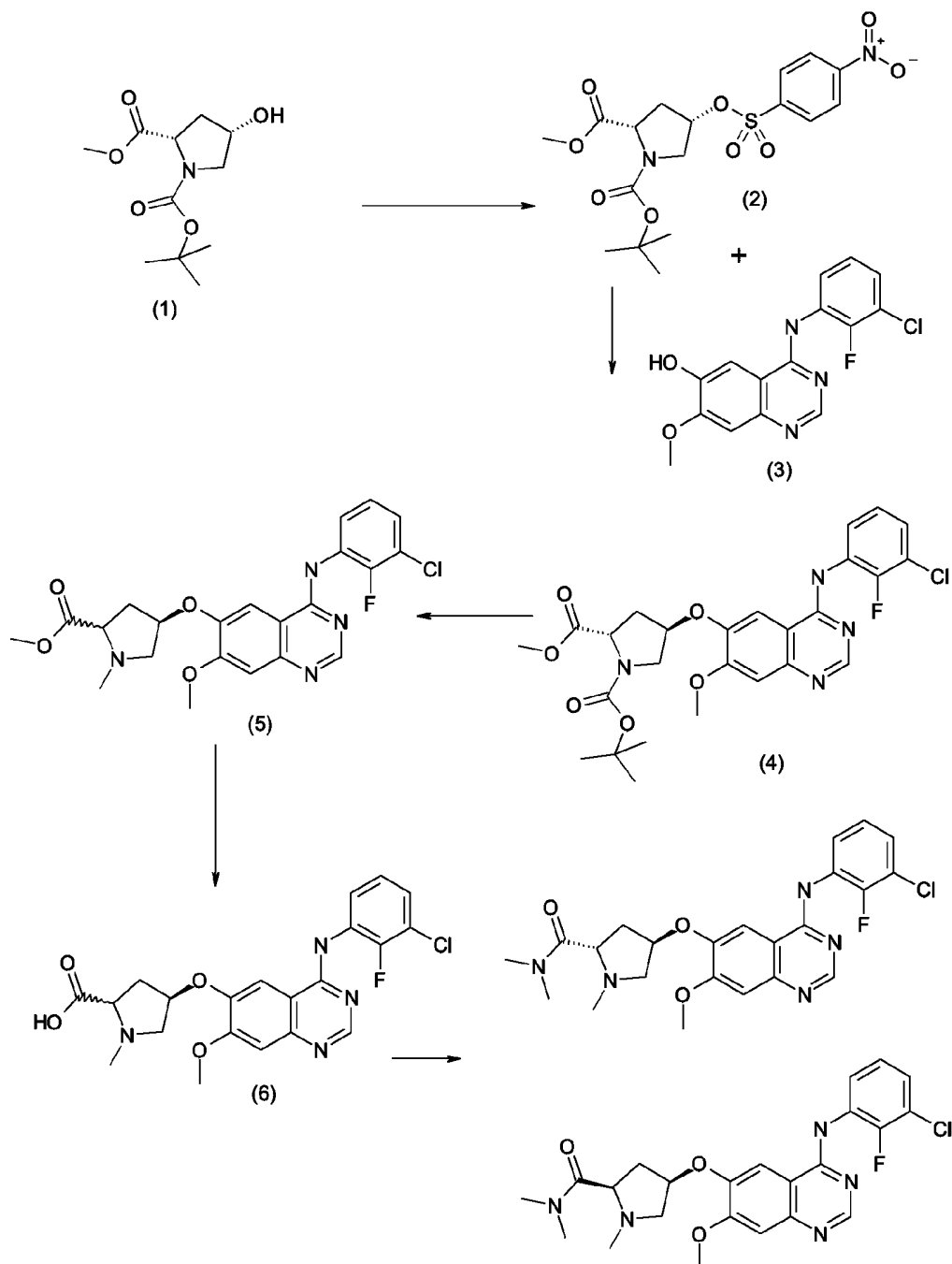
acetonitril (40 ml). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 1 time, avkjølt og fellingen oppsamlet, hvilket ga tittelproduktet som et dihydrokloridsalt, et hvitt, fast stoff (2,51 g, 91%); ¹H NMR Spektrum: (DMSO-d₆) 1,9 (m, 2H); 2,0 (m, 1H); 2,2 (m, 1H); 3,0 (m, 1H); 3,2 (m, 2H); 3,5 (m, 1H); 4,0 (s, 3H); 5,0 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,6 (m, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,9 (s, 1H); 9,2 (br s, 2H); 12,3 (br s, 1H); Massespektrum: (M+H) : 403.

4-klor-7-metoksy-6-[1-(tert-butoksykarbonyl)piperidin-3-yloksy]]kinazolin-
utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

Dietyl-azodikarboksylat (9,41 ml, 40% løsning i toluen) ble satt til en blanding av 4-klor-6-hydroksy-7-metoksykinazolin (2,90 g; fremstilt som beskrevet i Eksempel 16 -
fremstilling av utgangsmaterialer), trifenylfosfin (5,43 g) og tert-butoksykarbonyl-3-hydroksypiperidin (4,15 g) i diklormetan (75 ml). Den resulterende løsningen ble oppvarmet til 40°C i 6 timer og fikk deretter stå natten over ved romtemperatur. Denne ble renset ved "flash" kolonnekromatografi under eluering med isoheksan (79%), aceton (20%) og trietylamin (1%), hvilket ga 4-klor-7-metoksy-6-[1-(tert-butoksykarbonyl)piperidin-3-yloksy]]kinazolin som et hvitt, fast stoff (2,47 g, 53%); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,5 (m, 9H); 1,6 (m, 1H); 1,9 (m, 2H); 2,1 (m, 1H); 3,5 (m, 1H); 3,6 (m, 1H); 4,0 (s, 3H); 4,2-3,9 (m, 2H); 4,5 (m, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 8,9 (s, 1H); Massespektrum: (M+H): 394.

Eksempel 46

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2S,4R)-2-(N,N-dimetylkarbamoyl)-1-metylpyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin og
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2R,4R)-2-(N,N-dimetylkarbamoyl)-1-metylpyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin



O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium-heksafluorofosfat (HATU) (192 mg, 0,5 mmol) ble satt til en omrørt løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2*RS*,4*R*)-1-metyl-2-karboksy-pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin (150 mg, 0,336 mmol), dimetylamin-hydroklorid (41 mg, 0,5 mmol) og diisopropyletylamin (175 μ l, 1,0 mmol) i DMF (5 ml). Etter 18 timer ble reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet. Residuene ble

oppløst i metylenklorid (50 ml) og vasket med vann (50 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert til en oransje gummi. Denne ble deretter renset ved "flash" kromatografi på silika under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 90/10), hvilket ga de følgende diastereoisomerer.

5 De først eluerte produkt-fraksjoner ble samlet og inndampet, hvilket ga en fargeløs gummi som ble utgitt med dietyleter, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2*S*,4*R*)-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)-1-metylpyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin som et hvitt pulver (56,1 mg); ^1H NMR Spektrum: (Benzen- d_6) 2,10 (s, 3H), 2,1-2,28 (m, 1H), 2,28-2,45 (m, 6H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,20 (t, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,60-3,75 (m, 1H), 5,70-5,80
10 (m, 1H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,85-7,00 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,08 (s, 1H); Massespektrum: ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 474.

De andre eluerte produkt-fraksjoner ble samlet og inndampet, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2*R*,4*R*)-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)-1-metylpyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin som et hvitt skum (37,8 mg); ^1H NMR Spektrum: (Benzen- d_6 + $\text{DMSO}-\text{d}_6$ +
15 Eddiksyre- d_4) 2,10-2,25 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,40-3,60 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (dd, 1H), 4,03 (d, 1H), 4,90-5,05 (m, 1H), 5,40-5,55 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,80 (s, 1H); Massespektrum: ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 474.

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2*RS*,4*R*)-1-metyl-2-karboksypyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin-utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

4-nitrobenzensulfonylchlorid (1,89 g) ble satt til en omrørt løsning av 1-tert-butyl-2-metyl-(2*S*,4*S*)-4-hydroksypyrrolidin-1,2-dikarboksylat (2,0 g) og pyridin (1,29 g) i metylenklorid (30 ml) og omrørt ved 4°C i 16 timer under en atmosfære av nitrogen. Reaksjonsblandingen ble vasket med sitronsyre (1,0 M), mettet natriumbikarbonat og tørket
25 over magnesiumsulfat. Produktet ble deretter renset ved kolonnekromatografi på silika under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 92/8).

Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga 1-tert-butyl 2-metyl (2*S*,4*S*)-4-[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]pyrrolidin-1,2-dikarboksylat som en gul gummi (0,89 g); ^1H NMR Spektrum: ($\text{DMSO } \text{d}_6$) 1,31-1,42 (m, 9H),
30 2,12-2,21 (m, 1H), 2,53-2,67 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,58-3,69 (m, 4H), 4,36 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,46 (d, 2H).

Dimetylformamid (15 ml) ble satt til 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-hydroksykinazolin (0,66 g; fremstilt som beskrevet i Eksempel 22 - fremstilling av

utgangsmaterialer), 1-tert-butyl-2-metyl-(2*S*,4*S*)-4-[(4-nitrofenyl)sulfonyloksy]pyrrolidin-1,2-dikarboksylat (0,889 g) og cesiumfluorid (0,941 g). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum og residuet fordelt mellom etylacetat og vann. De organiske faser ble vasket med vann og mettet saltvann
5 og tørket over magnesiumsulfat. Produktet ble deretter renset ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid /metanol (100/0 til 95/5).

Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2*S*,4*R*)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(metoksykarbonyl)pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin som en fargeløs gummi (0,36 g);

10 Massespektrum: (M+H)⁺ 547.

En løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2*S*,4*R*)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(metoksykarbonyl)pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin (480 mg, 0,88 mmol) i maursyre (50 ml) ble omsatt med paraformaldehyd (29 mg, 0,97 mmol) og den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 85°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet og residuene fordelt
15 mellom mettet vandig NaHCO₃ (50 ml) og etylacetat (100 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved "flash" kromatografi på silika under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 90/10). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2*RS*,4*R*)-1-metyl-2-(metoksykarbonyl)pyrrolidin-4-yloksy]-7-

20 metoksykinazolin som et hvitt skum (265 mg);

Massespektrum: (M+H)⁺ 461.

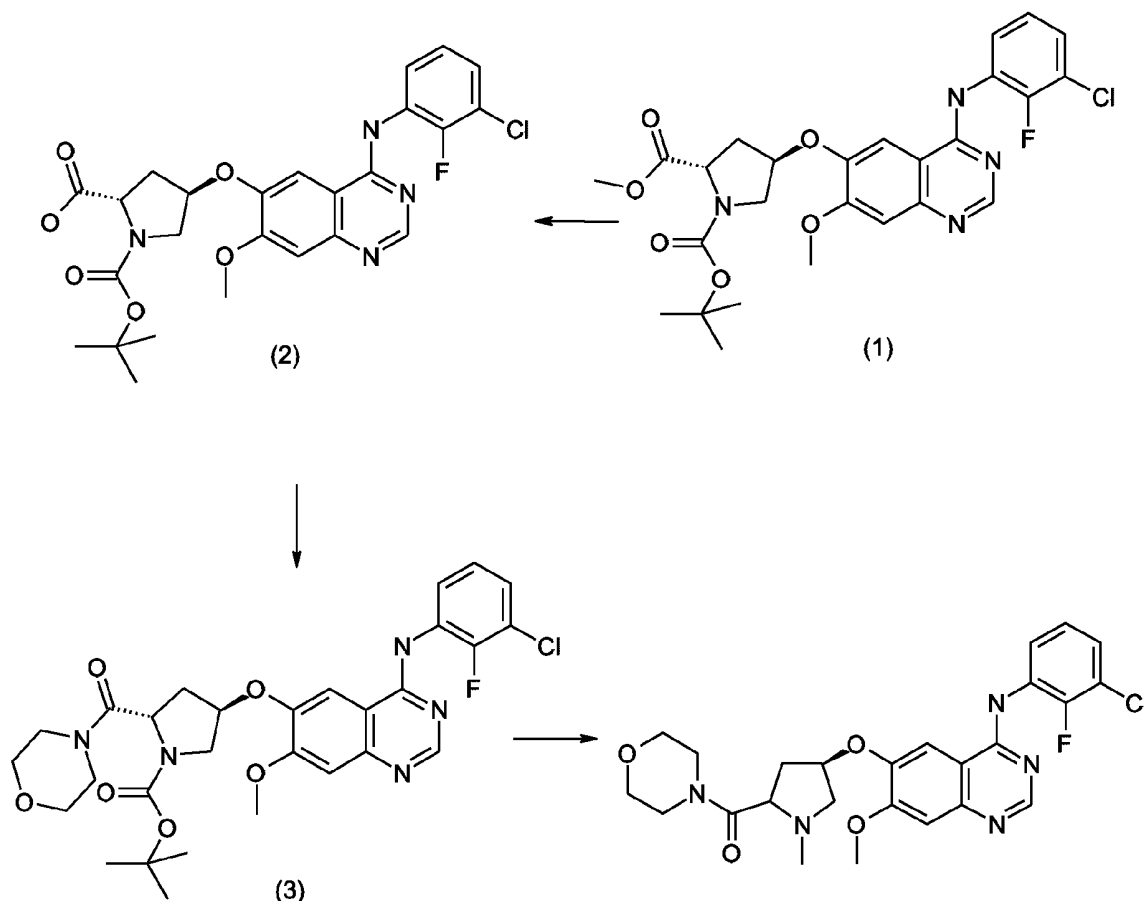
2M NaOH (1 ml, 2 mmol) ble satt til en omrørt løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2*RS*,4*R*)-1-metyl-2-(metoksykarbonyl)pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin (250 mg, 0,54 mmol) i metanol (5 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer.

25 Reaksjonsblandingen ble inndampet og residuene gjenopløst i vann (50 ml). Dette ble deretter vasket med etylacetat (25 ml) og den vandige fasen inndampet til tørrhet og azeotropbehandlet med toluen. Residuene ble utnidd med metylenklorid/metanol (9/1) (25 ml), filtrert og væskene inndampet, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2*RS*,4*R*)-1-metyl-2-karboksy-pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin som et hvitt skum (155 mg);

30 Massespektrum: (M+H)⁺ 447.

Eksempel 47

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2RS,4R)-1-metyl-2-(morfolinokarbonyl)-pyrrolidin-4-yloksy]kinazolin



5

En løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(morfolinokarbonyl)pyrrolidin-4-yloksy]kinazolin (0,3 g), maursyre (3,0 ml) og paraformaldehyd (0,047 mg) ble omrørt ved 80°C i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, redusert under vakuum og adsorbert på silika. Produktet ble eluert med økende polare blandinger av metylenklorid / metanol (100/0 til 90/10). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum. Produktet ble deretter rensed på preparativ HPLC på revers fase Hi-Chrom HIRPB kolonne. Produktet ble eluert med avtagende polare blandinger av acetonitril/vann (0,1% trifluoreddiksyre) (20/80 til 50/50). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum og residuet oppløst i metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) og adsorbert på silika. Produktet ble eluert med økende polare blandinger av metylenklorid / metanol (mettet med

10

15

ammoniakk) (100/0 til 90/10). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et fargeløst skum (0,058 g); ¹H NMR

Spektrum: (DMSO d₆) 2,10-2,18 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,53-2,60 (m, 1H), 3,44-3,67 (m, 10H), 3,72 (t, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,10 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,467,56 (m, 2H),

5 7,71 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,64 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 516.

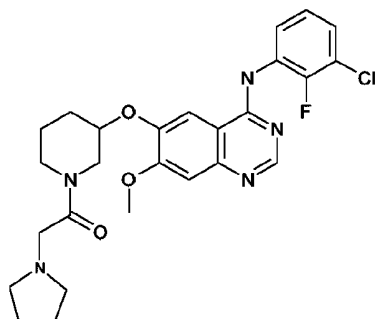
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(morfolinokarbonyl)pyrrolidin-4-yloksy]kinazolin-utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

Vandig natriumhydroksyd-løsning (2M, 1,0 ml) ble satt til en omrørt løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(metoksykarbonyl)pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin (fremstilt som beskrevet i Eksempel 46; fremstilling av utgangsmaterialer) i metanol (8 ml) og THF (3 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter redusert under vakuum og residuet oppløst i vann og regulert til pH 6 ved tilsetning av saltsyre (2N). Produktet ble ekstrahert med etylacetat/n-propanol og det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄ og løsningsmidlet fjernet under vakuum, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-karboksy-pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin som et hvitt pulveraktig fast stoff (0,42 g); Massespektrum : (M+H)⁺ 532,98

HATU (214 mg) ble satt til en omrørt løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-karboksy-pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin (215 mg), morfolin (50 mg) og diisopropyletylamin (200 μl) i DMA (5 ml). Etter omrøring i 18 timer ved omgivelsestemperatur ble reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet. Residuene ble oppløst i metylenklorid (50 ml) og vasket med vann (50 ml), saltvann (50 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og løsningsmidlet fjernet under vakuum, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-(morfolinokarbonyl)pyrrolidin-4-yloksy]kinazolin som en blekgul gummi (300 mg). Residuet ble anvendt uten ytterligere rensning; Massespektrum: (M+H)⁺ 602,08.

Eksempel 48

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin



Kloracetylklorid (89µl) ble satt til en løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin-dihydroklorid (469 mg; fremstilt som beskrevet i Eksempel 45) og diisopropyletylamin (700µl) i metylenklorid (15 ml) som ble avkjølt til 0°C.

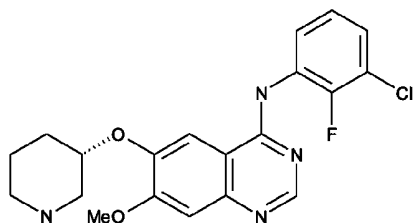
- 5 Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, hvilket ga 6-[1-(kloracetyl)piperidin-3-yloksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin; Massespektrum: (M+H)⁺ 479.

Pyrrolidin (0,5 ml) ble deretter tilsatt og løsningen ble videre omrørt i 1 time og renset ved "flash" kromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (inneholdende ammoniakk 7N) (97/3). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og

- 10 inndampet under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et fargeløst skum (0,327 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆, 100°C) 1,50-1,72 (m, 5H), 1,83-1,95 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,40-2,58 (m, 4H), 3,18 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,89-3,93 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,51-4,59 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,25 (br s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 514.

Eksempel 49

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(3S)-piperidin-3-yloksy]kinazolin



20

HCl (1,0 ml, 4M løsning i dioksan) ble satt til 4-klor-7-metoksy-6-[(3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin (0,786 g) og 3-klor-2-fluoranilin (0,304 g) oppløst i acetonitril (25 ml). Blandingen ble oppvarmet til 60°C i 2 timer, avkjølt og fellingen

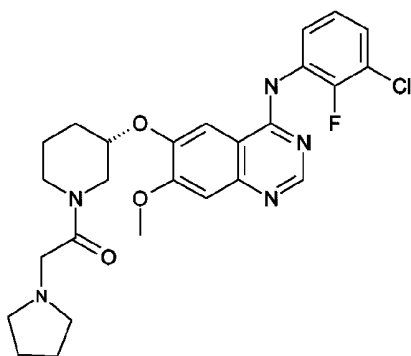
oppsamlet, hvilket ga 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(3S)-piperidin-3-yloksy]kinazolin-hydroklorid som et hvitt, fast stoff (0,577 g, 66%); ¹H NMR Spektrum: (DMSOd₆) 1,70-1,95 (m, 2H), 1,95- 2,10 (m, 1H); 2,10-2,25 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 2H), 3,45-3,65 (m, 1H); 4,03 (s, 3H); 4,95-5,10 (m, 1H); 7,30-7,45 (m, 1H);
 5 7,45-7,60 (m, 2H); 7,60-7,73 (m, 1H), 8,85 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 9,15 (bs, 2H); 12,3 (bs, 1H);
Massespektrum: (M+H): 403.

4-klor-7-metoksy-6-[(3S)-1-(tert-butoksykarbonyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin-
 utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

Dietyl-azodikarboksyilat (2,76 ml, 40% løsning i toluen) ble satt til 4-klor-6-hydroksy-
 10 7-metoksykinazolin (0,89 g; fremstilt som beskrevet i Eksempel 16), trifenylfosfin (1,66 g) og
 (3R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-3-hydroksypiperidin (CAS Registry Nr 143900-43-0) (1,28 g) i
 diklormetan (25 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt natten over ved romtemperatur.
 Denne ble rensed ved "flash" kolonnekromatografi under eluering med en økende polar
 blanding av aceton/isoheksan/trietylamin (79/20/1 til 64/35/1), hvilket ga 4-klor-7-metoksy-
 15 6-[(3S)-1-(tert-butoksykarbonyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin som et hvitt, fast stoff (0,794 g,
 48%); Massespektrum: (M+H)+ 394.

Eksempel 50

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(3S)-1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-
 20 yloksy]kinazolin

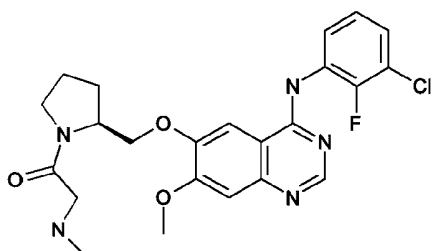


Kloracetylchlorid (66μl) ble satt til en løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-
 6-[(3S)-piperidin-3-yloksy]kinazolin-hydroklorid (350 mg; fremstilt i henhold til Eksempel
 49) og diisopropyletylamin (522μl) i metylenklorid (10 ml) som ble avkjølt til 0°C og
 25 blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Pyrrolidin (0,37 ml) ble tilsatt og
 løsningen omrørt i 1 time før den ble rensed ved "flash" kolonnekromatografi under eluering

med metylenklorid/metanol (inneholdende ammoniakk 7N) (97/3). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble samlet og inndampet, hvilket ga et skum. Dette skummet ble oppløst i metylenklorid (5 ml) og krystallisert ved tilsetning av isoheksan (50 ml), hvilket ga tittelproduktet (0,206 g); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆, 100°C) 1,50-1,72 (m, 5H), 1,83-1,95 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,40-2,58 (m, 4H), 3,18 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,89-3,93 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,51-4,59 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 9,25 (br s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 514.

10 Eksempel 51

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-1-(N-metylaminoacetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin

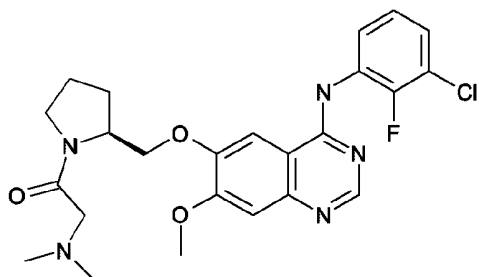


Ved anvendelse av en prosedyre lignende den beskrevet for syntesen av Eksempel 43

15 ble 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-1-(kloracetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin (0,28 g; fremstilt som beskrevet i Eksempel 43, fremstilling av utgangsmaterialer) omsatt med 33% metylamin i etanol (5 ml), hvilket ga tittelproduktet som et skum (0,131 g, 47%); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,91-2,22 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 1H), 3,28-3,40 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,97-4,09 (m, 4H), 4,47-4,51 (d, 1H), 20 4,60-4,66 (t, 1H), 7,06-7,20 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 8,07-8,13 (m, 1H), 8,57-8,70 (m, 3H); Massespektrum: (M-H)⁻ 472.

Eksempel 52

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-1-(N,N-dimetylaminoacetyl)-pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin

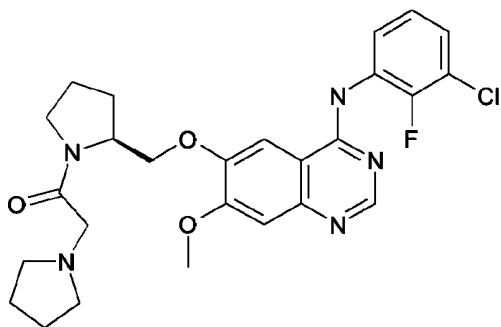


Ved anvendelse av en prosedyre lignende den beskrevet for fremstilling av Eksempel 43 ble 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{{(2S)-1-(kloracetyl)pyrrolidin-2-yl}metoksy}kinazolin (0,28 g) omsatt med 33% dimetylammin i etanol (5 ml), hvilket ga
 5 tittelproduktet som et skum (0,165 g, 58%); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,91-2,01 (m, 1H), 2,04-2,11 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 3,02-3,22 (dd, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,51-4,55 (d, 1H), 4,66-4,72 (m, 1H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 8,00-8,06 (m, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,68 (s, 1H); Massespektrum : (M-H)⁻ 486.

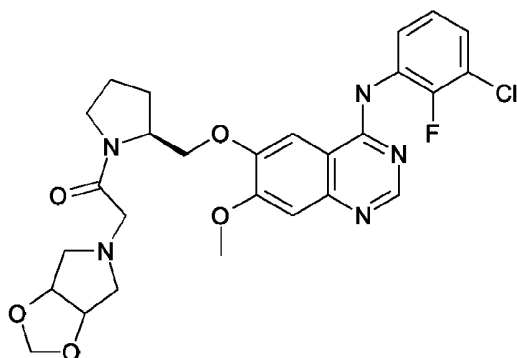
10

Eksempel 53

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{{(2S)-1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)pyrrolidin-2-yl}metoksy}kinazolin



15 Ved anvendelse av en prosedyre lignende den beskrevet i Eksempel 43 ble 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{{(2S)-1-(kloracetyl)pyrrolidin-2-yl}metoksy}kinazolin (0,28 g) omsatt med pyrrolidin (2,5 ml), hvilket ga tittelproduktet som et skum (0,151 g, 50%); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,68-1,75 (m, 4H), 1,90-2,01 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 2H), 3,15-3,21 (d, 1H), 3,38-3,48 (m, 2H),
 20 3,55-3,62 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 4H), 4,52-4,55 (d, 1H), 4,68-4,74 (t, 1H), 7,06-7,27 (m, 3H), 7,90-7,96 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,69 (s, 1H); Massespektrum : (M-H)⁻ 512.

Eksempel 54**4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{[(2S)-1-(3,4-metylendioksy-pyrrolidin-1-ylacetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy}-7-metoksykinazolin**

- 5 3,4-metylendioksy-pyrrolidin-hydroklorid (87 mg) ble satt til en omrørt løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2S)-1-(kloracetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy} kinazolin (0,25 g; fremstilt som beskrevet i Eksempel 43) og diisopropyletylamin (0,2 ml) i acetonitril (10 ml) og blandingen ble oppvarmet ved tilbakesløp i 2 timer. Reaksjonsblanding ble fordelt mellom etylacetat og mettet vandig NaHCO₃. Det organiske laget ble vasket med
- 10 saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/isopropanol/ trietylamin (97/2/1) til (95/4/1). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble inndampet under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et gult, fast stoff (0,203 g; 70%); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,92-2,22 (m, 4H), 2,54-2,61 (m, 2H),
- 15 3,05-3,15 (m, 2H), 3,26-3,38 (q, 2H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 4H), 4,47-4,55 (m, 3H), 4,65-4,72 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 7,11-7,22 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,96-8,02 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,63 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 558.

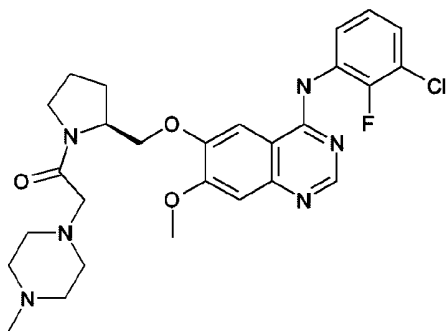
- 3,4-metylendioksy-pyrrolidin-hydroklorid anvendt som et utgangsmateriale ble
- 20 fremstilt som følger :-
- En løsning av di-tert-butyl-dikarbonat (Boc₂O, 78,95 g) i etylacetat (125 ml) ble satt dråpevis til en omrørt blanding av 3-pyrrolin (25 g; 65% ren inneholdende pyrrolidin) og etylacetat (125 ml) som var avkjølt til 0°C. Reaksjonstemperaturen ble holdt ved 5-10°C under tilsetningen. Den resulterende reaksjonsblanding fikk oppvarmes til
- 25 omgivelsestemperatur natten over. Reaksjonsblanding ble vasket suksessivt med vann, 0,1N vandig saltsyreløsning, vann, en mettet vandig natriumbikarbonat-løsning og

saltvann, tørket over magnesiumsulfat og inndampet. Det ble således oppnådd, som en fargeløs olje (62 g), en 2:1 blanding av tert-butyl-3-pyrrolin-1-karboksylat, NMR: (CDCl_3) 1,45 (s, 9H), 4,1 (d, 4H), 6,75 (m, 2H) og tert-butyl-pyrrolidin-1-karboksylat, NMR: (CDCl_3) 1,5 (s, 9H), 1,8 (br s, 4H), 3,3 (br s, 4H).

5 En løsning av blandingen av materialer således oppnådd i aceton (500 ml) ble satt dråpevis til en blanding av N-metylmorpholin-N-oksyd (28,45 g), osmiumtetroksyd (1 g) og vann (500 ml), mens reaksjonstemperaturen ble holdt under 25°C. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved omgivelsestemperatur i 5 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Den organiske fasen ble vasket med saltvann, tørket
10 over magnesiumsulfat og inndampet. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silika ved anvendelse av økende polare blandinger av petroleter (k.p. 40-60°C) og etylacetat som elueringsmiddel og ved ytterligere kolonnekromatografi på silika ved anvendelse av økende polare blandinger av metylenklorid og metanol. Det ble således oppnådd tert-butyl-3,4-dihydroksypyrrolidin-1-karboksylat som en olje (34,6 g); NMR Spektrum: (CDCl_3) 1,45 (s,
15 9H), 2,65 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,25 (m, 2H).

En løsning av tert-butyl-3,4-dihydroksypyrrolidin-1-karboksylat (34,6 g) i DMF (400 ml) ble avkjølt til 0-5°C og natriumhydrid (60% dispersjon i mineralolje, 0,375 mol) ble tilsatt porsjonsvis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 5°C i 1 time. Dibrommetan (15,6 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 5°C i 30 minutter. Reaksjonsblandingen fikk
20 oppvarmes til omgivelsestemperatur og ble omrørt i 16 timer. DMF ble inndampet og residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Den organiske fasen ble vasket med vann og med saltvann, tørket over magnesiumsulfat og inndampet. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silika ved anvendelse av økende polare blandinger av petroleter (k.p. 40-60°C) og etylacetat som elueringsmiddel. Det ble således oppnådd tert-butyl-3,4-
25 metylendioksyppyrrolidin-1-karboksylat som en fargeløs olje (19,77 g); NMR Spektrum: (CDCl_3) 1,45 (s, 9H), 3,35 (m, 2H), 3,75 (br s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,9 (s, 1H), 5,1 (s, 1H).

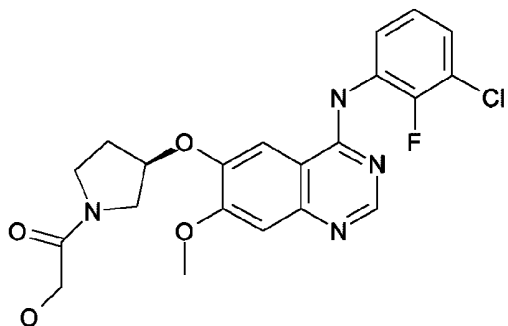
En avkjølt 5M løsning av hydrogenklorid i isopropanol (150 ml) ble satt til en løsning av tert-butyl-3,4-metylendioksyppyrrolidin-1-karboksylat (19,7 g) i metylenklorid (500 ml) som ble avkjølt i et isbad. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til omgivelsestemperatur og ble
30 omrørt i 4 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble utginnid under dietyleter. Fellingen ble oppsamlet ved filtrering, vasket med dietyleter og tørket. Det ble således oppnådd 3,4-metylendioksyppyrrolidin-hydroklorid som et beige, fast stoff (13,18 g); NMR Spektrum: (DMSO-d_6) 3,15 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,8 (m, 2H), 5,1 (s, 1H).

Eksempel 55**4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2*S*)-1-(1-metylpiperazin-4-ylacetyl) pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin**

- 5 Ved anvendelse av en prosedyre lignende den beskrevet i Eksempel 43 ble 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2*S*)-1-(kloracetyl)pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin (0,14 g) omsatt med 1-metylpiperazin (5 ml), hvilket ga tittelproduktet som et hvitt skum (0,122 g); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,91-2,01 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,17-2,23 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,34-2,45 (m, 3H), 2,49-2,59 (m, 2H), 2,62-2,72 (m, 2H), 3,08-3,26 (q, 2H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,54-3,61 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 4H), 4,50-4,56 (m, 1H), 4,67-4,74 (m, 1H), 7,10-7,24 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H); Massespektrum : (M-H)⁻ 541.
- 10

Eksempel 56

- 15 **4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*R*)-1-(hydroksyacetyl)pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin**



- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin-hydroklorid (0,25 g; fremstilt som beskrevet i Eksempel 29) ble oppløst i en blanding av metylenklorid (10 ml) og diisopropyletylamin (0,3 ml). Løsningen ble avkjølt i et is/vannbad til 4°C og acetoksyacetylklorid (0,069 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt kald i to timer og
- 20

deretter fordelt mellom metylenklorid og mettet vandig NaHCO_3 . Det organiske laget ble separert, vasket med saltvann, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i 7M metanolisk ammoniakk (10 ml) og den resulterende løsning omrørt natten over.

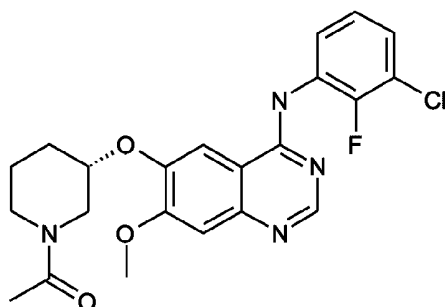
Løsningsmidlet ble avdampet og residuet rensset ved kolonnekromatografi under eluering med
5 økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) 98/2 til 92/8.

Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble inndampet og residuet ble utgitt med dietyleter, hvilket ga tittelproduktet som et blekgult, fast stoff (0,161 g, 61%); ^1H NMR

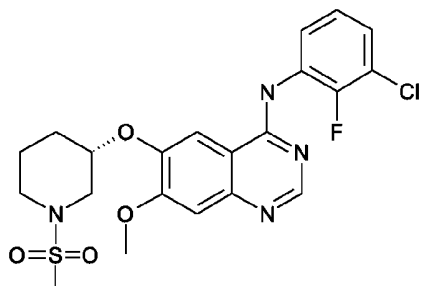
Spektrum: (DMSO-d_6 @ 393K, 500MHz) 2,10-2,40 (m, 2H), 3,50-3,70 (m, 3H), 3,70-3,85 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 7,15-7,30 (m, 2H), 7,30-7,45 (m, 1H), 7,50-
10 7,70 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,20 (bs, 1H);; Massespektrum: $(\text{M}+\text{H})^+$ 447.

Eksempel 57

6-[(3S)-1-acetylpiperidin-3-yloksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin



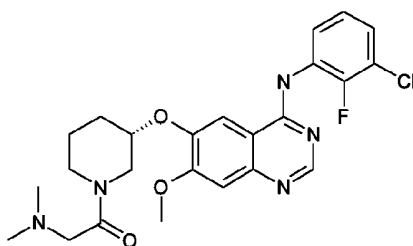
15 En løsning av eddiksyreanhydrid (42 μl) i metylenklorid (5 ml) ble satt dråpevis til en omrørt løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(3S)-piperidin-3-yloksy]kinazolinhydroklorid (0,175 g, 0,4 mmol; fremstilt som beskrevet i Eksempel 49) og diisopropyletylamin (208 μl) i metylenklorid (20 ml) ved 0°C og blandingen ble omrørt i 2 timer og fikk oppvarmes til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble vasket med mettet
20 natriumbikarbonat-løsning, tørket (MgSO_4), filtrert og inndampet, hvilket ga et hvitt skum. Dette ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 95/5). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et fargeløst skum (0,117 g, 66%); ^1H NMR Spektrum: (DMSO d_6 ved 373K) 1,40-1,65 (m, 1H), 1,70-1,94 (m, 2H), 2,00
25 (s, 3H), 1,95-2,20 (m, 1H), 3,20-3,70 (m, 3H), 3,70-4,10 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,40-4,70 (m, 1H), 7,15-7,33 (m, 2H), 7,33-7,50 (m, 1H), 7,50-7,70 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,25 (s, 1H); Massespektrum: $(\text{M}+\text{H})^+$ 445.

Eksempel 58**4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3S)-1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin**

- 5 En løsning av metansulfonylchlorid (34 μ l) i metylenklorid (5 ml) ble satt dråpevis til en omrørt løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(3S)-piperidin-3-yloksy]kinazolin-hydroklorid (175 mg; fremstilt som beskrevet i Eksempel 49) og diisopropyletylamin (208 μ l) i metylenklorid (20 ml) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble vasket med mettet
- 10 natriumbikarbonat-løsning, tørket (MgSO_4), filtrert og inndampet til et skum. Dette ble rensert ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (100/0 til 97/3). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et hvitt skum (0,164 g, 85%); **^1H NMR Spektrum:** ($\text{DMSO } d_6$) 1,5-1,67 (m, 1H), 1,67-1,83 (m, 1H), 1,83-1,95 (m, 1H), 1,95-2,12 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,1-3,23 (m, 1H), 3,23-3,45 (m, 2H + H_2O), 3,5-3,65 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,70 (m, 1H), 7,18-7,35 (m, 2H), 7,40-7,60 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,58 (s, 1H);; **Massespektrum:** ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 481.
- 15

Eksempel 59

- 20 **4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3S)-1-(N,N-dimetylaminocetyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin**

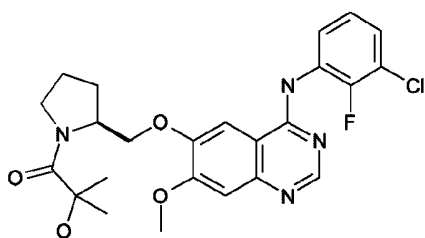


N,N-dimetylaminoacetylklorid-hydroklorid (69 mg) ble satt porsjonsvis til en omrørt løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(3*S*)-piperidin-3-yloksy]kinazolin-hydroklorid (175 mg; fremstilt som beskrevet i Eksempel 49) og diisopropyletylamin (210 µl) i metylenklorid (25 ml) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer til romtemperatur.

- 5 Reaksjonsblandingen ble vasket med mettet natriumbikarbonat-løsning, tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet til et skum. Dette ble rensset ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (100/0 til 90/10). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et hvitt skum (0,152 g, 78%); ¹H NMR Spektrum:
- 10 (DMSO d₆ ved 100 °C) 1,40-1,65 (m, 1H); 1,75-1,95 (m, 2H); 2,00-2,30 (m, 7H); 3,05 (dd, 2H); 3,40-3,62 (m, 2H); 3,62-3,75 (m, 1H); 3,88 (dd, 1H); 3,95 (s, 3H); 4,45-4,65 (m, 1H); 7,15-7,30 (m, 2H); 7,30-7,47 (m, 1H); 7,50-7,7 (m, 1H); 7,88 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 488.

15 **Eksempel 60**

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2*S*)-1-(2-hydroksyisobutyryl)-pyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin



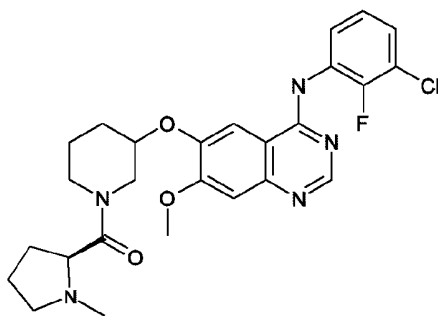
- 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2*S*)-pyrrolidin-2-ylmetoksy]-kinazolin-
- 20 hydroklorid (0,25 g; fremstilt som beskrevet i Eksempel 31) ble oppløst i en blanding av metylenklorid (5 ml) og diisopropyletylamin (0,3 ml). Løsningen ble avkjølt i et is/vannbad til 4°C og 2-acetoksyisobutyrylklorid (0,085 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt kald i én time og deretter fordelt mellom metylenklorid og mettet vandig NaHCO₃. Det organiske laget ble separert, vasket med saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet. Residuet
- 25 ble oppløst i 7M metanolisk ammoniakk (10 ml) og den resulterende løsning omrørt natten over. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet rensset ved kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/ isopropanol/ trietylamin (97/2/1) - (95/4/1). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble inndampet og residuet ble utgitt med

dietyleter, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (0,210 g); ¹H NMR Spektrum: (CDCl₃) 1,57 (s, 6H), 1,85-2,30 (m, 4H), 3,55-3,75 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 1H), 3,90-4,20 (m, 5H), 4,53 (d, 1H), 4,7-4,85 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 8,15-8,35 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,67 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 489.

5

Eksempel 61

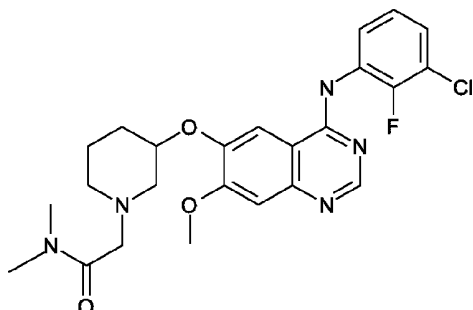
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{1-[(2S)-1-metylpyrrolidin-2-ylkarbonyl]piperidin-3-yloksy}kinazolin



10 HATU (0,26 g) ble satt til en løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin-dihydroklorid (250 mg; fremstilt som beskrevet i Eksempel 45), diisopropyletylamin (210 µl) og N-metyl-L-prolin (0,120 g) i DMF (7,5 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. DMF ble fjernet under redusert trykk og residuet oppløst i metylenklorid (50 ml) og vasket med natriumbikarbonat (50 ml) og deretter vann (50
15 ml). Rensning ved "flash" kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (96/4). Fraksjonene inneholdende det forventede produkt ble inndampet, hvilket ga et skum. Dette skummet ble oppløst i metylenklorid (5 ml) og krystallisert ved tilsetning av isoheksan (50 ml), hvilket ga tittelproduktet som en blanding av to diastereoisomerer (0,130 g). ¹H NMR Spektrum : (DMSO d₆) 1,43-1,62 (m, 2H), 1,66-1,95
20 (m, 4H), 1,96-2,18 (m, 4H), 2,20-2,29 (m, 2H), 2,67-2,80 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,03-3,20 (m, 1H), 3,51-3,80 (m, 2H), 3,80-4,05 (m, 4H), 4,51-4,68 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,47-7,59 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,55 (m, 1H); Massespektrum : (M+H)⁺ 514.

Eksempel 62

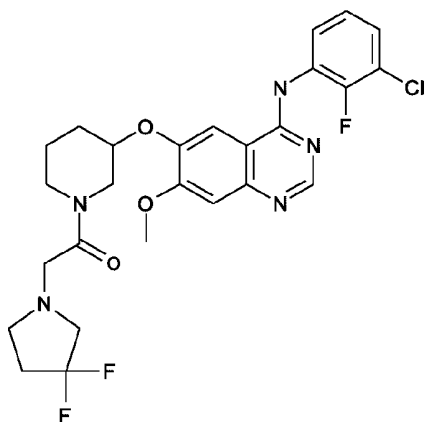
25 **4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(N,N-dimetylkarbamoylmetyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin**



2-klor-N,N-dimetylacetamid (105 mg) ble satt til en blanding av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin-dihydroklorid (250 mg) og kaliumkarbonat (1,19 g) i DMF (5 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30
 5 minutter, filtrert og løsningsmidlet inndampet. Rensning ved "flash" kolonnekromatografi under eluering med metylenklorid/metanol (96/4) ga et skum. Dette ble utgnidd med dietyleter og isoheksan, hvilket ga tittelproduktet som et hvitt, fast stoff (105 mg); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆) 1,45 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,65-2,77 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 3,94
 10 (s, 3H), 4,62 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,59 (s, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 488.

Eksempel 63

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(3,3-difluorpyrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin
 15



Kloracetylklorid (47 µl) ble satt til en løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin-dihydroklorid (250 mg) og diisopropyletylamin (373 µl) i metylenklorid (10 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. 3,3-

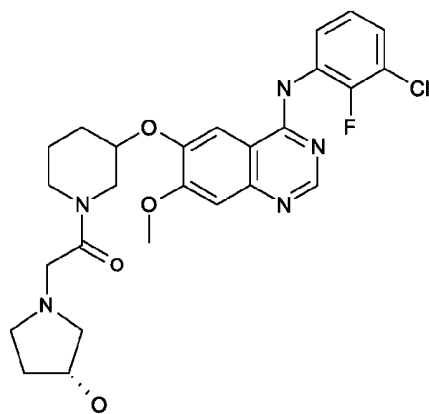
difluorpyrrolidin-hydroklorid (Synthetic Letters, 1995, 1, 55-57; 328 mg) ble tilsatt og løsningen omrørt i 1 time før den ble vasket med mettet vandig natriumbikarbonat (10 ml) og rensset ved "flash" kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid / metanol (100/0 til 95/5), hvilket ga et skum. Dette ble oppløst i metylenklorid

(5 ml) og krystallisert ved tilsetning av isoheksan (50 ml), hvilket ga tittelproduktet (102 mg).
¹H NMR Spektrum : (DMSO d₆) 1,45-1,57 (m, 1H), 1,73-1,95 (m, 2H), 1,98-2,18 (m, 2H), 2,18-2,33 (m, 1H), 2,63-2,75 (m, 1H), 2,77-2,85 (m, 1H), 2,85-2,99 (m, 1H), 3,04-3,19 (m, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,37-3,50 (m, 2H), 3,52-3,70 (m, 2H), 3,77-3,99 (m, 4H), 4,63 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,55 (d, 1H);

Massespektrum : (M+H)⁺ 550.

Eksempel 64

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{1-[(3R)-3-hydroksypyrrolidin-1-yl]acetyl}piperidin-3-yloksy}kinazolin



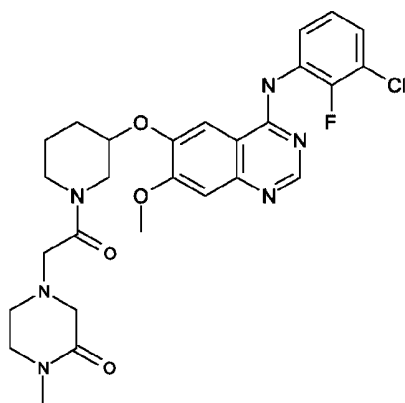
Kloracetylchlorid (47 µl) ble satt til en løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin-dihydroklorid (250 mg) og diisopropyletylamin (373 µl) i metylenklorid (10 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. (R)-(+)-3-pyrrolidinol (202 mg) ble tilsatt og løsningen omrørt i 1 time før den ble vasket med mettet vandig natriumbikarbonat (10 ml) og rensset ved "flash" kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid / metanol (mettet med ammoniakk) (100/0 til 95/5), hvilket ga et skum. Dette skummet ble oppløst i metylenklorid (5 ml) og krystallisert ved tilsetning av isoheksan (50 ml), hvilket ga tittelproduktet som en blanding av to diastereoisomerer (68 mg); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆, 100°C) 1,52 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,53

(m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,24 (br s, 1H);

Massespektrum: (M+H)⁺ 530.

5 **Eksempel 65:**

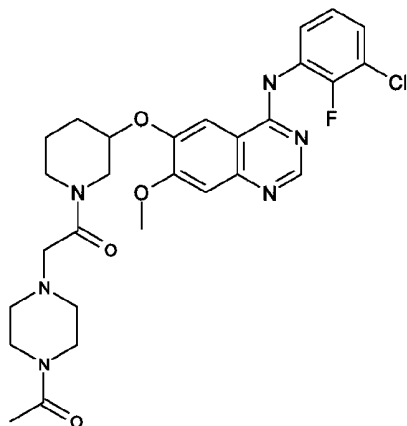
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[1-(4-metyl-3-oksopiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-3-yloksy}kinazolin



- Kloracetylklorid (47μl) ble satt til en løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-
 10 6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin-dihydroklorid (250 mg) og diisopropyletylamin (373μl) i metylenklorid (10 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. 1-metyl-
 piperazin-2-on (195 mg) ble tilsatt og løsningen ble omrørt i 1 time før den ble vasket med mettet vandig natriumbikarbonat (10 ml) og renses ved "flash" kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid / metanol (100/0 til 95/5), hvilket ga
 15 et skum. Dette skummet ble oppløst i metylenklorid (5 ml) og krystallisert ved tilsetning av isoheksan (50 ml), hvilket ga tittelforbindelsen (177 mg); ¹H NMR Spektrum : (DMSO d₆, 100°C) 1,57(m, 1H), 1,91 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,67-2,85 (m, 5H), 3,08 (s, 2H), 3,18 (m, 3H), 3,32 (d, J=15Hz, 1H), 3,47-3,60 (m, 2H), 3,71-3,83 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,57 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,23 (br s, 1H);
 20 Massespektrum: (M+H)⁺ 557.

Eksempel 66:

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{1-[(4-acetylpiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-3-yloksy}kinazolin

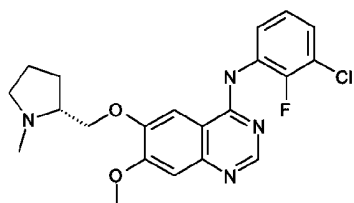


Kloracetylchlorid (47µl) ble satt til en løsning av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-(piperidin-3-yloksy)kinazolin-dihydroklorid (250 mg) og diisopropyletylamin (373µl) i metylenklorid (10 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. 1-

- 5 acetylpiiperazin (292 mg) ble tilsatt og løsningen omrørt i 1 time før den ble vasket med mettet vandig natriumbikarbonat (10 ml) og renses ved "flash" kolonnekromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid / metanol (100/0 til 95/5), hvilket ga et skum. Dette skummet ble oppløst i metylenklorid (5 ml) og krystallisert ved tilsetning av isoheksan (50 ml), hvilket ga tittelforbindelsen (73 mg); ¹H NMR Spektrum: (DMSO d₆, 100°C) 1,55(m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,30-2,48 (m, 4H), 3,10 (d, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,56 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,27 (m, 1H); Massespektrum: (M+H)⁺ 571.

15 **Eksempel 67**

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2R)-1-metylpyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin



- En blanding av 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmetoksy]kinazolin-hydroklorid (250 mg) (Fremstilt som beskrevet i Eksempel 32), maursyre (5 ml) og formaldehyd (37% vekt/volum i vann) (2,5 ml) ble oppvarmet til 85°C i én time. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet under vakuum, azeotrop-behandlet med toluen

og fordelt mellom etylacetat og mettet vandig NaHCO_3 . Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet. Residuene ble deretter rensset ved "flash" kromatografi under eluering med økende polare blandinger av metylenklorid/metanol (mettet med ammoniakk) (98/2-94/6). Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt ble samlet og inndampet, hvilket ga en fargeløs gummi, som ble utgnidd med dietyleter, filtrert og tørket under vakuum, hvilket ga tittelproduktet som et hvitt, fast stoff (0,15 g); ^1H NMR Spektrum: ($\text{DMSO } d_6$) 1,55-1,83 (m, 3H); 1,95-2,10 (m, 1H); 2,20-2,35 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,68-2,85 (m, 1H); 2,93-3,10 (m, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,92-4,15 (m, 2H); 7,19 (s, 1H); 7,20-7,30 (m, 1H); 7,40-7,55 (m, 2H); 7,81(s,1H); 8,36 (s,1H); 9,57(s,1H); Massespektrum: $(\text{M}+\text{H})^+$ 417.

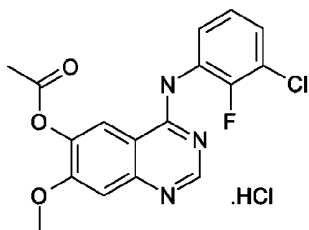
Eksempel 68

Farmasøytiske preparater

De følgende illustrerer representative farmasøytiske doseformer ifølge foreliggende oppfinnelse som definert her (den aktive bestanddel er betegnet "Forbindelse X"), for terapeutisk eller profylaktisk anvendelse for mennesker:

(a)	Tablett I	mg/tablett
	Forbindelse X.....	100
	Laktose Ph.Eur.....	182,75
20	Croscarmellose natrium.....	12,0
	Maisstivelse pasta (5% vekt/volum pasta).....	2,25
	Magnesiumstearat.....	3,0
(b)	Injeksjon I	(50 mg/ml)
25	Forbindelse X.....	5,0% vekt/volum
	1M natriumhydroksyd-løsning.....	15,0% volum/volum
	0,1M saltsyre (for å regulere pH til 7,6)	
	Polyetylenglykol 400.....	4,5% vekt/volum
	Vann for injeksjon til 100%.	

Preparatene ovenfor kan oppnås ved konvensjonelle prosedyrer velkjent på det farmasøytiske området. For eksempel kan tablettene fremstilles ved sammenblanding av komponentene og sammenpressing av blandingen til en tablett.

Referanseeksempel 1**6-acetoksy-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin-hydroklorid**

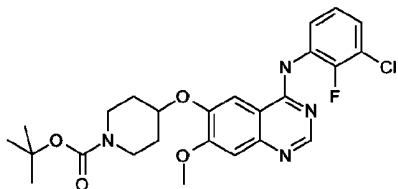
- 5 6-acetoksy-4-klor-7-metoksykinazolin (fremstilt som beskrevet i Eksempel 25-5 i WO01/66099, 6,00 g, 23,8 mmol) og 3-klor-2-fluoranilin (3,46 g, 23,8 mmol) ble suspendert i isopropanol (200 ml). Blandingen ble oppvarmet til 80°C under tilbakeløp i 3 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble krystallisert fra acetonitril, hvilket ga produkt-hydrokloridet som et blekrosa krystallinsk fast stoff (8,16 g, 92%); ¹H NMR: 2,37 (s, 3H),
 10 4,00 (s, 3H), 7,34 (ddd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (ddd, 1H), 7,61 (ddd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,86 (s, 1H); Massespektrum: 362,4, 364,4.

Referanseeksempel 2**4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-hydroksy-7-metoksykinazolin**

- 15 6-acetoksy-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin-hydroklorid (Referanseeksempel 1, 8,72 g, 21,9 mmol) ble oppløst i metanol (200 ml). Konsentrert vandig ammoniakk (15 ml) ble tilsatt og løsningen ble oppvarmet til 50°C med omrøring i 2 timer, som forårsaket utfelling av et kremfarget, fast stoff. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med dietyleter (3x 200 ml) og tørket i vakuum ved 60°C over difosfor-
 20 pentoksyd, hvilket ga produktet som et gråhvitt, fast stoff (5,40 g, 77%); ¹H NMR: 3,95 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,67 (br.s, 1H); Massespektrum: 320,4, 322,4.

Referanseeksempel 3

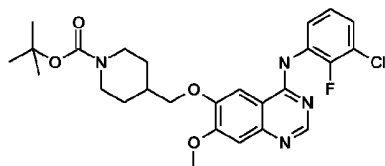
- 25 6-{{(1-tert-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl}oksy}-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin



4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-hydroksy-7-metoksykinazolin (**Referanseeksempel 2**, 1870 mg, 5,85 mmol) ble oppløst i DMA (50 ml). Tert-butyl-(4-metansulfonyloksy)piperidin-1-karboksylat (fremstilt som i Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, **49**(7), 822-829; 490 mg, 1,76 mmol) og cesiumfluorid (890 mg, 5,85 mmol) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet til 85°C med omrøring. Med intervaller på 2 timer, 4 timer og 6 timer ble tert-butyl-4-metansulfonyloksypiperidin-1-karboksylat og cesiumfluorid tilsatt i mengdene ovenfor til reaksjonsblanding. Oppvarmning ble fortsatt ved 85°C i ytterligere 6 timer etter den endelige tilsetning. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble fordelt mellom DCM (150 ml) og H₂O (150 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med DCM (4x 100 ml) og ekstraktene kombinert med DCM-laget. De samlede DCM-fraksjoner ble tørket over MgSO₄ og inndampet. Residuet ble rensert ved kromatografi, under eluering med 0 til 2,5% (7:1 MeOH / konsentrert vandig NH₄OH) i DCM. De passende fraksjoner ble samlet og inndampet, hvilket ga produktet som et lysebrunt skum (2,40 g, 58%, med 2,3 ekvivalenter av gjenværende DMA); ¹H NMR: 1,40 (s, 9H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Massespektrum: 503,5, 505,5

20 **Referanseeksempel 4**

6-{[(1-tert-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]metoksy}-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin



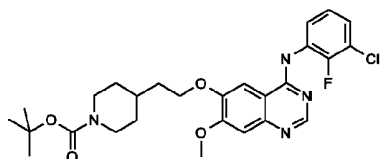
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-hydroksy-7-metoksykinazolin (**Referanseeksempel 2**, 700 mg, 2,19 mmol) ble oppløst i DMA (35 ml). Kaliumkarbonat (1209 mg, 8,76 mmol) og tert-butyl-4-(toluen-4-sulfonyloksymetyl)piperidin-1-karboksylat (fremstilt som beskrevet i

Eksempel 1 i WO 9427965; 808 mg, 2,19 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved 80°C i 4 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble fordelt mellom vann (100 ml) og DCM (100 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med DCM (3x 100 ml) og ekstraktene kombinert med DCM-laget. De samlede DCM-fraksjoner ble filtrert gjennom et silikon-

5 behandlet filterpapir og inndampet, hvilket ga produktet som et brunt, fast stoff (1290 mg, 98%); ¹H NMR: 1,20 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,82 (m, 2H), 2,03 (br. m, 1H), 2,70-2,85 (br. m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,95-4,05 (br. m, 2H), 3,98 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,57 (s, 1H); Massespektrum: 517,3, 519,3

10 Referanseeksempel 5

6-([2-(1-*tert*-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl]etoksy}-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin



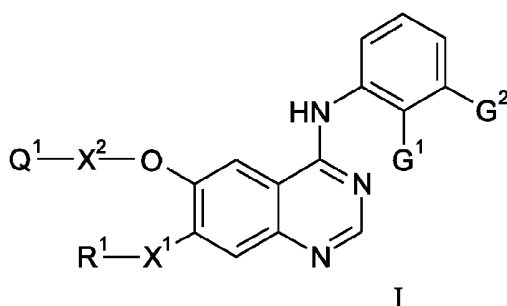
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-hydroksy-7-metoksykinazolin (Referanseeksempel 2, 500

15 mg, 1,56 mmol) ble oppløst i DMA (25 ml). Kaliumkarbonat (864 mg, 6,26 mmol) og *tert*-butyl-4-[2-(metansulfonyloksy)etyl]piperidin-1-karboksylat (fremstilt som beskrevet i Eksempel 20 i US 5252586; 504 mg, 1,64 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved 60°C i 16 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble fordelt mellom vann (100 ml) og DCM (100 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med DCM (3x 100 ml) og ekstraktene

20 kombinert med DCM-laget. De samlede DCM-fraksjoner ble filtrert gjennom et silikon-behandlet filterpapir og inndampet, hvilket ga produktet som et brunt skum (830 mg, 100%); ¹H NMR: 1,00-1,18 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,65-1,80 (m, 5H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,54 (s, 1H); Massespektrum: 531,6, 533,6.

Patentkrav

1. Kinazolinderivat, karakterisert ved Formel I:



hvor:

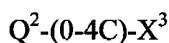
G¹ og **G²** hver uavhengig er halogen;

X¹ er O;

R¹ er (1-6C)alkyl;

X² er en direkte binding eller $[CR^2R^3]_m$, hvor m er et helt tall fra 1 til 6,
og hver av **R²** og **R³** er hydrogen;

Q¹ er pyrrolidinyl eller piperidinyl, hvor **Q¹** eventuelt bærer 1, 2 eller 3 substituenten som kan
være like eller forskjellige, valgt fra (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulfonyl,
(1-6C)alkoksykarbonyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]karbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoksy-(1-
6C)alkyl, di-(1-6C)alkylamino-(1-6C)alkylsulfonyl, cyano-(1-6C)alkyl, di-(1-6C)alkylamino-
(1-6C)alkylkarbonyl, hydroksy-(1-6C)alkylkarbonyl, (1-6C)alkanoyloksy-(1-
6C)alkylkarbonyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkylkarbonyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl,
karbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylkarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-
6C)alkyl]karbamoyl(1-6C)alkyl eller fra en gruppe med formelen:



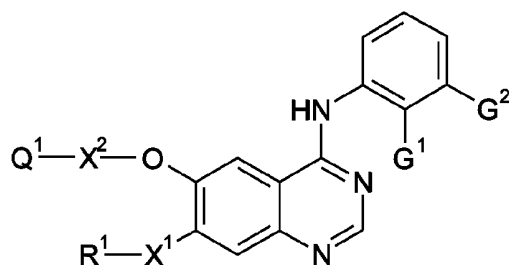
hvor **X³** er CO og **Q²** er morfolinyl, pyrrolidinyl, metylendioksy-pyrrolidinyl eller piperazinyl,
og hvor **Q²** eventuelt bærer 1 eller 2 substituenten som kan være like eller forskjellige,
valgt fra halogen, hydroksy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl eller okso;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Kinazolinderivat med Formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at **X²** er en
direkte binding eller CH₂.

3. Kinazolinderivat med Formel I ifølge hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at G^1 er fluor og G^2 er klor.

4. Kinazolinderivat med Formel I ifølge hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at R^1-X^1 er (1-4C)alkoksy.

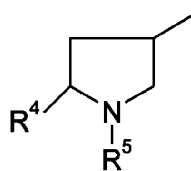
5. Kinazolinderivat karakterisert ved formel I ifølge krav 1:



hvor:

10 R^1-X^1 er (1-4C)alkoksy;

Q^1-X^2 er en gruppe med formel A:



A

hvor:

15 R^4 er N,N-dimetylkarbamoyl eller morfolinokarbonyl;

R^5 er hydrogen eller metyl;

G^1 er fluor; og

G^2 er klor;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

6. Kinazolinderivat med Formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at det er valgt fra:

4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]oksy]-7-metoksykinazolin; og

6-[[1-(karbamoylmetyl)piperidin-4-yl]oksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin;

eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

7. Kinazolinderivat med Formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det er valgt fra:

- 5 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(1-metylpyrrolidin-3-yl)oksy]kinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)oksy]kinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(piperidin-4-yl)metoksy]kinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(1-metylpyrrolidin-4-yl)oksy]kinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[(1-metylpyrrolidin-4-yl)metoksy]kinazolin;
- 10 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[2-(1-metylpyrrolidin-4-yl)etoksy]kinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[1-(2-metoksyetyl)piperidin-4-yl]oksy}kinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[1-(2-metoksyetyl)piperidin-4-yl]metoksy}kinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]metoksy}-7-metoksykinazolin;
6-{[1-(karbamoylmetyl)piperidin-4-yl]metoksy}-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-
- 15 metoksykinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{[1-(cyanometyl)piperidin-4-yl]oksy}-7-metoksykinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{[1-(cyanometyl)piperidin-4-yl]metoksy}-7-metoksykinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(1-cyanopiperidin-4-yl)metoksy]-7-metoksykinazolin;
6-(1-acetylpyrrolidin-4-yloksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin;
- 20 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-(*N,N*-dimetylaminoacetyl)piperidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin;
6-[1-(*N,N*-dimetylsulfamoyl)piperidin-4-yloksy]-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(morfolinoacetyl)piperidin-4-yloksy]kinazolin;
- 25 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-4-yloksy]kinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-{[1-[3-(dimetylamino)propylsulfonyl]piperidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yl]oksy}-7-metoksykinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*R*)-1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin;
- 30 4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(3*S*)-1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yloksy]-7-metoksykinazolin;
6-(1-acetylpyrrolidin-3-yloksy)-4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksykinazolin;
4-(3-klor-2-fluoranilino)-6-[(2*S*,4*S*)-2-(*N,N*-dimetylkarbamoyl)pyrrolidin-4-yloksy]-7-metoksykinazolin;

- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[(2*S*,4*S*)-2-(*N,N*-*dimetylkarbamoyl*)-1-*metylpyrrolidin*-4-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[1-(*N,N*-*dimetylaminoacetyl*)*piperidin*-3-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*;
- 5 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[(3*R*)-1-(*N,N*-*dimetylaminoacetyl*)*piperidin*-3-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[(3*S*)-1-(*N,N*-*dimetylaminoacetyl*)*piperidin*-3-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[1-(*hydroksyacetyl*)*piperidin*-3-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*;
- 10 6-[1-(*acetoksyacetyl*)*piperidin*-3-*yloksy*]-4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksykinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[(3*R*)-1-(*metylsulfonyl*)*pyrrolidin*-3-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[(3*S*)-1-(*metylsulfonyl*)*pyrrolidin*-3-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-{[(2*S*)-1-*metylsulfonylpyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*} *kinazolin*;
- 15 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-{[(2*R*)-1-*metylsulfonylpyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*} *kinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-{[1-(*metylsulfonyl*)*pyrrolidin*-3-*yl*]*metoksy*} *kinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[(3*R*)-1-*metylpyrrolidin*-3-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[(3*S*)-1-*metylpyrrolidin*-3-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*;
- 20 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-{[(2*S*)-1-*metylpyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*} *kinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-[(1-*metylpyrrolidin*-3-*yl*)*metoksy*] *kinazolin*;
- 6-[(3*R*)-1-*acetylpyrrolidin*-3-*yloksy*]-4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksykinazolin*;
- 6-{[(2*S*)-1-*acetylpyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*}-4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksykinazolin*;
- 6-{[(2*R*)-1-*acetylpyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*}-4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksykinazolin*;
- 25 6-[(1-*acetylpyrrolidin*-3-*yl*)*metoksy*]-4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksykinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-[(3*S*)-1-(*N,N*-*dimetylsulfamoyl*)*pyrrolidin*-3-*yloksy*] *kinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-{[(2*S*)-1-(*morfolinoacetyl*)*pyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*} *kinazolin*;
- 30 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-{[(2*S*)-1-(*hydroksyacetyl*)*pyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*} *kinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-(*piperidin*-3-*yloksy*) *kinazolin*;

- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[(2*S*,4*R*)-2-(*N,N*-*dimetylkarbamoyl*)-1-*metylpyrrolidin*-4-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[(2*R*,4*R*)-2-(*N,N*-*dimetylkarbamoyl*)-1-*metylpyrrolidin*-2-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*;
- 5 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-{[(2*S*)-1-(*N*-*metylaminoacetyl*)*pyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*} *kinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-{[(2*S*)-1-(*N,N*-*dimetylaminoacetyl*)*pyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*} *kinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-{[(2*S*)-1-(*pyrrolidin*-1-*ylacetyl*)*pyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*} *kinazolin*;
- 10 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-[(2*RS*,4*R*)-1-*metyl*-2-(*morfolinokarbonyl*)-*pyrrolidin*-4-*yloksy*]*kinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-[(3*S*)-*piperidin*-3-*yloksy*]*kinazolin*;
- 6-[(3*S*)-1-*acetylpiperidin*-3-*yloksy*]-4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksykinazolin*;
- 15 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-[(3*S*)-1-(*metylsulfonyl*)*piperidin*-3-*yloksy*]*kinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[(3*S*)-1-[(*dimetylamino*)*acetyl*]*piperidin*-3-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*; 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-[1-(*pyrrolidin*-1-*ylacetyl*)*piperidin*-3-*yloksy*]*kinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-[(3*S*)-1-(*pyrrolidin*-1-*ylacetyl*)*piperidin*-3-*yloksy*]*kinazolin*;
- 20 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-{[(2*S*)-1-(3,4-*metylendioksy**pyrrolidin*-1-*ylacetyl*)*pyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*}-7-*metoksykinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-{[(2*S*)-1-(1-*metylpiperazin*-4-*ylacetyl*) *pyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*} *kinazolin*;
- 25 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-{[(2*S*)-1-(1-*metylpiperazin*-4-*ylacetyl*) *pyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*} *kinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-6-[(3*R*)-1-(*hydroksyacetyl*)*pyrrolidin*-3-*yloksy*]-7-*metoksykinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-{[(2*S*)-1-(2-*hydroksyisobuteryl*) *pyrrolidin*-2-*yl*]*metoksy*} *kinazolin*;
- 30 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-1-[(2*S*)-1-*metylpyrrolidin*-2-*ylkarbonyl*]*piperidin*-3-*yloksy*} *kinazolin*;
- 4-(3-*klor*-2-*fluoranilino*)-7-*metoksy*-6-[1-(*N,N*-*dimetylkarbamoylmetyl*)*piperidin*-3-*yloksy*]*kinazolin*;

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-[1-(3,3-difluorpyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloksy]kinazolin;

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{1-[(3R)-3-hydroksypyrrolidin-1-yl]acetyl]piperidin-3-yloksy}kinazolin;

5 4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[1-(4-metyl-3-oksopiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-3-yloksy}kinazolin;

4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{1-[(4-acetyl)piperazin-1-yl)acetyl]piperidin-3-yloksy}kinazolin; og

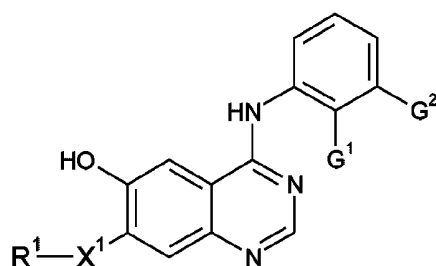
4-(3-klor-2-fluoranilino)-7-metoksy-6-{[(2R)-1-metylpyrrolidin-2-yl]metoksy}kinazolin;

10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av et kinazolinderivat med Formel I som definert i krav 1, karakterisert ved at den omfatter:

prosess (a) omsetning av en forbindelse med formel II:

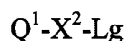
15



Formel II

hvor R¹, X¹, G¹ og G² har hvilken som helst av betydningene definert i krav 1 bortsett fra at

20 hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig, med en forbindelse med formel III:



Formel III

hvor Q¹ og X² har hvilken som helst av betydningene definert i krav 1 bortsett fra at hvilken

25 som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og Lg er en utskiftbar gruppe,

og hvoretter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved

konvensjonelle metoder; eller

prosess (b) modifikasjon av en substituent i eller innføring av en substituent i et annet kinazolinderivat med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i krav 1 bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig, og hvoretter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved

5 konvensjonelle metoder; eller

prosess (c) omsetning av en forbindelse med formel II som definert i prosess (a) med en forbindelse med formelen Q^1-X^2-OH under Mitsunobu-betingelser, hvor Q^1 og X^2 har hvilken som helst av betydningene definert i krav 1 bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og hvoretter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er

10 til stede blir fjernet ved konvensjonelle metoder; eller

prosess (d) for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R^1-X^1 er en hydroksygruppe, spaltning av et kinazolinderivat med Formel I hvor R^1-X^1 er en (1-6C)alkoksygruppe; eller

Prosess (e) for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor X^1 er O, omsetning av en

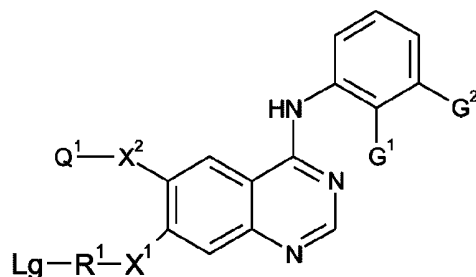
15 forbindelse med formel I hvor R^1-X^1 er OH og Q^1 , X^2 , G^1 og G^2 har hvilken som helst av betydningene definert i krav 1 bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig, med en forbindelse med formelen R^1-Lg , hvor R^1 har hvilken som helst av betydningene definert i krav 1 bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og Lg er en utskiftbar gruppe og hvoretter hvilken som helst

20 beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved konvensjonelle metoder; eller

Prosess (f) for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor Q^1 eller R^1 inneholder en (1-6C)alkoksy- eller substituert (1-6C)alkoksy-gruppe eller en (1-6C)alkylamino- eller substituert (1-6C)alkylamino-gruppe, alkylering av et kinazolinderivat med Formel I hvor Q^1 eller R^1 inneholder en hydroksygruppe eller en primær eller sekundær aminogruppe som det

25 passer; eller

Prosess (g) for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R^1 er substituert med en gruppe T, hvor T er valgt fra (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkyltio, (1-6C)alkylsulfinyl og (1-6C)alkylsulfonyl, omsetning av en forbindelse med formel V:

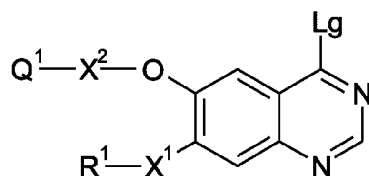


formel V

hvor Q^1 , X^1 , X^2 , R^1 , G^1 og G^2 har hvilken som helst av betydningene definert i krav 1 bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og Lg er en utskiftbar

5 gruppe, med en forbindelse med formelen TH, T er som definert ovenfor bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og hvoretter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved konvensjonelle metoder; eller

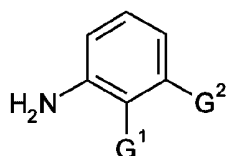
Prosess (h) ved omsetning av en forbindelse med formel VI:



formel VI

hvor R^1 , X^1 , X^2 , Q^1 har hvilken som helst av betydningene definert i krav 1 bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og Lg er en utskiftbar

10 gruppe, med et anilin med formel VII:



formel VII

hvor G^1 and G^2 har hvilken som helst av betydningene definert i krav 1 bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og hvoretter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved konvensjonelle metoder; eller

Prosess (i) for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor Q^1 bærer en substituert

20 karbamoylgruppe eller en gruppe Q^2-X^3 -, hvor Q^2 er en nitrogen-inneholdende

heterocyklylgruppe bundet til X^3 med et ring-nitrogen og X^3 er CO; kobling av en forbindelse med formel I, som definert i krav 1, bortsett fra at hvilken som helst funksjonell gruppe er beskyttet hvis nødvendig og hvor Q^1 bærer en karboksygruppe, med et primært eller sekundært amin eller en gruppe med formelen Q^2H , hvor Q^2H er en heterocyklisk gruppe
 5 inneholdende en NH-gruppe; og hvorefter hvilken som helst beskyttelsesgruppe som er til stede blir fjernet ved konvensjonelle metoder;
 og når et farmasøytisk akseptabelt salt av et kinazolinderivat med Formel I er ønsket kan det oppnås ved anvendelse av en konvensjonell prosedyre.

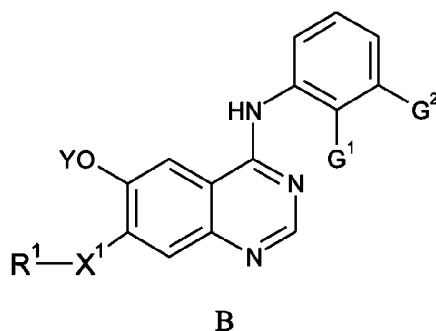
10 9. Farmasøytisk preparat, karakterisert ved at det omfatter et kinazolinderivat med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i krav 1 sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.

10. Kinazolinderivat med Formel I som definert i krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt
 15 salt derav, for anvendelse som et medikament.

11. Anvendelse av et kinazolinderivat med Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert ovenfor ved fremstilling av et medikament for anvendelse for å gi en anti-proliferative effekt hos et varmblodig dyr.

20

12. Forbindelse, karakterisert ved formel B eller et salt derav:



hvor Y er hydrogen eller en utskiftbar gruppe; og
 25 R^1 , X^1 , G^1 og G^2 er som definert i krav 1.