



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **327710**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 213/85 (2006.01)

A61K 31/4706 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

m flere

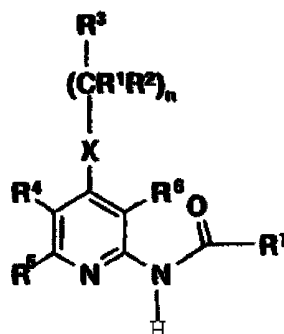
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20035300	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.05.29 PCT/HU02/00048
(22)	Inng.dag	2003.11.28	(85)	Videreføringsdag	2003.11.28
(24)	Løpedag	2002.05.29	(30)	Prioritet	2001.05.31, HU, 02279/01 2002.03.01, HU, 00774/02
(41)	Alm.tilgj	2004.02.03			
(45)	Meddelt	2009.09.14			
(73)	Innehaver	sanofi-aventis, 174, avenue de France, 75013 PARIS, FR			
(72)	Oppfinner	Imre Bata, Frankel Leó u 7, 1027 BUDAPEST, HU Mária Balogh, Barátság u 21, 2120 DUNAKESZI, HU Sándor Bátori, Rákóczi u 268/A, 1214 BUDAPEST II, HU Zoltán Kapui, Etele u 56/A, 1115 BUDAPEST, HU Endre Mikus, Ida u 96, 1162 BUDAPEST, HU Lajos T Nagy, István u 47. II/14, 1078 BUDAPEST, HU László Balázs, Tóth Arpád u 23/a, 2131 GÖD, HU Géza Tímari, Zöldfa u 8, 2220 VECSÉS, HU Kinga Boér, Vizimolnár u 2, 1013 BUDAPEST, HU Olivier Finance, 9, rue de Nazareth, Bat D, F-34090 Montpellier, FR Zsuzsanna Szamosvölgyi, Bajnok u 7, H-1063 Budapest, HU Gábor Szeleczy, Ivánka Pál u 30, H-1155 Budapest, HU Katalin Urbán-Szabó, Szent László u 158, 1131 BUDAPEST, HU Péter Arányi, Bimbó u 216/226, 1026 BUDAPEST, HU			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO			

(54)	Benevnelse	Aminokinolinderivater og deres anvendelse som adenosin A₃-ligander
(56)	Anførte publikasjoner	
(57)	Sammendrag	

Forbindelser av generell formel (I):

hvor R⁴ og R⁵ betegner hydrogenatom eller danner sammen en 1,3-butadienylgruppe, eventuelt substituert med en metylendioksygruppe eller én eller flere rettkjedede eller forgrenede C₁₋₄-alkylgrupper, rettkjedede eller forgrenede C₁₋₄-alkoksygrupper, hydroksygruppe eller halogenatom; er sterke adenosin A₃-reseptorligander, flrtrinnsvis antagonister.



Foreliggende oppfinnelse angår adenosin A_3 -reseptor-
ligander av generell formel (I), blant disse fortrinnsvis anta-
5 gonister, så vel som deres salter, solvater og isomerer, og
farmasøytiske preparater inneholdende disse, anvendelse av
forbindelsene av generell formel (I), så vel som deres salter,
solvater og isomerer, fremstilling av forbindelser av generell
formel (I) og deres salter, solvater og isomerer, og nye mellom-
10 produkter av generell formel (II), (III) og (IV) og fremstilling
derav.

Adenosin er en velkjent komponent av flere endogene
molekyler (ATP, NAD^+ , nukleinsyrer). Ved siden av dette spiller
det en viktig regulerende rolle i mange fysiologiske prosesser.
15 Effekten av adenosin på hjertefunksjon ble oppdaget allerede i
1929. (Drury og Szentgyörgyi, J. Physiol. 68:213, 1929). Identi-
fiseringen av et økende antall fysiologiske funksjoner formidlet
av adenosin og oppdagelsen av nye adenosinreseptorsubtyper gir
mulighet for terapeutisk anvendelse av spesifikke ligander
20 (Poulse, S.A. og Quinn, R.J., Bioorganic and Medicinal Chemistry
6:619, 1998).

Hittil har reseptorene for adenosin blitt klassifisert
i tre hovedklasser: A_1 , A_2 og A_3 . A_1 -subtypen er delvis ansvarlig
for inhibering av adenylatsyklase ved kobling til G_i -membranpro-
25 teinet, og som delvis influerer på andre andre-budbringerystemer.
 A_2 -reseptorsubtypen kan oppdeles i to ytterligere subtyper - A_{2a}
og A_{2b} - hvilke reseptorer stimulerer adenylatsyklaseaktivitet.
Sekvensen av adenosin A_3 -reseptorer er nylig blitt identifisert
fra rottetestikkel cDNA-bibliotek. Senere ble det vist at den
30 svarer til en ny, funksjonell adenosinreseptor. Aktiveringen av
 A_3 -reseptorer er forbundet også med andre andre-budbringersys-
temer: inhibering av adenylatsyklase, stimulering av fosfolipase C
og D.

Adenosinreseptorene finnes i flere organer og regulerer
35 deres funksjoner. Både A_1 - og A_{2a} -reseptorer spiller viktige
roller i sentralnervesystemet og det kardiovaskulære system. I
CNS inhiberer adenosin frigivelsen av synaptiske transmittere
hvis effekt formidles av A_1 -reseptorer. I hjertet formidler også
 A_1 -reseptorer den negative inotrope, kronotrope og dromotrope

effekt av adenosin. Adenosin A_{2a} -reseptorer lokalisert i en relativt høyere mengde i striatum, utviser en funksjonell interaksjon med dopaminreseptorer ved regulering av synaptisk transmisjon. A_{2a} -adenosinreseptorer på endoteliale og glatt-
 5 muskelceller er ansvarlige for adenosinfremkalt vasodilasjon.

På basis av mRNA-identifisering er A_{2b} -adenosinreseptorer vidt fordelt i forskjellige vev. De er blitt identifisert i praktisk talt hver eneste celletype, men deres ekspresjon er høyest i tarm og blære. Denne subtype har sannsynligvis også en viktig
 10 regulerende funksjon i reguleringen av den vaskulære tonus og spiller en rolle i funksjonen av mastceller.

I motsetning til A_1 - og A_{2a} -reseptorer hvor vevsfordelingen ble påvist på proteinnivået, ble nærvær av A_{2b} - og A_3 -reseptorer påvist på basis av deres mRNA-nivå. Ekspresjonsnivåer for
 15 A_3 -adenosinreseptorer er relativt lave sammenlignet med andre subtyper og sterkt artsavhengige. A_3 -adenosinreseptorer uttrykkes primært i sentralnervesystemet, testiklene, immunsystemet og synes å være involvert i moduleringen av formidlerfrigivelse fra mastceller i umiddelbar hypertensiv reaksjon.

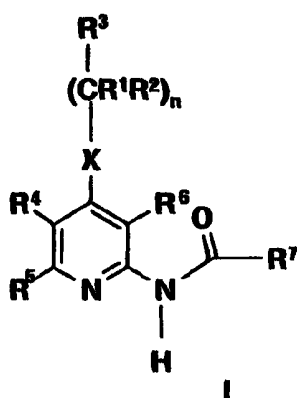
A_3 -antagonistene hittil publisert i litteraturen, hører
 20 til gruppene av flavonoider, 1,4-dihydropyridinderivater, tria-olokinazoliner, tiazolonaftyridiner og tiazolopyrimidiner. Foreliggende oppfinnelse angår en ny type av effektive A_3 -antagonister som har aminokinolinstrukturen.

For terapeutisk bruk er det vesentlig å sikre at molekylet ikke binder, eller binder bare når det gjelder meget høy konsentrasjon til A_1 -, A_{2a} - og A_{2b} -subtyper av adenosinreseptoren. Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser av generell formel (I) så vel som deres salter, solvater og isomerer som har stor
 30 selektivitet for A_3 -subtypen av adenosinreseptoren.

Et mål var å fremstille A_3 -ligander i første rekke med kinolinstruktur, og innen disse, fortrinnsvis antagonistisk som har sterk antagonistisk effekt og utviser høy selektivitet for A_3 -reseptoren, dvs. de inhiberer A_3 -reseptoren i meget lavere
 35 konsentrasjon enn de inhiberer A_1 -, A_{2a} - og A_{2b} -reseptorene. Ytterligere mål var å oppnå stabilitet, biotilgjengelighet, terapeutisk indeks og toksisitetsdata som gjør det mulig å utvikle nye forbindelser i legemiddelsubstanser, og som på grunn av deres

fordelaktige enterale absorpsjon gjør at forbindelsene kan tilføres oralt.

Oppfinnelsen angår således forbindelser som er kjennetegnet ved den generelle formel (I):



hvor i

R^1 betegner hydrogenatom eller en rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkylgruppe;

R^2 betegner hydrogenatom eller en rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkylgruppe;

R^3 betegner hydrogenatom eller en rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkylgruppe, eller en fenylgruppe, tienylgruppe eller furylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere rettkjedede eller forgrenede C_{1-4} -alkylgrupper, rettkjedede eller forgrenede C_{1-4} -alkoksygrupper, eller halogenatom, eller betegner en pyridinring;

R^4 og R^5 danner sammen en 1,3-butandienylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere rettkjedede eller forgrenede C_{1-4} -alkylgrupper, rettkjedede eller forgrenede C_{1-4} -alkoksygrupper, hydroksygruppe eller halogenatom;

R^6 betegner hydrogenatom eller en cyangruppe;

R^7 betegner en rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkylgruppe, en fenylgruppe, benzylgruppe, tienylgruppe eller furylgruppe, eventuelt substituert med en metylendioksygruppe, eller én eller flere rettkjedede eller forgrenede C_{1-4} -alkylgrupper, rettkjedede eller forgrenede C_{1-4} -alkoksygrupper, hydroksygruppe, trifluormetylgruppe, cyangruppe eller halogenatom;

X betegner en -NH-gruppe, -NR⁸-gruppe, eller et svovel-atom eller et oksygenatom eller en sulfogruppe eller en sulfoksygruppe, hvori R⁸ betegner en rettkjedet eller forgrenet C₁₋₄-alkylgruppe;

5 n betegner 0, 1 eller 2,
 og deres salter og solvater, isomerer og deres salter og solvater.

Detaljerte betydninger av de ovenfor angitte substituent-er er som følger:

10 Med en rettkjedet eller forgrenet C₁₋₄-alkylgruppe menes metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, sek.-butyl-, tert.-butyl-, fortrinnsvis etyl- eller metylgruppe.

 Med en rettkjedet eller forgrenet C₁₋₄-alkoksygruppe menes metoksy-, etoksy-, propoksy-, isopropoksy-, butoksy-,
15 isobutoksy-, sek.-butoksy-, tert.-butoksy-, fortrinnsvis etoksy- eller metoksygruppe.

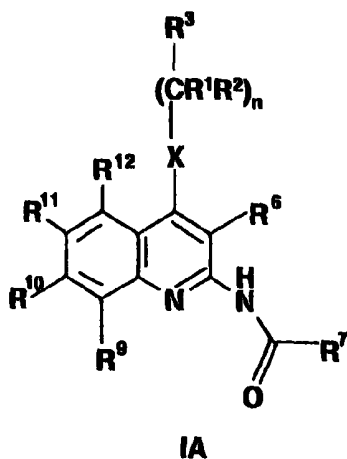
 Med 1,3-butandienylgruppe menes (-CH=CH-CH=CH-)-gruppe, dvs. at pyridinringen substituert med R⁴- og R⁵-substituent-er betyr en benzopyridinring eller med dens trivialnavn en kinolin-
20 ring.

 Salter av forbindelsene av generell formel (I) betyr salter med uorganiske og organiske syrer og baser. Foretrukne salter er de med farmasøytisk akseptable syrer, f.eks. saltsyre, svovelsyre, etansulfonsyre, vinsyre, ravsyre, fumarsyre, eple-
25 syre, sitronsyre, og baser, slik som f.eks. natriumhydroksid, kaliumhydroksid eller etanolamin.

Solvater betyr solvater med forskjellige løsningsmidler, slik som f.eks. vann eller etanol.

 Forbindelsene av generell formel (I) utviser geometrisk
30 og optisk isomeri, hvorfor oppfinnelsen også angår blandinger av de geometriske isomerer, racemiske eller optisk aktive, geometriske isomerer, så vel som deres salter og solvater.

 En foretrukket gruppe av forbindelsene av generell formel (I) dannes av forbindelsene av generell formel (IA) ifølge
35 krav 1:



k a r a k t e r i s e r t v e d a t

R^1 , R^2 og R^3 er som definert i krav 1;

R^9 , R^{10} , R^{11} eller R^{12} betegner uavhengig av hverandre hydrogenatom eller en rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkylgruppe, rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkoksygruppe, hydroksygruppe eller halogenatom;

R^6 , R^7 , R^8 , X og n er som definert i krav 1;

og deres salter og solvater, isomerer og deres salter og solvater.

Spesielt foretrukne er følgende forbindelser som oppfyller de ovenfor angitte kriterier:

3-metyl-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid;
4-metoksy-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid;
3-metoksy-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid;
3,4-metylendioksy-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)-benzamid;

N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)tiofen-2-karboksamid;

N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)tiofen-3-karboksamid;

4-metoksy-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)benzamid;

3,4-metylendioksy-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)benzamid;

N-(4-[2-furylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)furan-2-karboksamid;

N-(4-[2-furylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)tiofen-3-karboksamid,

og deres salter, solvater, isomerer og saltene, solvater derav.

5 Ifølge et annet aspekt angår foreliggende oppfinnelse også farmasøytiske preparater inneholdende som aktiv bestanddel forbindelsene av formel (I) eller deres isomerer, salter og solvater, som fortrinnsvis er orale preparater, men hvor inhaler-
bare, parenterale og transdermale formuleringer også er gjenstand
10 for oppfinnelsen. De ovenfor angitte farmasøytiske preparater kan være faste eller væskeformige, slik som tabletter, pellets, kapsler, plastery, løsninger, suspensjoner eller emulsjoner. De faste preparater, i første rekke tabletter og kapsler, er foretrukne farmasøytiske former.

15 De ovenfor angitte farmasøytiske preparater fremstilles ved anvendelse av vanlige farmasøytiske eksipienser og ved anvendelse av standardmetoder.

Forbindelsene av generell formel (I) kan anvendes ved behandling av patologier i hvis utvikling A₃-reseptoren spiller
20 en rolle.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har selektiv aktivitet på A₃-reseptoren og kan anvendes ved terapeutisk og/eller preventiv behandling av dysfunksjoner i hjertet, nyren, respirasjonssystemet og sentralnervesystemet. De inhiberer
25 den beskyttende effekt av adenosin i voksende tumorceller, forhindrer mastcelledegranulering, inhiberer cytokinproduksjon, reduserer intraokulært trykk, inhiberer TNF α -frigivelse, inhiberer migrering av eosinofiler, nøytrofiler og andre immunceller, inhiberer bronkokonstriksjon og plasmaekstravasasjon.

30 Basert på disse effekter, kan adenosin A₃-reseptorantagonistene ifølge foreliggende oppfinnelse være terapeutisk anvendbare som antiinflammatoriske midler, antiastmatiske midler, antiiskemiske midler, antidepressiva, antiarytmiske midler, nyrebeskyttende midler, antitumormidler, antiparkinsonmidler og
35 kognitivforøkende legemidler. De kan også være anvendbare ved behandling eller forhindring av myokardial reperfusjonsskade, kronisk, obstruktiv, pulmonal sykdom (COPD) og respirasjonsnødsyndrom hos voksne (ARDS) innbefattende kronisk bronkitt, pulmonalt emfysem eller dyspné, allergiske reaksjoner (f.eks.

rhinitt, gifteføy-fremkalte responser, urticaria, skleroderma, artritt), andre autoimmunsykdommer, inflammatorisk tarmsykdom, Addisons sykdom, Crohns sykdom, psoriasis, reumatisme, hypertensjon, neurologiske funksjonsforstyrrelser, glaukom og diabetes
 5 (K.N. Klotz, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 362:382, 2000; P.G. Baraldi és P.A. Borea, TiPS 21:456, 2000).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fortrinnsvis anvendes for behandling av sykdommer slik som astma, COPD og ARDS, glaukom, tumor, allergiske og inflammatoriske sykdommer,
 10 iskemi, hypoksi, arytmi og nyresykdommer.

I henhold til et ytterligere aspekt angår foreliggende oppfinnelse anvendelse av forbindelser av generell formel (I) for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av de ovenfor angitte patologier. Foreslått daglig dose er 1-100 mg
 15 aktiv bestanddel avhengig av arten og strengheten av sykdommen og pasientens kjønn, vekt etc.

En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er fremstilling av forbindelsene av generell formel (I) og av mellomproduktene av generell formel (II), (III) og (IV).

20 Mellomproduktene av generell formel (II), (III) og (IV) som anvendes ved fremstillingsprosessen ifølge oppfinnelsen, er nye. Substituenten i generell formel (II), (III) og (IV) har de ovenfor angitte betydninger.

I fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen hydrolyseres
 25 selektivt bis-karboksamidet av generell formel (II), og den resulterende forbindelse av generell formel (I) omdannes, om ønsket, til dens salter, solvater, eller frigis fra dens salt, solvat og separeres i dens geometriske eller optiske isomerer.

Substituenten av forbindelsene av generell formel (I)
 30 kan omdannes til hverandre ved kjente metoder.

Selektiv hydrolyse utføres ved anvendelse av en alkoholisk, fortrinnsvis metanolisk alkalihydroksidløsning, fortrinnsvis kalium- og/eller natriumhydroksidløsninger, men andre midler som medhjelper til hydrolyse av amidene, kan også
 35 anvendes.

Den selektive hydrolyse kan utføres innen et vidt temperaturområde, fortrinnsvis mellom 20 °C-100 °C.

Forbindelsene av generell formel (II), hvori betydningene av R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X og n er som ovenfor

definert, kan erholdes ved flere kjente metoder, bl.a. den som er vist i reaksjonsskjema 1 (figur 6), ved acylering av forbindelsene av formel (III), ved anvendelse av en acyleringsmetode kjent innen organisk kjemi. Som acyleringsmiddel kan fortrinnsvis acylklorid anvendes, som syrebindende middel kan trietylamin og/eller pyridin anvendes, men andre syrebindende midler kan også anvendes.

Forbindelsene av generell formel (III), hvori betydningene av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , X og n er som ovenfor definert, kan fremstilles fra forbindelsene av formel (IV) ved anvendelse av metoder velkjente innen faget (Nan Zhang, Bioorg. and Med. Chem. Lett., 10, 2825, 2000).

Forbindelsene av generell formel (IV), hvori betydningene av R^4 , R^5 og R^6 er som ovenfor definert, kan fremstilles fra forbindelsene av formel (V) ved anvendelse av i og for seg kjente metoder (D.L. Leysen, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611, 1987).

Forbindelsene av generell formel (V), hvori betydningene av R^4 , R^5 og R^6 er som ovenfor definert, kan fremstilles fra forbindelsene av formel (VI) ved anvendelse av i og for seg kjente metoder (Pfizer (Inc) US patentskrift 4 175 193).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen av generell formel (I), (II), (III) og (IV), deres fremstilling og biologiske aktivitet er vist i de etterfølgende eksempler.

Figur 1 viser generell formel (I), figur 2 viser generell formel (IA), figur 3 viser generell formel (II), figur 4 viser generell formel (III) og figur 5 viser generell formel (IV). Figur 6 viser reaksjonsskjema 1 og reaksjonsruten for fremstilling av forbindelser av generell formel (I).

EksemplerEksempel 13-metyl-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid

5 I generell formel (I) betegner R^1 og R^2 hydrogenatomer, R^3 betegner en fenylgruppe, R^4 og R^5 danner sammen en 1,3-butan-dienylgruppe, R^6 betegner en cyangruppe, R^7 en 3-metylphenylgruppe, og betydningen av X er en -NH-gruppe, og n er 1.

10 a.) 2-amino-3-cyan-4-klorkinolin

En blanding av 10 g 2-amino-3-cyan-4-hydroksykinolin og 15 ml fosforylklorid ble oppvarmet under omrøring til 110 °C. Reaksjonsblandingen ble kjølt ned, helt over i 100 ml isvann og nøytralisert med 60 ml av 10% natriumhydroksidløsning. Det 15 resulterende gule bunnfall ble filtrert fra, vasket med 50 ml vann. Etter tørking ble 7,5 g av tittelforbindelsen erholdt, smp. 210 °C.

NMR, δ_H (400 MHz, DMSO- d_6): 7,21 ppm, (s, 2H, NH_2), 7,35-7,40 ppm, (dd, 1H, 6-H), 7,53-7,57 ppm, (d, 1H, 5-H), 7,70- 20 7,75 ppm, (dd, 1H, 7-H), 7,93-7,98 ppm, (d, 1H, 8-H).

b.) 2-amino-3-cyan-4-benzylaminokinolin

5 g 2-amino-3-cyan-4-klorkinolin og 11 ml benzylamin ble oppvarmet under omrøring til 130 °C. Reaksjonsblandingen ble 25 helt over i 50 ml vann, det resulterende bunnfall ble filtrert fra, vasket med 50 ml vann. Det blekgule bunnfall ble omkrystallisert fra dimetylformamid under dannelse av 5,2 g av tittel-forbindelsen. Smp. 206 °C.

NMR, δ_H (400 MHz, DMSO- d_6): 5,02-5,03 ppm, (d, 2H, N- 30 CH_2), 6,22 ppm, (s, 2H, NH_2), 7,14-7,16 ppm, (dd, 1H, 6-H), 7,24-7,26 ppm, (dd, 1H, 5-H), 7,30 ppm, (s, 5H, Ph), 7,50-7,52 ppm, (dd, 1H, 7-H), 8,16-8,19 ppm, (d, 1H, 8-H), 8,30-8,33 ppm, (t, 1H, NH).

Under anvendelse av 2-aminometylpyridin eller 3-amino- 35 metylpyridin eller 4-aminometylpyridin istedenfor benzylamin kan de egnede forbindelser av generell formel III erholdes.

c.) 3-metyl-N-(3-metylbenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid

Til en løsning av 5 g 2-amino-3-cyan-4-benzylamino-kinolin i 30 ml pyridin ble det dråpevis tilsatt 6 ml 3-metylbenzoylchlorid under omrøring ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80 °C i 8 timer, ble deretter helt over i 150 ml isvann. Bunnfallet ble filtrert fra, vasket to ganger med 40 ml vann. Det resulterende hvite, krystallinske materiale ble omkrystallisert fra 200 ml etanol under dannelsen av 9,2 g av tittelforbindelsen, smp. 234 °C.

Ved anvendelse av pyridin-3-karbonylchlorid som acyleringsmiddel kan den egnede forbindelse av generell formel II erholdes.

d.) 3-metyl-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid

Til en løsning av 5 g 3-metyl-N-(3-metylbenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid i 80 ml acetonitril ble det tilsatt 20 ml 1 N metanolisk kaliumhydroksidløsning. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 3 minutter, hvorpå 3 ml iseddik ble tilsatt, og blandingen ble nøytralisert med 50 ml 1 M natriumhydrogenkarbonatløsning, og de resulterende krystaller ble filtrert fra. Det hvite, krystallinske materiale ble omkrystallisert fra 130 ml acetonitril under dannelsen av 3,1 g av tittelforbindelsen av generell formel (I). Smp.: 230 °C.

Eksempel 2

4-metoksy-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid

I generell formel (I) er betydningen av R^1 og R^2 hydrogen, R^3 er en fenylgruppe, R^4 og R^5 betegner sammen en 1,3-butan-dienylgruppe, R^6 betegner en cyangruppe, R^7 betegner en 4-metoksyfenylgruppe, X betegner en -NH-gruppe, og n er 1.

2-amino-3-cyan-4-benzylaminokinolin, fremstilt som beskrevet i eksempel 1, ble omdannet med 4-metoksybenzoylchlorid analogt med hva som er beskrevet i eksempel 1, til 4-metoksy-N-(4-metoksybenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzylamid, som etter selektiv hydrolyse ved metoden beskrevet i eksempel 1, resulterte i tittelforbindelsen av generell formel (I). Smeltepunkt av tittelforbindelsen: 188 °C.

Natriumsaltet av tittelforbindelsen ble fremstilt ved følgende metode:

4-metoksy-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid ble oppløst i metanol og en ekvivalent mengde natriumhydroksid i 5 metanol ble tilsatt. Det utfelte hvite, krystallinske materiale ble filtrert fra. Smp.: 255 °C.

Etansulfonatsaltet av tittelforbindelsen ble fremstilt ved følgende metode:

4-metoksy-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid 10 ble oppløst i metanol, og en ekvivalent mengde etansulfonsyre ble tilsatt. Det utfelte hvite, krystallinske materiale ble filtrert fra. Smp.: 223 °C.

Eksempel 3

15 3-metoksy-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid

I generell formel (I) er betydningen av R^1 og R^2 hydrogen, R^3 er en fenylgruppe, R^4 og R^5 betegner sammen en 1,3-butan-dienylgruppe, R^6 betegner en cyangruppe, R^7 betegner en 3-metoksy-fenylgruppe, X betegner en -NH-gruppe, og n er 1.

20 2-amino-3-cyan-4-benzylaminokinolin, fremstilt som beskrevet i eksempel 1, ble omdannet med 3-metoksybenzoylchlorid analogt som beskrevet i eksempel 1, til 3-metoksy-N-(3-metoksybenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid, som etter selektiv hydrolyse ved metoden beskrevet i eksempel 1, resulterte 25 i tittelforbindelsen av generell formel (I). Smeltepunkt for tittelforbindelsen: 186 °C.

Eksempel 4

3,4-metylendioksy-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid

30 I generell formel (I) er betydningen av R^1 og R^2 hydrogen, R^3 er en fenylgruppe, R^4 og R^5 betegner sammen en 1,3-butan-dienylgruppe, R^6 betegner en cyangruppe, R^7 betegner en 3,4-metylendioksyfenylgruppe, X betegner en -NH-gruppe, og n er 1.

2-amino-3-cyan-4-benzylaminokinolin, fremstilt som 35 beskrevet i eksempel 1, ble omdannet med 4-metoksybenzoylchlorid analogt med hva som er beskrevet i eksempel 1, til 3,4-metylendioksy-N-(3,4-metylendioksybenzoyl)-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid, som etter selektiv hydrolyse ved metoden

beskrevet i eksempel 1, resulterte i tittelforbindelsen av generell formel (I). Smeltepunkt av tittelforbindelsen: 231 °C.

Eksempel 5

5 N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)tiofen-2-karboksamid

I generell formel (I) er betydningen av R¹ og R² hydrogen, R³ er en fenylgruppe, R⁴ og R⁵ betegner sammen en 1,3-butan-dienylgruppe, R⁶ betegner en cyangruppe, R⁷ betegner en 2-tienylgruppe, X betegner en -NH-gruppe, og n er 1.

10 2-amino-3-cyan-4-benzylaminokinolin fremstilt som beskrevet i eksempel 1, ble omdannet med tiofen-2-karbonylklorid analogt med hva som er beskrevet i eksempel 1, til N-(2-tiofen-karbonyl)-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)tiofen-2-karboksamid, som etter selektiv hydrolyse ved metoden beskrevet i eksempel 1, resulterte i tittelforbindelsen av generell formel (I).
15 Smeltepunkt for tittelforbindelsen: 197 °C.

Eksempel 6

N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)tiofen-3-karboksamid

20 I generell formel (I) er betydningen av R¹ og R² hydrogen, R³ er en 2-tienylgruppe, R⁴ og R⁵ betegner sammen en 1,3-butandienylgruppe, R⁶ betegner en cyangruppe, R⁷ betegner en 3-tienylgruppe, X betegner en -NH-gruppe, og n er 1.

25 a.) 2-amino-3-cyan-4-(2-tienylmetylamino)kinolin

5 g 2-amino-3-cyan-4-klorkinolin, fremstilt som beskrevet i eksempel 1, ble omrørt med 11 ml 2-tienylmetylamin ved 130 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i 50 ml vann, det resulterende bunnfall ble filtrert fra, vasket med 50 ml
30 vann. Det blekgule materiale ble omkrystallisert fra 25 ml etanol under dannelse av 5,2 g av tittelforbindelsen, smp.: 208 °C.

2-amino-3-cyan-4-(2-tienylmetylamino)kinolin fremstilt som beskrevet ovenfor, ble omdannet med tiofen-3-karbonylklorid analogt med hva som er beskrevet i eksempel 1, til N-(3-tiofen-karbonyl)-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)tiofen-3-karboksamid som etter selektiv hydrolyse ved metoden beskrevet i eksempel 1, ga tittelforbindelsen av generell formel (I). Smeltepunkt for tittelforbindelsen: 223 °C.

Eksempel 74-metoksy-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)benzamid

I generell formel (I) er betydningen av R^1 og R^2 hydrogen, R^3 er en 2-tienylgruppe, R^4 og R^5 betegner sammen en 1,3-butandienylgruppe, R^6 betegner en cyangruppe, R^7 betegner en 4-metoksyfenylgruppe, X betegner en -NH-gruppe, og n er 1.

2-amino-3-cyan-4-(2-tienylmetylamino)kinolin fremstilt som beskrevet i eksempel 6, ble omdannet med 4-metoksybenzoylklorid til 4-metoksy-N-(4-metoksybenzoyl)-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)benzamid ved metoden beskrevet i eksempel 1, som etter selektiv hydrolyse ga tittelforbindelsen av generell formel (I). Smeltepunkt for tittelforbindelsen: 173 °C.

Eksempel 8

15 3,4-metylendioksy-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)-benzamid

I generell formel (I) er betydningen av R^1 og R^2 hydrogen, R^3 er 2-tienylgruppe, R^4 og R^5 betegner sammen en 1,3-butandienylgruppe, R^6 betegner en cyangruppe, R^7 betegner en 3,4-metylendioksyfenylgruppe, X betegner en -NH-gruppe, og n er 1.

2-amino-3-cyan-4-(2-tienylmetylamino)kinolin fremstilt som beskrevet i eksempel 6, ble omdannet med 3,4-metylendioksybenzoylklorid til 3,4-metylendioksy-N-(3,4-metylendioksybenzoyl)-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)benzamid ved metoden beskrevet i eksempel 1, som etter selektiv hydrolyse ga tittelforbindelsen av generell formel (I). Smeltepunkt for tittelforbindelsen: 241 °C.

Eksempel 9

30 N-(4-[2-furylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)furan-2-karboksamid

I generell formel (I) er betydningen av R^1 og R^2 hydrogen, R^3 er en 2-furylgruppe, R^4 og R^5 betegner sammen en 1,3-butandienylgruppe, R^6 betegner en cyangruppe, R^7 betegner en 2-furylgruppe, X betegner en -NH-gruppe, og n er 1.

35 a.) 2-amino-3-cyan-4-(2-furylmetylamino)kinolin

5 g 2-amino-3-cyan-4-klorkinolin, fremstilt som beskrevet i eksempel 1, ble omrørt med 1 ml 2-furylmetylamin (furfurylamin) til 130 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble helt

over i 50 ml vann, det resulterende bunnfall ble filtrert fra og ble vasket med 50 ml vann. Det blekgule materiale ble omkrystallisert fra 20 ml etanol under dannelsen av 4,8 g av tittelforbindelsen, smp.: 208 °C.

5 2-amino-3-cyan-4-(2-furylmetylamino)kinolin, fremstilt som beskrevet ovenfor, ble omdannet med furan-2-karbonylchlorid ved metoden beskrevet i eksempel 1, til N-(2-furankarbonyl)-N-(4-[2-furylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)furan-2-karboksamid som etter selektiv hydrolyse ga tittelforbindelsen av generell formel
10 (I). Smeltepunkt for tittelforbindelsen: 196 °C.

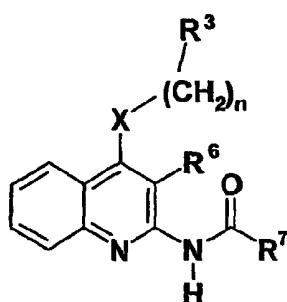
Eksempel 10

N-(4-[2-furylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)tiofen-3-karboksamid

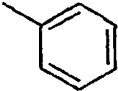
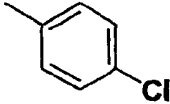
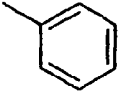
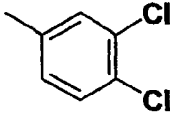
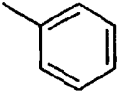
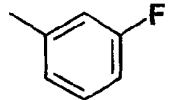
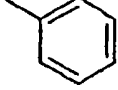
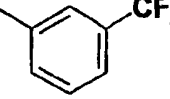
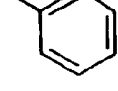
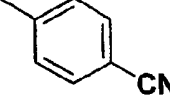
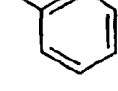
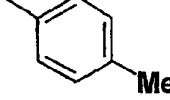
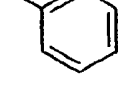
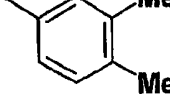
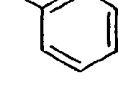
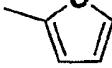
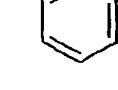
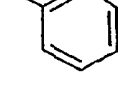
I generell formel (I) er betydningen av R¹ og R² hydro-
15 gen, R³ er en 2-furylgruppe, R⁴ og R⁵ betegner sammen en 1,3-butandienylgruppe, R⁶ betegner en cyangruppe, R⁷ betegner en 3-tienylgruppe, X betegner en -NH-gruppe, og n er 1.

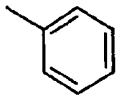
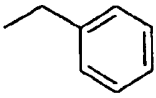
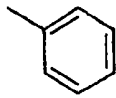
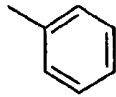
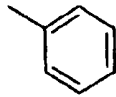
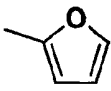
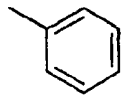
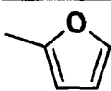
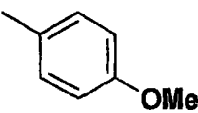
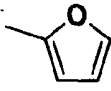
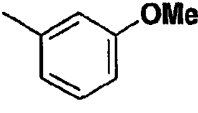
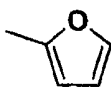
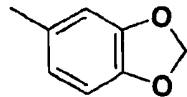
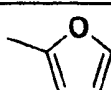
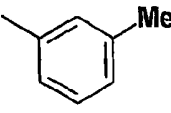
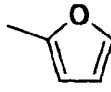
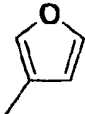
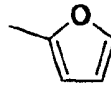
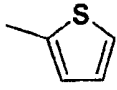
2-amino-3-cyan-4-(2-furylmetylamino)kinolin fremstilt analogt som beskrevet i eksempel 6, ble omdannet med tiofen-3-
20 karbonylchlorid ved metoden beskrevet i eksempel 1, til N-(3-tiofenkarbonyl)-N-(4-[2-furylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)tiofen-3-karboksamid som etter selektiv hydrolyse utført analogt med hva som er beskrevet i eksempel 1, ga tittelforbindelsen av generell formel (I). Smeltepunkt for tittelforbindelsen: 118 °C.

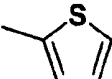
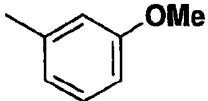
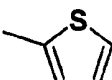
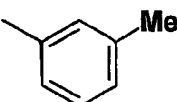
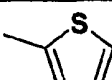
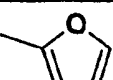
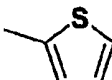
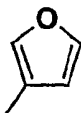
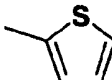
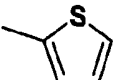
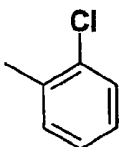
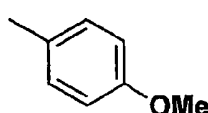
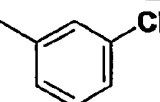
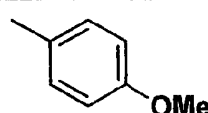
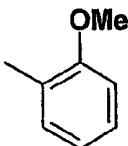
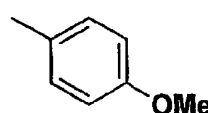
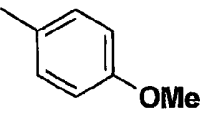
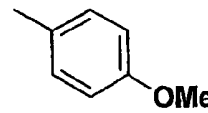
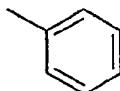
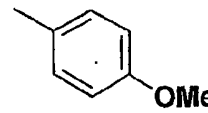
25 Struktur og fysikalske karakteristika for ytterligere forbindelser av generell formel (I) fremstilt ved metoden beskrevet i eksempel 1, er vist i tabell I og II.

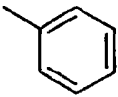
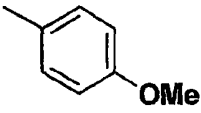
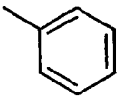
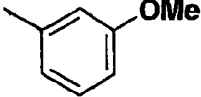
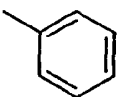
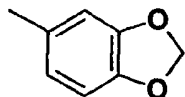
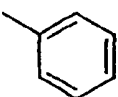
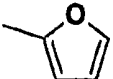
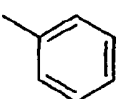
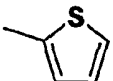
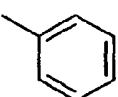
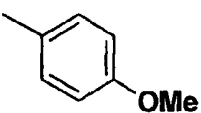
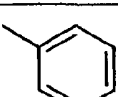
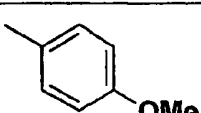
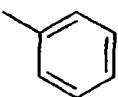
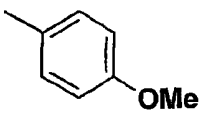
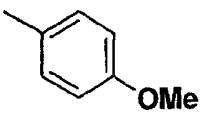
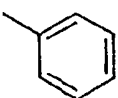
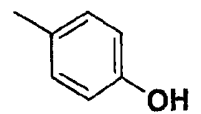
Tabell I

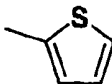
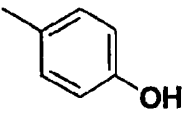
Nr.:	X	R ³	R ⁶	R ⁷	n	Smp. [°C]
11.	NH		CN		1	237
12.	NH		CN		1	128
13.	NH		CN		1	116
14.	NH		CN		1	100,5
15.	NH		CN		1	223

16.	NH		CN		1	193,5
17.	NH		CN		1	193
18.	NH		CN		1	208
19.	NH		CN		1	215
20.	NH		CN		1	250
21.	NH		CN		1	205
22.	NH		CN		1	238
23.	NH		CN		1	212
24.	NH		CN		1	215
25.	NH		CN		1	234

26.	NH		CN		1	160,5
27.	NH		CN	—Me	1	184
28.	NH		CN	 Me	1	141,5
29.	NH		CN	 Me Me Me	1	194
30.	NH		CN		1	203
31.	NH		CN	 OMe	1	152
32.	NH		CN	 OMe	1	190
33.	NH		CN		1	202
34.	NH		CN	 Me	1	207
35.	NH		CN		1	159
36.	NH		CN	 S	1	200

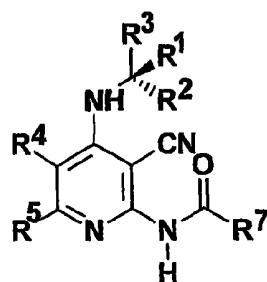
37.	NH		CN		1	206
38.	NH		CN		1	221
39.	NH		CN		1	198
40.	NH		CN		1	158
41.	NH		CN		1	178
42.	NH		CN		1	198,5
43.	NH		CN		1	197,5
44.	NH		CN		1	191
45.	NH		CN		1	168,5
46.	N-Me		CN		1	155

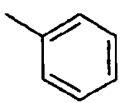
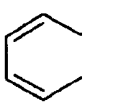
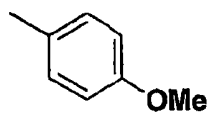
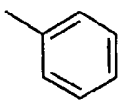
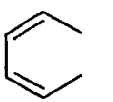
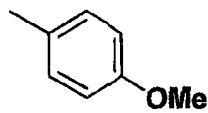
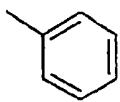
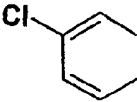
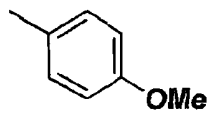
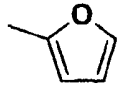
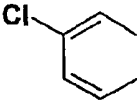
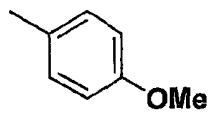
47.	NH		H		1	172
48.	NH		H		1	250
49.	NH		H		1	264
50.	NH		H		1	265
51.	NH		H		1	163
52.	O		CN		1	157
53.	S		CN		1	196
54.	S=O		CN		1	205
55.	NH	H	CN		0	266
56.	NH		CN		1	154

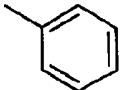
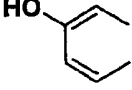
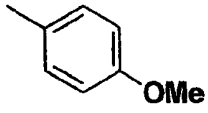
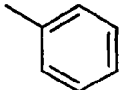
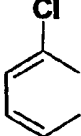
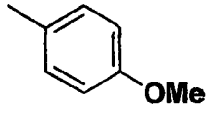
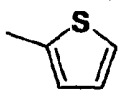
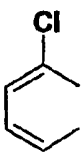
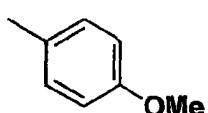
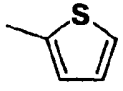
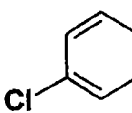
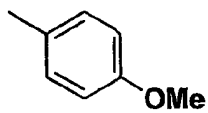
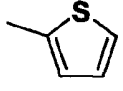
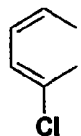
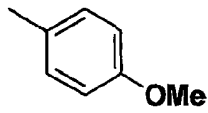
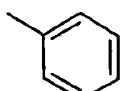
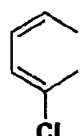
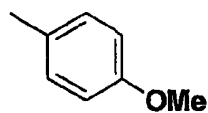
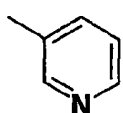
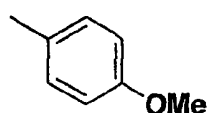
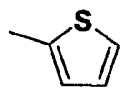
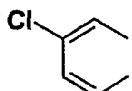
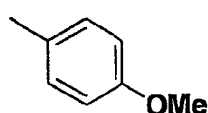
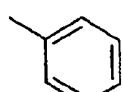
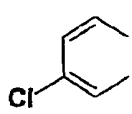
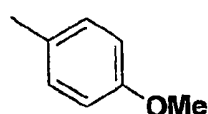
57	NH		CN		1	145
----	----	---	----	--	---	-----

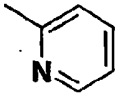
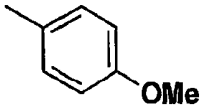
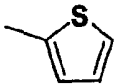
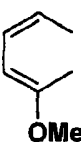
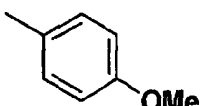
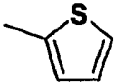
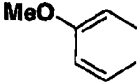
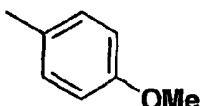
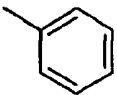
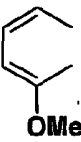
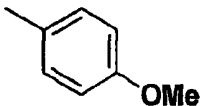
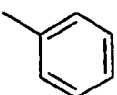
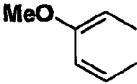
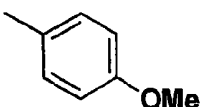
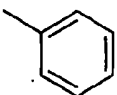
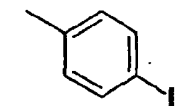
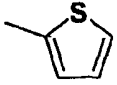
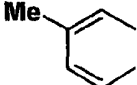
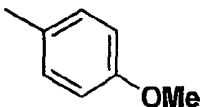
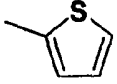
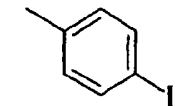
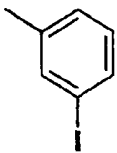
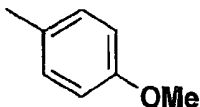
Tabell II

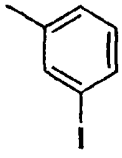
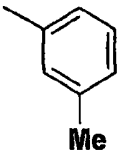
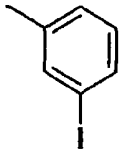
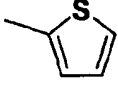
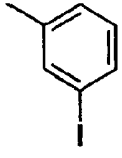
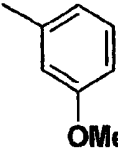
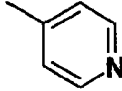
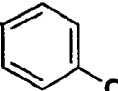
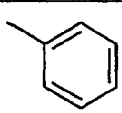
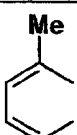
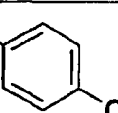
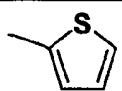
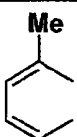
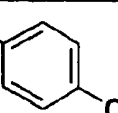
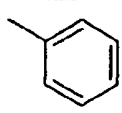
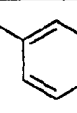
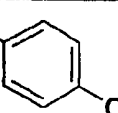
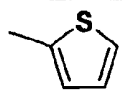
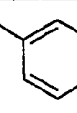
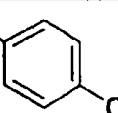
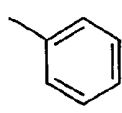
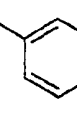
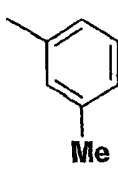
5

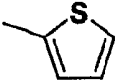
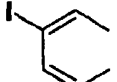
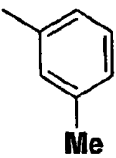
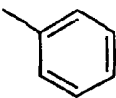
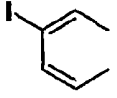
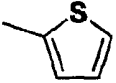
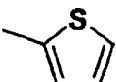
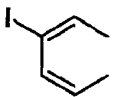
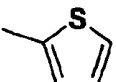
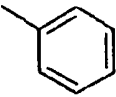
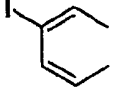
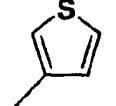
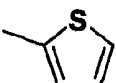
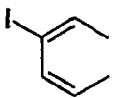
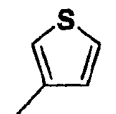
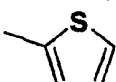
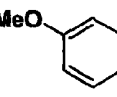
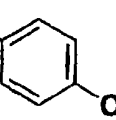
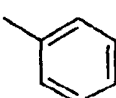
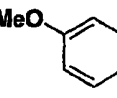
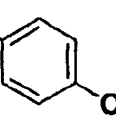


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	Smp. [°C]
58.	Me	H					165
59.	H	Me					145
60.	H	H					119
61.	H	H					119

62.	H	H				243
63.	H	H				176
64.	H	H				171
65.	H	H				199
66.	H	H				203
67.	H	H				180
68.	H	H				117
70.	H	H				153
71.	H	H				215

72.	H	H				237
73.	H	H				275
74.	H	H				245
75.	H	H				247
76.	H	H				222
77.	H	H				218
78.	H	H				214
79.	H	H				252
80.	H	H				178

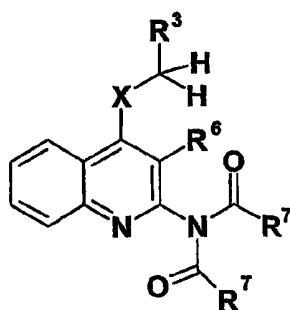
81.	H	H				173
82.	H	H				212
83.	H	H				184
84.	H	H				150
85.	H	H				195
86.	H	H				171
87.	H	H				217
88.	H	H				149
89.	H	H				135

90.	H	H			 Me	127
91.	H	H				257
92.	H	H				260
93.	H	H				153
94.	H	H				145
95.	H	H			 OMe	214
96.	H	H			 OMe	183

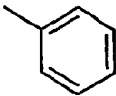
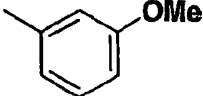
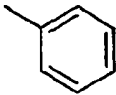
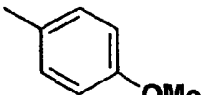
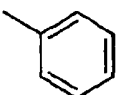
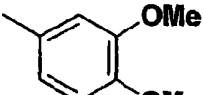
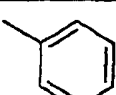
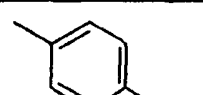
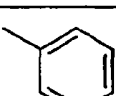
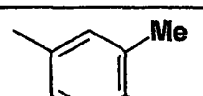
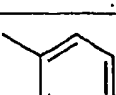
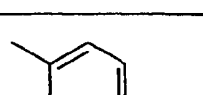
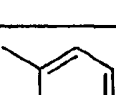
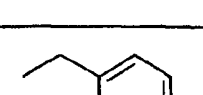
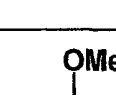
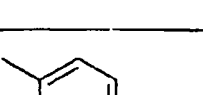
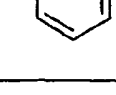
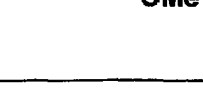
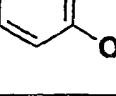
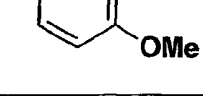
Struktur og fysikalske karakteristika av mellomprodukter av generell formel (II) fremstilt ved metoden beskrevet i eksempel 1, er vist i tabell III.

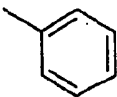
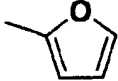
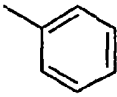
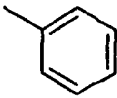
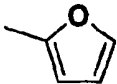
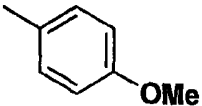
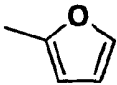
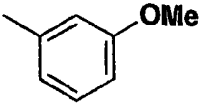
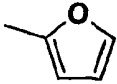
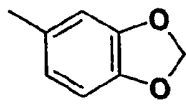
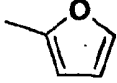
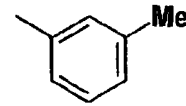
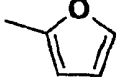
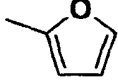
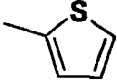
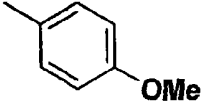
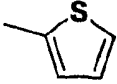
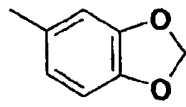
5

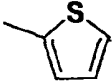
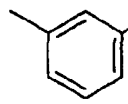
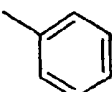
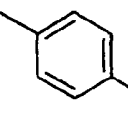
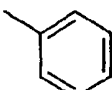
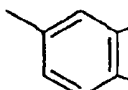
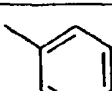
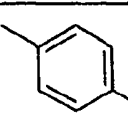
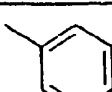
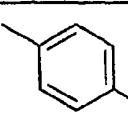
Tabell III



Nr.:	X	R ³	R ⁶	R ⁷	Smp. [°C]
97	NH		CN		213
98	NH		CN		208

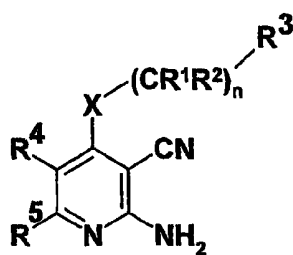
99	NH		CN		178s
100	NH		CN		158
101	NH		CN		210
102	NH		CN		223
103	NH		CN		224
104	NH		CN		212
105	NH		CN		198
106	NH		CN		208
107	NH		CN		168
108	NH		CN		168

109	NH		CN		225
110	NH		CN	Me	152
111	NH		CN	Et	192
112	NH		CN		177
113	NH		CN		169
114	NH		CN		151
115	NH		CN		218
116	NH		CN		194
117	NH		CN		188
118	NH		CN		179

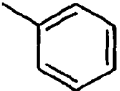
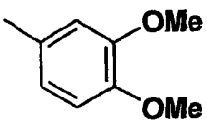
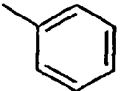
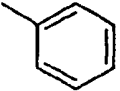
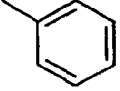
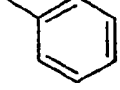
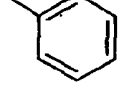
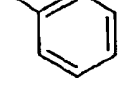
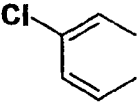
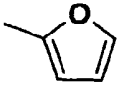
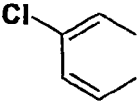
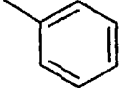
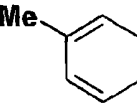
5	119	NH		CN		239
10	120	NH		H		162
	121	NH		H		262
15	122	S		CN		170
20	123	$\text{O}=\text{S}=\text{O}$		CN		228

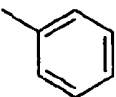
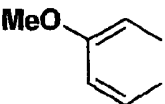
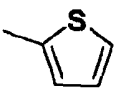
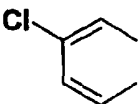
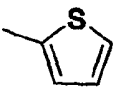
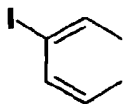
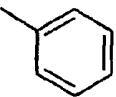
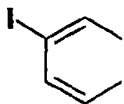
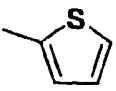
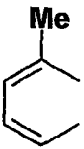
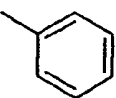
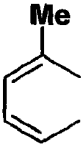
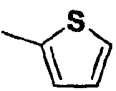
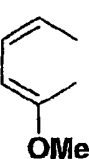
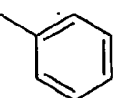
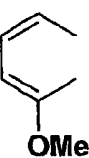
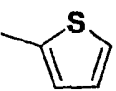
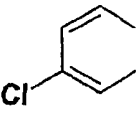
25 Struktur og fysikalske karakteristika av mellompro-
 dukter av generell formel (III) og (IIIa) fremstilt ved metoden
 beskrevet i eksempel 1, er vist i tabell IV.

Tabell IV



Nr.:	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	n	Smp. [°C]
124	H	H				NH	1	192
125	H	H				NH	1	202
126	H	H				NH	1	250
127	H	H				NH	1	167
128	H					NH	1	183
129	H					NH	1	182

130	H	H			NH	2	172
131	H	H			NH	2	143
132	H				NH	2	129
133	H				NH	2	136
134	H	H			N-Me	1	212
135	H	H			S	1	168
136	H	H			O	1	213
137	H	H			NH	1	234
138	H	H			NH	1	221
139	H	H			NH	1	198

140	H	H			NH	1	201
141	H	H			NH	1	213
142	H	H			NH	1	198
143	H	H			NH	1	201
144	H	H			NH	1	167
145	H	H			NH	1	156
146	H	H			NH	1	187
147	H	H			NH	1	178
148	H	H			NH	1	207

5

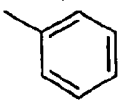
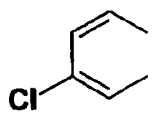
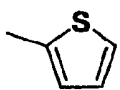
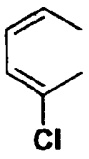
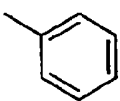
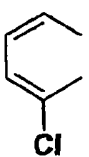
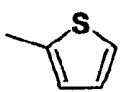
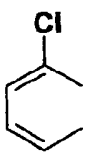
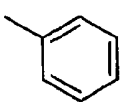
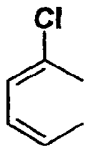
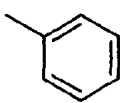
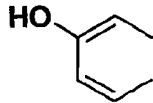
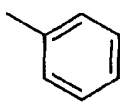
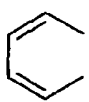
10

15

20

25

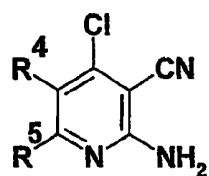
30

149	H	H			NH	1	217
150	H	H			NH	1	204
151	H	H			NH	1	216
152	H	H			NH	1	205
153	H	H			NH	1	213
154	H	H			NH	1	200
155					NH	0	214

35

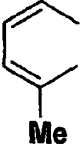
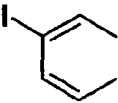
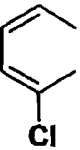
Struktur og fysikalske karakteristika for mellomprodukter av generell formel (V), fremstilt ved metoden beskrevet i eksempel 1, er vist i tabell V.

Tabell V



5

Nr.	R ⁴	R ⁵	Smp. [°C]
156			360
157			250
158			278
159			283
160			360
161			234
162			246

163		267
164		293
165		289
166		307

Eksempel 167

Tabletter med følgende sammensetning ble fremstilt ved kjente metoder anvendt innen den farmasøytiske industri

5	Aktiv bestanddel	25 mg
	Laktose	50 mg
	Avicel	21 mg
	Crospovidon	3 mg
	Magnesiumstearat	1 mg

10

Biologi

Metoder

Human adenosin A₃-reseptorbinding

Fremstilling av membransuspensjon: oppsamle CHO-celler som uttrykker hA₃-reseptorer ved vasking tre ganger med iskald PBS, sentrifuger ved 1 000 x g i 10 min, homogeniser i 15 sek i buffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 8,0), sentrifuger ved 43 000 x g i 10 min (Sigma 3K30), suspender membranpreparatet i den ovenfor nevnte buffer, lagre aliquoter ved -80 °C.

Bindingsprotokoll: inkuber CHO-hA₃-membranpreparat (2 µg proteininnhold) i inkuberingsbuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 3 U/ml adenosindeaminase, pH 8,0), i nærvær av 0,5 nM [¹²⁵I]AB-MECA (p-aminobenzylmetylkarboksamido-adenosin) (100 000 cpm) og 100 µM R-PIA (N⁶-[L-2-fenylisopropyl]adenosin) for å definere ikke-spesifikk binding, eller testforbindelse i et totalt volum på 50 µl i 1 time ved romtemperatur. Filtrer over Whatman GF/B glassfiberfiltre (på forhånd utbløtt i 0,5% polyetylenimin i 3 timer), vask 4x med 1 ml iskald 50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA (pH 8,0) på en 96-brønns Brandel cellehøster. Påvisning av aktivitet: i gammateller (1470 Wizard, Wallac). % inhibering = 100-((aktivitet i nærvær av testforbindelse - ikke-spesifikk aktivitet)/(total aktivitet - ikke-spesifikk aktivitet))*100.

Human adenosin A₁-reseptorbinding

Fremstilling av membransuspensjon: oppsamle CHO-celler som uttrykker hA₁-reseptorer ved vasking tre ganger med iskald PBS, sentrifuger ved 1 000 x g i 10 min, homogeniser i 15 sek i buffer (50 mM Tris, pH 7,4), sentrifuger ved 43 000 x g i 10 min (Sigma

3K30), suspender membranpreparatet i den ovenfor nevnte buffer og lagre aliquoter ved -80 °C.

Bindingsprotokoll: Inkuber CHO-hA₁-membranpreparat (50 µg proteininnhold) i inkuberingsbuffer (50 mM Tris, 3 U/ml adenosindeaminase, pH 7,4), 10 nM [³H]CCPA (2-klor-N⁶-syklopentyl-adenosin) (80 000 dpm) og 10 µM R-PIA (N⁶-[L-2-fenylisopropyl]-adenosin) for å definere den ikke-spesifikke binding eller testforbindelse i et totalt volum på 100 µl i 3 timer ved romtemperatur. Filtrer over Whatman GF/B glassfiberfiltre (på forhånd utbløtt i 0,5% polyetylenimin i 3 timer), vask 4x med 1 ml iskald 50 mM Tris (pH 7,4) på en 96-brønns Brandel cellehøster. Påvisning av aktivitet: i 96-brønnsplate i nærvær av HiSafe-3 cocktail i beta-teller (1450 Microbeta, Wallac). % inhibering = 100-((aktivitet i nærvær av testforbindelse - ikke-spesifikk aktivitet)/(total aktivitet - ikke-spesifikk aktivitet))*100.

Human adenosin A_{2a}-reseptorbinding

Bindingsprotokoll: inkuber 7 µg av membraner (humane A_{2a}-adenosinreseptorer transfisert i HEK-293-celler, kilde: Receptor Biology, Inc.), buffer (50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 2 U/ml adenosindeaminase, pH 7,4), 20 nM [³H]CGS-21680 (2-[p-(2-karbonyletyl)fenyletylamino]-5'-N-etylkarboksamido-adenosin) (200 000 dpm) og 50 µM NECA (5'-N-etylkarboksamido-adenosin) for å definere den ikke-spesifikke binding eller testforbindelse i et totalt volum på 100 µl i 90 min ved romtemperatur. Filtrer over Whatman GF/B glassfiberfiltre (på forhånd utbløtt i 0,5% polyetylenimin), vask 4x med 1 ml iskald 50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0,9% NaCl, pH 7,4) på en 96-brønns Brandel cellehøster. Påvisning av aktivitet: i 96-brønnsplate i nærvær av HiSafe-3 cocktail i beta-teller (1450 Microbeta, Wallac). % inhibering = 100-((aktivitet i nærvær av testforbindelse - ikke-spesifikk aktivitet)/(total aktivitet - ikke-spesifikk aktivitet))*100.

Human adenosin A_{2b}-reseptorbinding

Bindingsprotokoll: inkuber 20,8 µg membraner (humane A_{2b} adenosinreseptorer transfisert i HEK-293-celler, kilde: Receptor Biology, Inc.), buffer (50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0,1 mM benzamidin, 2 U/ml adenosindeaminase, pH 6,5), 32,4 nM

[³H]DPCPX (8-syklopentyl-1,3-dipropylxantin) (800 000 dpm) og 100 µM NECA (5'-N-etylkarboksamido-adenosin) for å definere ikke-spesifikk binding eller testforbindelse i et totalt volum på 100 µl i 30 min ved romtemperatur. Filtrer over Whatman GF/C glassfiberfiltre (på forhånd utbløtt i 0,5% polyetylenimin), vask 4x med 1 ml is-50 mM Tris-HCl (pH 6,5) på en 96-brønns Brandel cellehøster. Påvisning av aktivitet: i 96-brønnsplate i nærvær av HiSafe-3-cocktail i beta-teller (1450 Microbeta, Wallac). % inhibering = $100 - ((\text{aktivitet i nærvær av testforbindelse} - \text{ikke-spesifikk aktivitet}) / (\text{total aktivitet} - \text{ikke-spesifikk aktivitet})) * 100$.

Resultater

Forbindelsene betraktes som biologisk aktive hvis de inhiberer bindingen av radioliganden på humane adenosin A₃-reseptorer med en aktivitet over 80% ved 1 µM i forsøksbetingelsene.

Dissosiasjonskonstanten (K_d) av [¹²⁵I]AB-MECA på CHO-hA₃-membranpreparat bestemmes ved isotope metningsstudier ved hjelp av Scatchard-analyse (G. Scatchard, Ann. N. Y. Acad. Sci. 51:660, 1949). IC₅₀ omdannes til affinitetskonstanten (K_i) ved anvendelse av Cheng-Prusoff-ligningen (Y.J. Cheng og W.H. Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973).

Flere forbindelser av generell formel (I), (II), (III) og (IV) utviste bemerkelsesverdige biologiske effekter. Forbindelsene av generell formel (IA), definert i krav 2, som en undergruppe av generell formel (I), definert i krav 1, utviste de viktigste aktiviteter. Bortsett fra 5 forbindelser var deres K_i-verdier ikke høyere enn 20 nM. Forbindelsene angitt som eksempler, er spesielt fordelaktige. Deres K_i-verdier i humane adenosin A₃-reseptorbindingsstudier var mellom 0,19 og 0,69 nM. K_i-verdiene for de mest fordelaktige forbindelser var 0,14 og 0,15 nM.

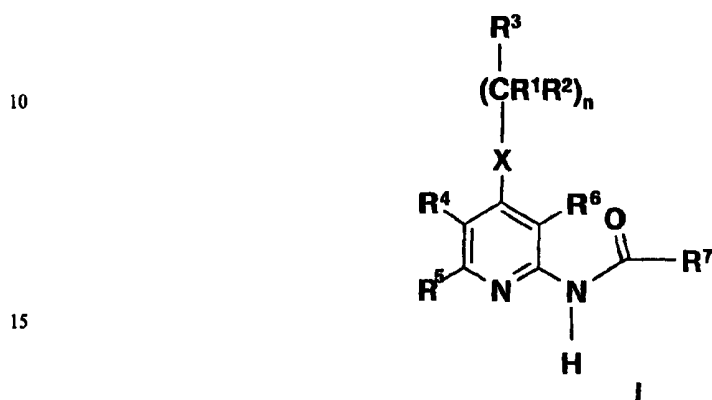
Forbindelsene utviser biolevedyktighet og utviser minst 10 000-dobbelt selektivitet med hensyn til humane adenosin A₁-, A_{2a}- og A_{2b}-reseptorsubtyper.

Enn videre er varigheten av deres virkning ved intravenøs og oral administrering tilstrekkelig lang, deres ED₅₀-verdier er lave, deres toksikologiske og bivirkningsprofiler er fordelaktige.

De ovenfor angitte data gjør forbindelsene av generell formel (I) egnet for terapeutiske anvendelser.

P a t e n t k r a v

- 5 1. Forbindelser,
k a r a k t e r i s e r t v e d den generelle formel (I):



hvor

- 20 R¹ betegner hydrogenatom eller en rettkjedet eller
forgrenet C₁₋₄-alkylgruppe;
R² betegner hydrogenatom eller en rettkjedet eller
forgrenet C₁₋₄-alkylgruppe;
R³ betegner hydrogenatom eller en rettkjedet eller
25 forgrenet C₁₋₄-alkylgruppe, eller en fenylgruppe, tienylgruppe
eller furylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere
rettkjedede eller forgrenede C₁₋₄-alkylgrupper, rettkjedede eller
forgrenede C₁₋₄-alkoksygrupper, eller halogenatom, eller betegner
en pyridinring;
30 R⁴ og R⁵ danner sammen en 1,3-butandienylgruppe, eventu-
elt substituert med én eller flere rettkjedede eller forgrenede
C₁₋₄-alkylgrupper, rettkjedede eller forgrenede C₁₋₄-alkoksy-
grupper, hydroksygruppe eller halogenatom;
R⁶ betegner hydrogenatom eller en cyangruppe;
35 R⁷ betegner en rettkjedet eller forgrenet C₁₋₄-alkyl-
gruppe, en fenylgruppe, benzylgruppe, tienylgruppe eller furyl-
gruppe, eventuelt substituert med en metylendioksygruppe, eller
én eller flere rettkjedede eller forgrenede C₁₋₄-alkylgrupper,

rettkjededede eller forgrenede C₁₋₄-alkoksygrupper, hydroksygruppe, trifluormetylgruppe, cyangruppe eller halogenatom;

X betegner en -NH-gruppe, -NR⁸-gruppe, eller et svovelatom eller et oxygenatom eller en sulfogruppe eller en sulfoksygruppe, hvori R⁸ betegner en rettkjedet eller forgrenet C₁₋₄-alkylgruppe;

n betegner 0, 1 eller 2,

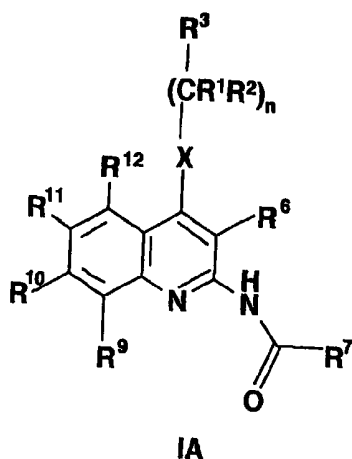
og deres salter og solvater, isomerer og deres salter og solvater.

10

2. Forbindelser med den generelle formel (IA) ifølge krav 1:

15

20



25

karakteriseret ved at

R¹, R² og R³ er som definert i krav 1;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ eller R¹² betegner uavhengig av hverandre hydrogenatom eller en rettkjedet eller forgrenet C₁₋₄-alkylgruppe, rettkjedet eller forgrenet C₁₋₄-alkoksygruppe, hydroksygruppe eller halogenatom;

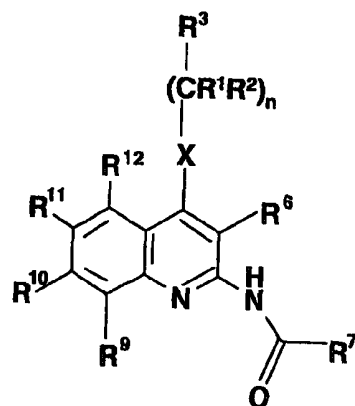
30

R⁶, R⁷, R⁸, X og n er som definert i krav 1;

og deres salter og solvater, isomerer og deres salter og solvater.

35

3. Forbindelser med den generelle formel (IA) ifølge krav 2:



IA

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

R^1 betegner hydrogenatom eller en metylgruppe;

R^2 betegner hydrogenatom eller en metylgruppe;

R^3 betegner en fenylgruppe, tienylgruppe eller
furylgruppe;

R^9 , R^{10} , R^{11} eller R^{12} betegner uafhængig af hverandre
hydrogenatom, eller en rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkyl-
gruppe, rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkoksygruppe, hydrokso-
gruppe eller halogenatom;

R^6 betegner hydrogenatom eller cyangruppe;

R^7 betegner en 4-metoksyfenylgruppe, 3-metylfenylgruppe,
3-tienylgruppe eller 3-furylgruppe;

X betegner -NH-gruppe eller oxygenatom, og

n betegner 1,

og deres salter, solvater og isomerer og deres salter
og solvater.

4. Forbindelser ifølge krav 1-3,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e e r:

3-metyl-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid;

4-metoksy-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid;

3-metoksy-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)benzamid;

3,4-metylendioksy-N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)-
benzamid;

N-(4-benzylamino-3-cyankinolin-2-yl)tiofen-2-karboks-
amid;

N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)tiofen-3-karboksamid;

4-metoksy-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)benzamid;

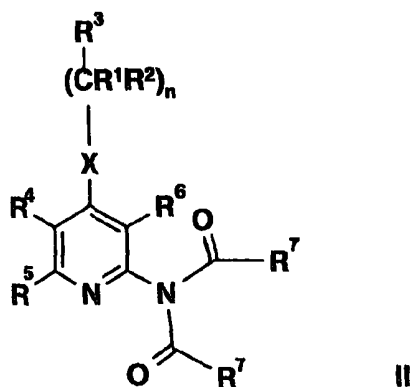
3,4-metylendioksy-N-(4-[2-tienylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)benzamid;

N-(4-[2-furylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)furan-2-karboksamid;

N-(4-[2-furylmetylamino]-3-cyankinolin-2-yl)tiofen-3-karboksamid,

og deres salter, solvater, isomerer og deres salter og solvater.

5. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av generell formel (I), dens salter, solvater, isomerer og deres salter og solvater, hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X og n i formelen har den samme betydning som definert i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d selektiv hydrolyse av et bis-syreamid av den generelle formel (II):



30 hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X og n har de betydninger som er definert i krav 1, og om ønsket, omdannelse av substituentene av forbindelsen av generell formel (I) således erholdt i hverandre ved i og for seg kjente metoder, og/eller omdannelse av forbindelsen av generell formel (I) således erholdt i dens salter, eller solvater, eller frigivelse av denne fra dens salter eller solvater og/eller separering av den i dens isomere former, eller omdannelse av de optisk aktive former til den racemiske form.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5,
karakterisert ved at den selektive hydrolyse utføres i et alkoholisk medium i nærvær av et alkalihydroksid, fortrinnsvis kalium- eller natriumhydroksid.

5

7. Farmasøytiske preparater,
karakterisert ved at de inneholder som aktiv bestanddel én eller flere forbindelser av generell formel (I), hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X og n har den samme betydning
10 som definert i krav 1, eller deres salter, solvater, eller isomerer og saltene, solvater derav, i blanding med én eller flere eksipienser anvendt innen den farmasøytiske industri.

8. Farmasøytiske preparater ifølge krav 7, inneholdende
15 som aktiv bestanddel én eller flere forbindelser av generell formel (IA), hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X og n har den samme betydning som definert i krav 2, eller deres salter, solvater, eller optisk aktive isomerer og saltene, solvater derav, i blanding med én eller flere eksipienser anvendt
20 innen den farmasøytiske industri.

9. Farmasøytisk preparat ifølge krav 8,
karakterisert ved at den som aktiv bestanddel inneholder én eller flere forbindelser ifølge krav 4.

25

10. Anvendelse av forbindelser av generell formel (I), hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X og n har den samme betydning som definert i krav 1, for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av sykdommer hvori A_3 -reseptoren spiller en
30 rolle i utviklingen.

11. Anvendelse av forbindelsene av generell formel (I), hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X og n har den samme betydning som definert i krav 1, ifølge krav 10, som A_3 -ligand for frem-
35 stilling av et farmasøytisk preparat for behandling av sykdommer i hjertet, nyre, respirasjonsorganer og sentralnervesystemet, for inhibering av beskyttelsen av adenosin i voksende tumorceller, forhindring av mastcelledegranulering, inhibering av cytokinproduksjon, reduksjon av intraokulært trykk, inhibering av $TNF\alpha$ -

frigivelse, inhibering av eosinofil, nøytrofil og annen immun-cellemigrering, inhibering av bronkokonstriksjon og plasmaekstrasvasasjon.

5 12. Anvendelse av forbindelsene av generell formel (I),
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X og n har den samme betydning
som definert i krav 1, ifølge krav 10 og 11, som A_3 -reseptor-
antagonist for fremstilling av antiinflammatoriske midler,
antiastmatiske midler, antiiskemiske midler, antidepressiva,
10 antiarytmiske midler, nyrebeskyttende midler, antitumormidler,
antiparkinsonmidler og kognitivforøkende farmasøytiske midler og
preparater for behandling eller forebygging av myokardial reper-
fusjonsskade, kronisk, obstruktiv, pulmonal sykdom (COPD) og
respirasjonsnødssyndrom (ARDS) hos voksne innbefattende kronisk
15 bronkitt, pulmonalt emfysem eller dyspné, allergiske reaksjoner
(f.eks. rhinitt, gifteføy-fremkalte responser, urticaria, sklero-
derma, artritt), andre autoimmunsykdommer, inflammatorisk tarm-
sykdom, Addisons sykdom, Crohns sykdom, psoriasis, reumatisme,
hypertensjon, neurologiske funksjonsforstyrrelser, glaukom og
20 diabetes.

13. Anvendelse av forbindelsene av generell formel (I),
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X og n har den samme betydning
som definert i krav 1, ifølge krav 10, 11 og 12, som A_3 -reseptor-
25 antagonist for fremstilling av et farmasøytisk preparat for
behandling av sykdommer som astma, COPD og ARDS, glaukom, tumor,
allergiske og inflammatoriske sykdommer, iskemi, hypoksi, arytmi
og nyresykdommer.

30 14. Anvendelse av forbindelsene av generell formel (IA),
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X og n har den samme
betydning som definert i krav 2, for fremstilling av et farma-
søytisk preparat for behandling av sykdommer i hvis utvikling A_3 -
reseptoren spiller en rolle.

35

15. Anvendelse av forbindelsene av generell formel (IA),
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X og n har den samme
betydning som definert i krav 2, ifølge krav 13, som A_3 -ligand
for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av

sykdommer i hjertet, nyre, respirasjonsorganer og sentralnervesystemet, for inhibering eller beskyttelse av adenosin i voksende tumorceller, forhindring av mastcelledegranulering, inhibering av cytokinproduksjon, reduksjon av intraokulart trykk, inhibering av
 5 TNF α -frigivelse, inhibering av eosinofil, nøytrofil og annen immuncellemigrering, inhibering av bronkokonstriksjon og plasmaekstravasasjon.

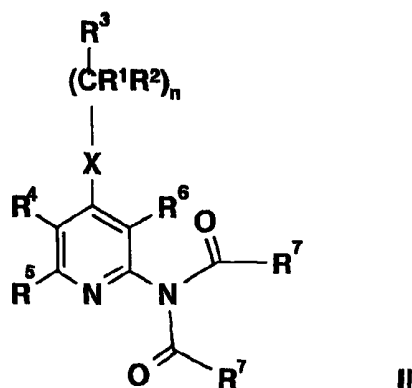
16. Anvendelse av forbindelsene av generell formel (IA),
 10 hvori R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², X og n har den samme betydning som definert i krav 2, ifølge krav 13 og 14, som A₃-reseptorantagonist for fremstilling av antiinflammatoriske midler, antiastmatiske midler, antiiskemiske midler, anti-depressiva, antiarytmiske midler, nyrebeskyttende midler,
 15 antitumormidler, antiparkinson- og kognitivforøkende farmasøytiske midler og preparater for behandling eller forhindring av myokardial reperfusjonsskade, kronisk, obstruktiv, pulmonal sykdom (COPD) og respirasjonsnødssyndrom (ARDS) hos voksne innbefattende kronisk bronkitt, pulmonalt emfysem eller dyspné,
 20 allergiske reaksjoner (f.eks. rhinitt, gifteføy-fremkalte responser, urtikaria, skleroderma, artritt), andre autoimmunsykdommer, inflammatorisk tarmsykdom, Addisons sykdom, Crohns sykdom, psoriasis, reumatisme, hypertensjon, neurologiske funksjonsforstyrrelser, glaukom og diabetes som aktiv bestanddel.

25

17. Anvendelse av forbindelsene av generell formel (I),
 hvori R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X og n har den samme betydning
 som definert i krav 2, ifølge krav 14, 15 og 16, som A₃-reseptorantagonist for fremstilling av et farmasøytisk preparat for
 30 behandling av sykdommer slik som astma, COPD og ARDS, glaukom, tumor, allergiske reaksjoner, inflammatoriske sykdommer, iskemi, hypoksi, arytmi og nyresykdommer.

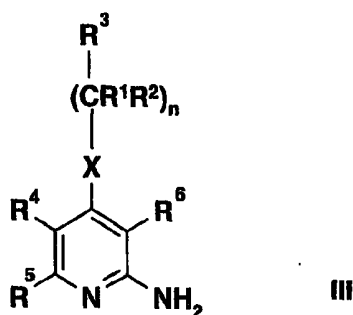
18. Forbindelser av generell formel (IA) og deres salter,
 35 solvater, isomerer og deres salter og solvater, hvori R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X og n har de samme betydninger som definert i krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at de er fremstilt i henhold til ett av eksempler 1-97.

19. Forbindelser med den generelle formel (II):



15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X og n har den samme betydning som definert i krav 1.

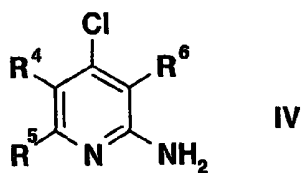
20. Forbindelser med den generelle formel (III):



30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , X og n har de samme betydninger som definert i krav 1, forutsatt at R^3 ikke kan betegne fenylgruppe hvis R^1 og R^2 betegner hydrogenatom, $n = 1$, X betegner en -NH-gruppe, R^4 og R^5 danner sammen en 1,3-butadienylgruppe og R^6 betegner en cyanogruppe, med det ytterligere forbehold at R^3 ikke kan betegne en rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkylgruppe eller en fenylgruppe som er substituert med en rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkoksygruppe, dersom $n=0$, X betegner en gruppe -NH eller -NR⁸, hvor R^8 er som definert i krav 1, R^4 og R^5 sammen danner en 1,3-butadienylgruppe, og R^6 betegner en cyanogruppe, og med det ytterligere forbehold at R^3

ikke kan være hydrogen, dersom $n=0$, X betegner en gruppe $-\text{CH}_2$, R^4 og R^5 sammen danner en 1,3-butadienylgruppe og R^6 er en cyano-gruppe eller en aminokarbonylgruppe.

s 21. Forbindelser med den generelle formel (IV):



15 k a r a k t e r i s e r t v e d at R^4 , R^5 og R^6 har den samme betydning som definert i krav 1, med det forbehold at R^6 ikke kan være hydrogen, dersom R^4 og R^5 er hydrogen.