



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76142 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 215/54 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/4709

A61P 37/00

A61P 11/06 (2006.01)

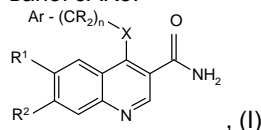
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) 4-АНІЛІНОХІНОЛІН-3-КАРБОКСАМІДИ ТА ЇХ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНІ СОЛІ, ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ

1

(21) 2003109525
(22) 06.05.2002
(24) 17.07.2006
(86) PCT/SE02/00875, 06.05.2002
(31) 0101675-7
(32) 11.05.2001
(33) SE
(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.
(72) Ларссон Йоакім, SE, Ше Петер, SE
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE
(56) WO 9843960
WO 0010981
WO 0018761

(57) 1. Сполука формули (I) та її фармацевтично прийнятні солі для використання у виробництві медикаменту для лікування хвороби, опосередкованої JAK3:



де:

n дорівнює 0 або 1;

X є NR³ або O;

Ar вибирають з групи: феніл, тетрагідронафтеніл, індоліл, піразоліл, дигідроінденіл, 1-оксо-2,3-дигідроінденіл або індазоліл, кожний з яких може бути, як варіант, заміщеним одним чи більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, ціаногрупа, C₁-C₈алкоксил, CO₂R⁸, CONR⁹R¹⁰, C₁-C₈алкіл-O-C₁-C₈алкіл, C₁-C₈алкіл-NR⁸-C₁-C₈алкіл, C₁-C₈алкіл-CONR⁸-C₁-C₈алкіл, C₁-C₈алкіл-CONR⁹R¹⁰, NR⁸COC₁-C₈алкіл, C₁-C₈тіоалкіл, C₁-C₈алкіл (сам, як варіант, заміщений одною чи більше гідрокси- або ціаногрупами або атомами флуору) або C₁-C₈алкоксил; групи R незалежно є гідрогеном або C₁-C₈алкілом; R¹ та R² є незалежно вибраними з групи: гідроген, галоген, нітрогрупа, ціаногрупа, C₁-C₈алкіл, C₁-

2

C₈алкоксил, гідроксил, арил, Y(CR¹¹₂)_pNR⁴R⁵, Y(CR¹¹₂)_pCONR⁴R⁵, Y(CR¹¹₂)_pCO₂R⁶, Y(CR¹¹₂)_pOR⁶, Y(CR¹¹₂)_pR⁶;

або R¹ та R² поєднані разом як -OCH₂O- або -OCH₂CH₂O-;

групи R¹¹ незалежно є гідрогеном, C₁-C₈алкілом, гідроксилом або галогеном;

p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

Y є оксигеном, CH₂ або NR⁷;

R³ є гідрогеном або C₁-C₈алкілом;

R⁴ та R⁵, кожний незалежно, є гідрогеном, C₁-C₈алкілом або R⁴ та R⁵ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну насичену або ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, як варіант, з вмістом ще оксигену, сульфору або групи NR⁶, або один з R⁴ та R⁵ є гідрогеном або C₁-C₈алкілом, а інший є 5- або 6-членною гетероциклічною кільцевою системою, як варіант, з вмістом ще атома оксигену, сульфору або нітрогену;

R⁶ є гідрогеном, C₁-C₈алкілом, фенілом або бензілом;

R⁷ є гідрогеном або C₁-C₈алкілом;

R⁸ є гідрогеном або C₁-C₈алкілом;

R⁹ та R¹⁰, кожний незалежно, є гідрогеном або C₁-C₈алкілом.

2. Сполука за п.1, в якій обидві групи R є гідрогеном.

3. Сполука за п.1 або 2, в якій X є NR³.

4. Сполука за будь-яким одним з пп.1-3, в якій Ar є фенілом, як варіант, заміщеним одним чи більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, ціаногрупа, C₁-C₈алкоксил, CO₂R⁸, CONR⁹R¹⁰, C₁-C₈алкіл-O-C₁-C₈алкіл, C₁-C₈алкіл-NR⁸-C₁-C₈алкіл, C₁-C₈алкіл-CONR⁸-C₁-C₈алкіл, C₁-C₈алкіл-CONR⁹R¹⁰, NR⁸COC₁-C₈алкіл, C₁-C₈тіоалкіл, C₁-C₈алкіл (сам, як варіант, заміщений одною чи більше гідрокси- або ціаногрупами або атомами флуору) або C₁-C₈алкоксил.

(13) C2

(11) 76142

(19) UA

5. Сполука за будь-яким одним з пп.1-4, в якій R^1 є метоксисилом, етоксисилом, OCH_2CONH_2 , $O(CH_2)_2OMe$, $O(CH_2)_2NR^4R^5$ або $O(CH_2)_3NR^4R^5$, де R^4 та R^5 обидва є гідрогеном або метилом, або разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють піперидинове або морфолінове кільце, або R^1 є $NH(CH_2)_3NR^4R^5$, де R^4 та R^5 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють імідазольне кільце.

6. Сполука за будь-яким одним з пп.1-5, в якій R^2 є метоксисилом, етоксисилом, $O(CH_2)_2OMe$, $O(CH_2)_3OH$, $O(CH_2)_3CO_2Me$, $O(CH_2)_2NR^4R^5$, $O(CH_2)_3NR^4R^5$ або $O(CH_2)_4NR^4R^5$, де один з R^4 або R^5 є метилом, а інший є піридиллом, або R^4 та R^5 вибирають з групи: гідроген або метил, або разом з атомом нітрогену, до якого приєднані, вони утворюють тіоморфолінову, піперидинову, морфолінову, імідазольну, триазольну або 2,6-диметилморфолінову групу.

7. Сполука за п.1, яку вибрано з групи:

6-бензилокси-4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
6-гідрокси-4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-6-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-6-(2-метоксіетокси)-3-хінолінкарбоксамід,
4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-6-октилокси-3-хінолінкарбоксамід,
4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-6-[2-(4-морфолініл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-6-[2-(1-піперидиніл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-6-[2-(1-піролідиніл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
6-[2-(диметиламіно)етокси]-4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
6-[2-(диметиламіно)-2-оксоетокси]-4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
6-(2-аміно-2-оксоетокси)-4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
6-метокси-4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
4-(1H-індол-4-іламіно)-6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
метил 4-[[3-(амінокарбоніл)-6-метокси-4-(2-толуїдино)-7-хінолін]окси]бутаноат,
4-(2-етиланіліно)-7-(3-гідроксипропокси)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
6-метокси-7-[2-(4-морфолініл)етокси]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[4-(4-морфолініл)бутоксид]-3-хінолінкарбоксамід,
7-(3-хлорпропокси)-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
7-[3-[(цис)-2,6-диметилморфолініл]пропокси]-4-[3-

(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
7-[3-[(транс)-2,6-диметилморфолініл]пропокси]-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-7-[3-(1-піперидиніл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
7-[3-[(2-етоксіетил)аміно]пропокси]-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-7-[3-(4-тіоморфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
6-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-6-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропокси]-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-7-метокси-6-(3-тієнілметокси)-3-хінолінкарбоксамід,
6-[2-(диметиламіно)етокси]-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
6-(3-амінопропокси)-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-7-метокси-6-[2-(метиламіно)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
6-(2-аміноетокси)-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
7-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-(2-етиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[3-[метил(4-піридиніл)аміно]пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[2-[метил(4-піридиніл)аміно]етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[2-(метиламіно)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[2-(1-піперазиніл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-7-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропокси]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-етиланіліно)-7-[2-(1H-імідазол-1-іл)етокси]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
7-(3-амінопропокси)-4-(2-етиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
7-гідрокси-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-7-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
7-метокси-6-[[2-метоксіетил]аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
7-метокси-6-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
7-метокси-6-[[3-(4-морфолініл)пропіл]аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
6-метокси-7-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
6-метокси-7-[[2-метоксіетил]аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
7-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-6-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
7-[[1-бензил-4-піперидиніл]аміно]-6-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
6-метокси-6-[[3-(4-морфолініл)пропіл]аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
4-(2-броманіліно)-6,7-диметокси-3-

хінолінкарбоксамід,
 4-(4-гідрокси-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-(2-метоксіаніліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-флуор-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[(1-етил-1Н-піразол-5-іл)аміно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(3-амінокарбоніл-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-(2,3-диметиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-(5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталініламіно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-карбокси-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(1Н-індол-4-іламіно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(3-хлор-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[2-(амінокарбоніл)аніліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(3-гідрокси-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-(3-метокси-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-[(1-метил-1Н-індол-4-іл)аміно]-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-[(1-оксо-2,3-дигідро-1Н-інден-4-іл)аміно]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[1-гідрокси-2,3-дигідро-1Н-інден-4-іл)аміно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-карбокси-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-(4-метоксикарбоніл-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-гідроксиметил-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-(2-пропіланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-ізопропіланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[2-(втор-бутил)аніліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-[3-(метоксиметил)-2-метиланіліно]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(ізо-бутоксиметил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(ціанометил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-[(етиламіно)метил]-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-[2-(етиламіно)-2-оксоетил]-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-[(2-гідроксіетил)аміно]-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-[(2-гідроксіетил)аміно]-2-оксоетил]-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 трет-бутил 3-[[3-(амінокарбоніл)-6,7-диметокси-4-хінолініл]аміно]-2-метилбензилкарбамат,
 4-[3-(амінометил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-

хінолінкарбоксамід,
 4-(4-флуор-2-метиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-бром-2-метиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-хлор-2-метиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,4-диметиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6-метокси-4-(4-метокси-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-гідрокси-2-метиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-броманіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,4-диметоксіаніліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6-метокси-4-(2-метоксіаніліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етоксіаніліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
 6-метокси-4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-бром-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-хлор-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,4-диметиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-(4-метокси-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-бром-4-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-бром-4-флуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,4-диметоксіаніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-флуор-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-бром-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-хлор-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,4-диметиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 7-метокси-4-(4-метокси-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-гідрокси-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-броманіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-бром-4-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-бром-4-флуораніліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,4-диметоксіаніліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-дихлор-4-(4-метокси-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-дихлор-4-(2,4-диметоксіаніліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етоксіаніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,

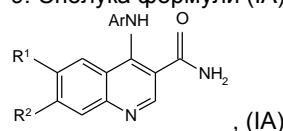
4-[2-(гідроксиметил)аніліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,4-диброманіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 7-метокси-4-(2-метоксіаніліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етоксіаніліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[2-(амінокарбоніл)аніліно]-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 7-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
 7-метокси-4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-дихлор-4-(2-метоксіаніліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-дихлор-4-(2-етиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-дихлор-4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,5-диметиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(5-флуор-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(5-хлор-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(3-флуор-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-гідрокси-2,5-диметиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-гідрокси-4-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-аніліно-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(4-хлор-2-флуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-флуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,6-дифлуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(3-броманіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(3-флуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-(4-метоксіаніліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(3-хлораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-хлораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(ацетиламіно)аніліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,5-дифлуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(1Н-індол-5-іламіно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(1Н-індазол-5-іламіно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(1Н-індазол-6-іламіно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,4-дифлуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-флуор-4-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-

хінолінкарбоксамід,
 4-(2,4-дихлораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,5-дихлораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[2-(2-гідроксіетил)аніліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(3-хлор-4-флуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-[3-(метилсульфаніл)аніліно]-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-(2-метокси-5-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[4-(диметиламіно)аніліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-[4-(метилсульфаніл)аніліно]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[4-(2-гідроксіетил)аніліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(3-гідрокси-4-метоксіаніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,3-дихлораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-(2,3,4-трифлуораніліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-(3-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-гідрокси-4-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-флуор-4-гідроксіаніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[2-(гідроксиметил)-4-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-хлор-4-флуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-флуор-5-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[(2-ціанофеніл)аміно]-6,7-диметоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2,5-дифлуорфеніл)аміно]-6,7-диметоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-(1Н-індол-5-іламіно)-6,7-диметоксихінолін-3-карбоксамід,
 6,7-дихлор-4-(2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2,3-дигідро-1Н-інден-1-іламіно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-[(2-(трифлуорметил)бензил)аміно]-3-хінолінкарбоксамід,
 6,7-диметокси-4-[(1-фенілетил)аміно]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід,
 9-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3g]хінолін-8-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[2-(пропіламіно)етокси]хінолін-3-карбоксамід,
 6-[2-(етиламіно)етокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 6-[2-(ізопропіламіно)етокси]-7-метокси-4-[(3-метокси-2-метилфеніл)аміно]хінолін-3-карбоксамід,
 6-[2-(диметиламіно)етокси]-4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл)аміно]-7-метоксихінолін-3-карбоксамід,

6-[3-(діетиламіно)пропокси]-4-[(3-(гідроксиметил)-2-метилфеніл)аміно]-7-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-7-метокси-6-[2-(метиламіно)етокси]хінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[3-(піридин-4-іламіно)пропокси]хінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[3-[(2-аміно-2-оксоетил)аміно]пропокси]хінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[3-(1Н-піразол-3-іламіно)пропокси]хінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[3-(2-піридин-2-іламіно)пропокси]хінолін-3-карбоксамід,
 етил 4-[(3-(амінокарбоніл)-4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-метоксихінолін-7-іл)окси]бутаноат,
 7-[3-(діетиламіно)пропокси]-6-метокси-4-[(2-метоксифеніл)аміно]хінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(етиламіно)пропокси]-6-метокси-4-[[2-(трифлуорметил)феніл]аміно]хінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(етиламіно)пропокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-[3-(ізопропіламіно)пропокси]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(етиламіно)пропокси]-4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-метокси-7-[3-(пропіламіно)пропокси]хінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метокси-7-(3-піролідин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(діетиламіно)пропокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(діетиламіно)пропокси]-4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-[2-етоксіетил]аміно]пропокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метокси-7-(3-тіоморфолін-4-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 4-[[3-(гідроксиметил)-2-метилфеніл]аміно]-6-метокси-7-(3-піролідин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-[1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл]пропокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-метокси-7-(3-піролідин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 4-[[3-(гідроксиметил)-2-метилфеніл]аміно]-7-[3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси]-6-метоксихінолін-

3-карбоксамід,
 4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-метокси-7-[3-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)пропокси]хінолін-3-карбоксамід,
 7-(3-азепан-1-ілпропокси)-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 6,7-диметокси-4-[[2-(метилтіо)феніл]аміно]хінолін-3-карбоксаміду трифлуорацетат,
 6,7-диметокси-4-[(4-метокси-2-метилфеніл)аміно]хінолін-3-карбоксамід,
 4-[[2-бром-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6,7-диметоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6,7-диметоксихінолін-3-карбоксамід,
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 8. Сполука формули (I), яку визначено в будь-якому з пп.1-7, для використання у терапії, за умови, що сполукою не є 4-(3-броманіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід та 4-(2,4-дихлораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід.

9. Сполука формули (IA):



в якій

Ar є фенілом, заміщеним етилом, пропілом, гідроксиметилом або CO₂H, або двічі заміщеним метилом та гідроксиметилом;

R¹ є метоксилом, етоксилом або групою OCH₂CONH₂, OCH₂CH₂OCH₃ або O(CH₂)_pNR⁴R⁵, де p дорівнює 2 або 3, а R⁴ та R⁵ є гідрогеном, метилом, етилом або пропіл, або разом R⁴ та R⁵ утворюють піролідинове, імідазольне або морфолінове кільце;

R² є метоксилом, етоксилом або O(CH₂)_pNR⁴R⁵, де p дорівнює 2, 3 або 4, а R⁴ та R⁵ є гідрогеном, метилом або етилом, або один з R⁴ або R⁵ є метилом, а інший є піридилом або піразолом, або R⁴ та R⁵ утворюють піперидинове, гідроксипіперидинове, тіоморфолінове, морфолінове, піролідинове, 2,6-диметилморфолінімідазольне або триазольне кільце,

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, за умови, що коли A є фенілом, заміщеним етилом або пропілом, або двічі заміщеним метилом, то R¹ та R² не є обидва метоксилом, R¹ та R² не є обидва етоксилом або один з R¹/R² не є метоксилом, коли інший є етоксилом.

10. Сполука за п.9, яку вибрано з групи:

4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[2-[метил(4-піридиніл)аміно]етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-7-[3-(4-тіоморфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-7-[3-(1-піперидиніл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 7-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-(2-етиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 7-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 7-[3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолініл]пропокси]-4-

[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[4-(4-морфолініл)бутоксид]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[3-[метил(4-піридиніл)аміно]пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-7-метокси-6-[2-(метиламіно)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 7-[3-[(2S,6S)-2,6-диметилморфолініл]пропокси]-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-7-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропокси]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6-(2-аміноетокси)-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6-метокси-4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[2-(метиламіно)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-7-(3-гідроксипропокси)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6-метокси-7-[2-(4-морфолініл)етокси]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-7-метокси-6-[2-(1-піролідиніл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 3-[3-(амінокарбоніл)-6,7-диметокси-4-хінолініл]аміно}-2-метилбензойна кислота,
 4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-7-[2-(1H-імідазол-1-іл)етокси]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(2-гідроксіетил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 7-метокси-6-[2-(4-морфолініл)етил]аміно}-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-6-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропокси]-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-(2-етиланіліно)-7-метокси-6-[2-(1-піролідиніл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 7-(3-амінопропокси)-4-(2-етиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 метил 4-[(3-(амінокарбоніл)-6-метокси-4-(2-толуїдино)-7-хінолініл)окси]бутаноат,
 4-[3-(амінометил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно}-7-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-7-метокси-6-(2-метоксіетокси)-3-хінолінкарбоксамід,
 6-[2-(диметиламіно)етокси]-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(ціанометил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(2-аміно-2-оксоетил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,
 6-(3-амінопропокси)-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-7-метокси-6-

[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-7-метокси-6-[2-(4-морфолініл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,
 та її фармацевтично прийнятні солі.
 11. Сполука за п.9, яку вибрано з групи:
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[3-(піридин-4-іламіно)пропокси]хінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[3-[(2-аміно-2-оксоетил)аміно]пропокси]хінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[3-(1H-піразол-3-іламіно)пропокси]хінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[3-(піридин-2-іламіно)пропокси]хінолін-3-карбоксамід,
 етил 4-[(3-(амінокарбоніл)-4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно)-6-метоксихінолін-7-іл)окси]бутаноат,
 7-[3-(діетиламіно)пропокси]-6-метокси-4-[(2-метоксифеніл)аміно]хінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(етиламіно)пропокси]-6-метокси-4-[(2-(трифлуорметил)феніл]аміно]хінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(етиламіно)пропокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-[3-(ізопропіламіно)пропокси]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(етиламіно)пропокси]-4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно}-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно}-6-метокси-7-[3-(пропіламіно)пропокси]хінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно}-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метокси-7-(3-піролідин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(діетиламіно)пропокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно}-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-(діетиламін)пропокси]-4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно}-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 7-[3-[(2-етоксіетил)аміно]пропокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метокси-7-(3-тіоморфолін-4-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 4-[3-(гідроксиметил)-2-метилфеніл]аміно}-6-метокси-7-(3-піролідин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно}-6-метокси-7-(3-піролідин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно}-6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід,
 4-[3-(гідроксиметил)-2-метилфеніл]аміно}-7-[3-(3-гідроксипіперидин-1-іл)пропокси]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід,
 4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно}-6-метокси-7-[3-(1H-1,2,4-триазол-1-

іл)пропокси]хінолін-3-карбоксамід,
та її фармацевтично прийнятні солі.

12. Сполука формули (IA) для використання як
терапевтичного засобу.

Винахід стосується нових сполук, які є інгібіторами кінрази JAK3, способів їх отримання, інтермедіатів та фармацевтичних композицій, що їх містять.

Янус-кіназ 3 (JAK3) є членом Янус-родини білкових кіназ. Хоча інші члени цієї родини експресуються по суті усіма тканинами, експресію JAK3 обмежено гематопоетичними клітинами. Це узгоджується з її суттєвою роллю у передачі сигналу через рецептори для IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13 та IL-15 нековалентною асоціацією JAK3 з гамма-ланцюгом, спільним для цих багатоланцюгових рецепторів. Ці цитокіни усі мають спільну функцію в тому, що вони залучені у диференціацію та проліферацію лімфоцитів. Сукупності XSCID-пацієнтів ідентифіковані, як маючі дуже знижені рівні білку JAK3 або з генетичними дефектами спільного гамма-ланцюга, підтверджуючи, що імуносупресія може бути результатом блокування передачі сигналу через шлях обміну JAK3. Досліди на тваринах підтвердили, що JAK3 не тільки грають критичну роль у визріванні В- та Т-лімфоцитів, але конче потрібні для підтримки функції Т-клітин. Модуляція імунної активності через цей новий механізм може бути корисною при лікуванні Т-клітинних проліферативних розладів, як-то відторгнення трансплантату та аутоімунні хвороби. Роль JAK3 у тучних клітинах описано у нокаутних мишей. Таким чином, індукована IgE/антиген дегрануляція та вивільнення медіатору були значною мірою зменшеними у тучних клітинах, утворених у МКЗ-дефіцитних мишей. Дефіцит JAK3 не викликає проліферації тучних клітин *in vitro*, також показано, що рівні рецептору IgE та вміст медіаторів є ідентичними у JAK3^{-/-} та JAK3^{+/+} тучних клітинах. Тому, JAK3 виявлено суттєвим для повної реакції стимульованих IgE тучних клітин. Роль JAK3 у активації тучних клітин добре встановлено у мишачій системі, однак, нема опублікованих даних стосовно функції тучних клітин у AR-SCID пацієнтів. Націлювання JAK3 дає базис для нового та ефективного лікування опосередкованих тучними клітинами алергічних реакцій.

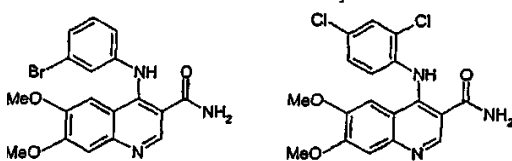
Розкрито ряд інгібіторів JAK3, серед них є хіназоліни (Sudbeck, E. A. et al. *Clinical Cancer Res.* 5(1999)1569-82, WO 00/0202) та піроло[2,3-с]піримідини (Blumenkopf, T. A. et al. WO 99/65909).

У сучасному застосуванні сполуки, 4-анілінохінолін-3-карбоксаміди, заявлені як інгібітори JAK3. Структурно споріднені сполуки попередньо описані як інгібітори кінрази наприклад, WO 00/18761 та WO 98/43960 розкривають заміщені похідні хінолін-3-карбонітрилу. У нещодавній публікації [Boschelli, D.H. et al. *J. Med. Chem.* 44(2001)822-33] одна сполука представленого винаходу виявлена як така, що не має жодної інгібі-

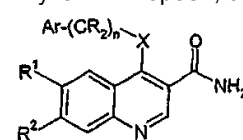
торної здатності стосовно активності білкової тирозин-кінрази Src. JAK3 не згадано у будь-якому з вищезазначених літературних прикладів.

Дві сполуки та їх синтез, що мають відношення до представленого винаходу, описані попередньо [Boschelli, D.H. et al. *J. Med. Chem.* 44(2001)822-33 та Wissner et al. WO 98/43960].

Винахід стосується тому сполуки формули (I) для застосування у виробництві медикаменту для лікування хвороби, опосередкованої JAK3:



Винахід стосується тому сполуки формули (I) для застосування у виробництві медикаменту для лікування хвороби, опосередкованої JAK3:



де: n дорівнює 0 або 1;

X є NR³ або O;

Ar вибирають з фенілу, тетрагідронафтенілу, індолілу, піразолілу, дигідроінденілу, 1-оксо-2,3-дигідроінденілу або індазолілу, кожний з яких може бути, як варіант, заміщеним одним чи більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, ціаногрупа, C₁-C₈алкоксил, CO₂R⁸, CONR⁹R¹⁰, C₁-C₈алкіл-O-C₁-C₈алкіл, C₁-C₈алкіл-NR⁸-C₁-C₈алкіл, C₁-C₈алкіл-CONR⁸-C₁-C₈алкіл, C₁-C₈алкіл-CONR⁹R¹⁰, NR⁸CO-C₁-C₈алкіл, C₁-C₈тіоалкіл, C₁-C₈алкіл (сам, як варіант, заміщений одною чи більше гідрокси- або ціаногрупами або атомами флуору) або C₁-C₈алкоксил;

Групи R незалежно є гідрогеном або C₁-C₈алкілом;

R¹ та R² є незалежно вибраними з групи: гідроген, галоген, нітрогрупа, ціаногрупа, C₁-C₈алкіл, C₁-C₈алкоксил, гідроксил, арил, Y(CR¹¹)_pNR⁴R⁵, Y(CR¹¹)_pCONR⁴R⁵, Y(CR¹¹)_pCO₂R⁶, Y(CR¹¹)_pOR⁶, Y(CR¹¹)₂R⁶;

або R¹ та R² поєднані разом як -OCH₂O- або -OCH₂CH₂O-;

Групи R¹¹ незалежно є гідрогеном, C₁-C₈алкілом, гідроксилом або галогеном;

p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

Y є оксигеном, CH₂ або NR⁷;

R³ є гідрогеном або C₁-C₈алкілом;

R⁴ та R⁵, кожний незалежно, є гідрогеном, C₁-C₈алкілом або R⁴ та R⁵ разом з атомом нітрогену атом, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну насичену або ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, як варіант, з вмістом ще оксигену, сульфору або групи NR⁶, або один з R⁴ та R⁵ представляє гідроген або C₁-C₈алкіл, а інший

представляє 5- або 6-членну гетероциклічну кільцеву систему, як варіант, з вмістом ще атому оксигену, сульфору або нітрогену;

R^6 є гідрогеном, C_1 - C_8 алкілом, фенілом або бензилом;

R^7 є гідрогеном або C_1 - C_8 алкілом;

R^8 є гідрогеном або C_1 - C_8 алкілом;

R^9 та R^{10} кожний незалежно є гідрогеном або C_1 - C_8 алкілом

та її фармацевтично прийнятні солі.

Термін алкіл, сам, або як частина іншої групи, як-то алкоксилу, означає будь-який лінійний та розгалужений алкіл. Термін арил включає феніл та нафтил.

Придатно групи R незалежно є гідрогеном або C_1 - C_8 алкілом, переважно гідрогеном або метилом, та найкраще, коли обидві групи R є гідрогеном.

Придатно X є NR^3 або O. Переважно X є NR^3 , де R^3 є C_1 - C_4 алкілом, краще, коли X є NH.

Придатно η дорівнює 0 або 1, переважно η дорівнює 0.

Придатно ρ дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5, переважно ρ дорівнює 1-4, краще, коли ρ дорівнює 2 або 3.

Придатно Ag вибирають з групи: феніл, тетрагідронафтеніл, індоліл, піразоліл, дигідроінденіл, 1-оксо-2,3-дигідроінденіл або індазоліл, що, як варіант, заміщено як описано вище. Замісники можуть бути на будь-якому придатному місці групи Ag. Може бути більше одного замісника, вони можуть бути однаковими або відмінними. Переважно Ag представляє індоліл або феніл, найкраще, коли феніл.

Краще, коли група Ag є незаміщеною або має один чи більше замісників, включаючи сполуки, представлені тут, як-то метил, етил, пропіл, бутіл, тіометил, гідроксиметил, бром, флуор, гідроксил, CO_2H , $CONH_2$, CF_3 , метоксиметил, бутоксиметил, ціанометил, етиламінометил, амінометил, етиламіно-2-оксоетил, гідроксіетил, 2-аміно-2-оксоетил, CO_2CH_3 , метоксил або етоксил. Коли Ag представляє феніл, то один чи два замісники є переважними. Ще кращі замісники включають етил, н-пропіл, ізо-пропіл, гідроксиметил, гідроксіетил, тіометил, амінометил, бром та CO_2H . Найкращими замісниками є метил, етил та гідроксиметил.

Придатно R^1 та R^2 є незалежно вибраними з групи: гідроген, галоген, нітрогрупа, ціаногрупа, C_1 - C_8 алкіл, C_1 - C_8 алкоксил, гідроксил, $Y(CH_2)_pNR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCONR^4R^5$, $Y(CH_2)_pCO_2R^6$, $Y(CH_2)_pOR^6$, $Y(CH_2)_pR^6$; або R^1 і R^2 поєднані разом як $-OCH_2O-$ чи $-OCH_2CH_2O-$. Переважно R^1 та R^2 представляють гідроген, хлор, метоксил, етоксил, $O(CH_2)_2NR^4R^5$, $O(CH_2)_3NR^4R^5$, $NH(CH_2)_2NR^4R^5$ або $NH(CH_2)_2NR^4R^5$, де R^4 та R^5 представляють гідроген або метил або один є метилом, а інший є піридилом, або R^4 та R^5 утворюють морфолін, 3,5-диметилморфолін, тіоморфолін, піролідін, піперазин (як варіант, заміщений), піперидин, триазол або імідазоліл, або R^4 та R^5 незалежно є $O(CH_2)_3CO_2CH_3$, O-бензилом, 1-бензил-4-пієридиніламіногрупою, $O(CH_2)_2NMe_2$, OCH_2CONH_2 , $O(CH_2)_2NHMe$, $O(CH_2)_3NH_2$, нітрогрупою або ціаногрупою; або R^1 та R^2 поєднані разом як $-OCH_2O-$ або $-OCH_2CH_2O-$.

Коли R^4 та R^5 утворюють 4-7-членну насичену

або ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, придатні приклади таких кілець включають морфолін, 3,5-диметилморфолін, 2,6-диметилморфолін, тіоморфолін, піролідін, піперазин (як варіант, заміщений C_1 - C_8 алкілом), піперидин, триазол або імідазоліл.

Коли один з R^4 та R^5 є гідрогеном або C_1 - C_8 алкілом, а інший є 5- або 6-членною гетероциклічною кільцевою системою, як варіант, з вмістом ще атому оксигену, сульфору або нітрогену; приклади таких кілець включають тієніл, фурил, піримідил, імідазоліл, піридил та піразол.

Найкраще, коли R^1 є метоксисилом, етоксисилом, OCH_2CONH_2 , $O(CH_2)_2OMe$, $O(CH_2)_3OH$, $O(CH_2)_3CO_2Me$, $O(CH_2)_2NR^4R^5$, $O(CH_2)_3NR^4R^5$, $O(CH_2)_4NR^4R^5$ де R^4 та R^5 обидва є гідрогеном або метилом або разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють піперидинове або морфолінове кільце, або R^1 представляє $NH(CH_2)_3NR^4R^5$ де R^4 та R^5 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють імідазоліне кільце.

Найкраще, коли R^2 є метоксисилом, етоксисилом, OCH_2CONH_2 , $O(CH_2)_2OMe$, $O(CH_2)_3OH$, $O(CH_2)_3CO_2Me$, $O(CH_2)_2NR^4R^5$, $O(CH_2)_3NR^4R^5$ або $O(CH_2)_4NR^4R^5$ де один з R^4 або R^5 є метилом, а інший є піридилом, або R^4 та R^5 вибирають з групи: гідроген або метил, або разом з атомом нітрогену, до якого приєднані, вони утворюють тіоморфолін, піперидин, морфолін, імідазол, триазол або 2,6-диметилморфолін.

Найкращими сполуками є ті, де R^1 та/або R обидва є метоксисилом або етоксисилом, або один є метоксисилом, а інший є етоксисилом.

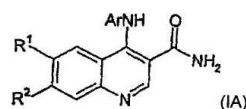
Особливо переважні сполуки винаходу включають представлені сполуки у формі вільної основи та як фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки винаходу можуть утворювати фармацевтично прийнятні сольвати та солі. Сполуки формули (I) можуть утворювати кислото-адитивні солі з кислотами, як-то звичайні фармацевтично прийнятні кислоти, наприклад, малеїнова, гідрохлоридна, гідробромідна, фосфатна, оцтова, фумарова, саліцилова, лимонна, молочна, мигдальна, винна, трифлуороцтова та метансульфонова кислоти.

Винахід також пропонує спосіб лікування або попередження хвороб, опосередкованих JAK3, спосіб включає вживання савцем сполуки формули (I), яку визначено вище.

Згідно з наступним аспектом винахід стосується сполук формули (I), які визначені вище, але за винятком сполуки 4-(2-броманіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід та 4-(1,5-дихлораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід для застосування у терапії,

Деякі сполуки формули (I), можна вважати, є новими та тому усі нові сполуки утворюють наступний аспект винаходу. Винахід тому пропонує сполуку формули (IA):



в якій

Ag є фенілом, заміщеним етилом, пропілом, гідроксиметилом або CO_2H або двічі заміщеним

метилом та гідроксиметил;

R^1 є метоксилом, етоксилом або групою OCH_2CONH_2 , $OCH_2CH_2OCH_3$, або $O(CH_2)_pNR^4R^5$ де p дорівнює 2 або 3, а R^4 та R^5 є гідрогеном, метилом, етилом або пропілом, або разом R^4 та R^5 утворюють піперидинове, імідазольне або морфолінове кільце;

R^2 є метоксилом, етоксилом або $O(CH_2)_pNR^4R^5$, де p дорівнює 2, 3 або 4, а R^4 та R^5 є гідрогеном, метилом або етилом, або один з R^4 або R^5 є метилом, а інший є піридиллом або піразолом, або R^4 та R^5 утворюють піперидинове, гідроксипіперидинове, тіоморфолінове, морфолінове, піролідинове, 2,6-диметилморфолінове, імідазольне або триазольне кільце,

або її фармацевтично прийнятну сіль або солват,

за умови, що коли A є фенілом, заміщеним етилом або пропілом або двічі заміщеним метилом, то R^1 та R^2 не є обидва метоксилром, R^1 та R^2 не є обидва етоксилом або один з R^1/R^2 не є метоксилом, коли інший є етоксилом.

Переважні сполуки формули (IA) є такими новими сполуками:

4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[2-[метил(4-піридиніл)аміно]етокси]-3-хінолінкарбоксамід,

4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-7-[3-(4-тіоморфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,

4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-7-[3-(1-піперидиніл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,

4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,

7-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-(2-етиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,

7-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,

7-[3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолініл]пропокси]-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,

4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,

4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[4-(4-морфолініл)бутоксид]-3-хінолінкарбоксамід,

4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[3-[метил(4-піридиніл)аміно]пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,

4-(2-етиланіліно)-7-метокси-6-[2-(метиламіно)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,

7-[3-[(2S,6S)-2,6-диметилморфолініл]пропокси]-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,

4-(2-етиланіліно)-7-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропокси]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід, 6-(2-аміноетокси)-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,

6-метокси-4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,

6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід, 4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,

4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-[2-(метиламіно)етокси]-3-хінолінкарбоксамід, 4-(2-етиланіліно)-6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-3-хінолінкарбоксамід,

4-(2-етиланіліно)-7-(3-гідроксипропокси)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід, 6-метокси-7-[2-(4-морфолініл)етокси]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,

4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-7-метокси-6-[2-(1-піролідиніл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід

3-[[3-(амінокарбоніл)-6,7-диметокси-4-хінолініл]аміно]-2-метилбензойна кислота,

4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,

4-(2-етиланіліно)-7-[2-(1H-імідазол-1-іл)етокси]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,

4-[3-(2-гідроксіетил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,

7-метокси-6-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,

4-(2-етиланіліно)-6-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропокси]-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,

4-(2-етиланіліно)-7-метокси-6-[2-(1-піролідиніл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,

7-(3-амінопропокси)-4-(2-етиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід,

метил 4-[[3-(амінокарбоніл)-6-метокси-4-(2-толуїдино)-7-хінолініл]окси]бутаноат,

4-[3-(амінометил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,

6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-7-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід,

4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-7-метокси-6-(2-метоксіетокси)-3-хінолінкарбоксамід,

6-[2-(диметиламіно)етокси]-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

4-[3-(ціанометил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,

4-[3-(2-аміно-2-оксоетил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід,

6-(3-амінопропокси)-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід,

4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-7-метокси-6-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід,

4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-7-метокси-6-[2-(4-морфолініл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід,

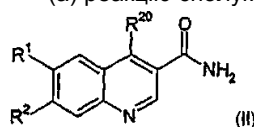
та їх фармацевтично прийнятні солі.

Крім того нові сполуки формули (IA) включають сполуки з прикладів 186-217.

Сполуки представленого винаходу включають усі стереоізомери, чисті та змішані рацемати та їх суміші. Таутомери сполук формули (I) та (IA) також утворюють аспект винаходу.

Згідно з наступним аспектом винахід стосується способу отримання сполуки формули (I), спосіб включає:

(а) реакцію сполуки формули (II):



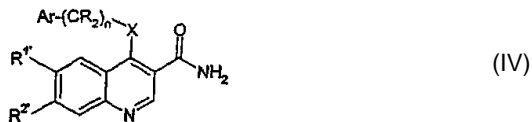
в якій R^1 та R^2 визначені у формулі (I) або є її захищеними похідними, а R^{20} є відщеплюваною

групою, зі сполукою формули (III):

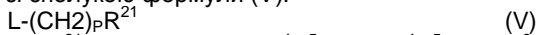


в якій Ar та R визначені у формулі (I) або є її захищеними похідними, або (b) для сполуки формули (I) де R^1 та/або R^2 є групами $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^4\text{R}^5$, $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^6$, $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{OR}^6$ або $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{R}^6$ де Y є оксигеном,

реакцію сполуки формули (IV):



де R^1 або R^2 , що треба перетворити у групу $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^4\text{R}^5$, $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^6$, $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{OR}^6$ або $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{R}^6$, є гідроксилом, а інший R^1 або R^2 разом з Ar визначено вище для етапу (a), зі сполукою формули (V):



де R^{21} представляє NR^4R^5 , CONR^4R^5 , CO_2R^6 , OR^6 , або R^6 та R^4 , R^5 та R^6 визначені у формулі (I) або є їх захищеними похідними,

та, як варіант, далі етап (a) або (b).

- видалення будь-якої захисної групи

- перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I)

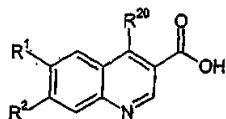
- утворення фармацевтично прийнятної солі.

на етапі (a) група R^{20} є відщеплюваною групою, як-то галоген, зокрема хлор.

Реакцію можна здійснювати в інертному розчиннику, як-то диметилформамід при підвищеній температурі, наприклад, приблизно при 100°C .

На етапі (b) відщеплювана груп L є переважно галогеном, зокрема хлором. Реакцію можна здійснювати у присутності основи, як-то карбонат цезію в інертному розчиннику, як-то диметилформамід або етанол.

Сполуки формули (IT) можна отримувати реакцією сполуки формули (VI):



(VI)

в якій R^1 , R^2 та R^{20} визначені у формулі (II) за способом хлорування, як-то тіонілхлорид, та реакцією відповідного хлорангідриду з аміаком.

Сполуки формули (VI) можна отримувати відомими з літератури способами.

Треба розуміти, що деякі функціональні групи можуть потребувати захисту, використовуючи стандартні захисні групи. Захист та зняття захисту з функціональних груп наприклад, описано у ['Protective Groups in Organic Chemistry', J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), та 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)].

Хвороби, опосередковані JAK3 включають запальні, імунні, та бронхо-легеневі розлади.

Представлений винахід стосується також фармацевтичної композиції для (a) лікування або попередження розладу або стану, вибраного з відторгнення трансплантату органу, вовчаку, розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту, псоріазу,

діабету типу I та ускладнень від діабету, раку, астми, риніту, atopічного дерматиту, аутоімунних розладів щитовидної залози, виразкового коліту, хвороби Крона, хвороби Альцгеймера, лейкемії, та інших аутоімунних хвороб, або (b) інгібування білкових тирозин-кіназ або Янус-кінази 3 (JAK3) у ссавця, включаючи людину, що містить кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною при таких розладах або станах, та фармацевтично прийнятний носій.

Переважаю сполуки винаходу використовують для лікування астми, ревматоїдного артриту, та при відторгненні/трансплантації трансплантату.

Винахід стосується також фармацевтичної композиції для (a) лікування або попередження розладу або стану, вибраного з відторгнення трансплантату органу, вовчаку, розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту, псоріазу, діабету типу I та ускладнень від діабету, раку, астми, риніту, atopічного дерматиту, аутоімунних розладів щитовидної залози, виразкового коліту, хвороби Крона, хвороби Альцгеймера, лейкемії, та інших аутоімунних хвороб, або (b) інгібування білкових тирозин-кіназ або Янус-кінази 3 (JAK3) у ссавця, включаючи людину, що містить кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, поодиноч або у комбінації з імуносупресорами T-клітин або антизапальними засобами, ефективними при таких розладах або станах, та фармацевтично прийнятний носій.

Винахід стосується також способу інгібування білкових тирозин-кіназ або Янус-кінази 3 (JAK3) у ссавця, включаючи людину, що включає вживання вказаним ссавцем ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом винахід стосується застосування сполуки формули (IA) як терапевтичного засобу.

Доза сполуки, яку вживають, залежатиме за належними показаннями від віку, маси та статі пацієнта та може бути визначеною лікарем. Доза переважно знаходиться у межах від 0,1 мг/кг до 100 мг/кг.

Сполуки можна вживати місцево, наприклад, у легені та/або дихальні шляхи, у формі розчинів, суспензій, аерозолів або сухих порошкових композицій, наприклад, композиції рецептури у пристрої для інгаляції, відомому як Turbuhaler®; або системно, наприклад, пероральним застосуванням у формі таблеток, пілюль, капсул, сиропів, порошоків або гранул, або парентеральним застосуванням, наприклад, у формі стерильного парентерального розчину або суспензії, або ректальним застосуванням, наприклад, у формі супозиторіїв.

Сполуки винаходу можна вживати самостійно або як фармацевтичну композицію, що містить сполуку винаходу у комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем, ад'ювантом або носієм. Особливо переважними є композиції без вмісту матеріалу, здатного для виклику шкідливої, наприклад, алергічної, реакції.

Композиції рецептур сухого порошку та аерозолів під тиском сполук винаходу можна вживати пероральною або назальною інгаляцією. Для інгаляції бажано, щоб сполука була вискодисперсною. Вискодисперсна сполука переважно має

середній діаметр менше за 10мкм, та її можна суспендувати у суміші пропелентів з диспергатором, як-то C_8 - C_{20} жирна кислота або її солі, (наприклад, олеїнова кислота), солі жовчі, фосфоліпід, алкілсахарид, перфлуорований або поліетоксильований сурфактант, або інший фармацевтично прийнятний диспергатор.

Сполуки винаходу можна також вживати інгаляторами для сухого порошку. Інгалятор може бути одно- чи багатодозовим інгалятором, та може бути активованим диханням інгалятором для сухого порошку.

Одною можливістю є змішування високодисперсної сполуки з речовиною носія, наприклад, моно-, ді- або полісахаридом, спиртом лактози, або іншим поліолом. Придатними носіями є лактози, наприклад, лактоза, глюкоза, рафіноза, мелітоза, лактитол, мальтитол, трегалоза, сахароза, маніт та крохмаль. Альтернативно високодисперсна сполука може бути покритою іншою речовиною. Порошкову суміш можна також розподіляти у твердих желатинових капсулах, кожна з вмістом потрібної дози активної сполуки.

Іншою можливістю є обробка високодисперсного порошку у сфері, які руйнуються при інгаляції. Цим сферонізованим порошком можна заповнювати резервуар для ліків багатодозового інгалятора, наприклад, відомого як Turbuhaler®, в якому пристрій для дозування відмірює потрібну дозу, яку далі вживає пацієнт. З цієї системи активну сполуку, з носієм або без нього, розподіляють пацієнту.

Для перорального застосування активна сполука може бути змішаною з ад'ювантом або носієм, наприклад, лактозою, сахарозою, сорбітом, манітом, крохмалем, наприклад, картопляним крохмалем, кукурудзяним крохмалем або амілопектином; похідними целюлози; зв'язувальним засобом, наприклад, желатином або полівінілпіролідом, та/або лубрикантом, наприклад, стеаратом магнію, стеаратом кальцію, поліетилеогліколем, воском, парафіном, та подібним, а далі спресованою у таблетки. Якщо потрібні покриті таблетки, серцевини, отримані як описано вище, можна покрити концентрованим розчином лактози, який може містити наприклад, гуміарабік, желатин, тальк, діоксид титану, та подібне. Альтернативно, таблетка може бути покритою придатним полімером у розчині у летючому органічному розчиннику.

Для отримання м'яких желатинових капсул сполуку можна змішувати, наприклад, з рослинною олією або поліетилеогліколем. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули сполуки, використовуючи вищезгадані екіпієнти для таблетки. Також у твердих желатинових капсулах можуть бути упаковані рідкі або напівтверді композиції ліків.

Рідкі препарати для перорального застосування можуть бути у формі сиропів або суспензій, наприклад, розчинів з вмістом сполук, збалансованих лактозою та сумішшю етанолу, води, гліцерину та пропіленгліколю, як варіант, такі рідкі препарати можуть містити барвники, смакові засоби, сахарин та/або карбоксиметилцелюлозу як згущувач, або інші екіпієнти, що відомі фахівцям.

Сполуки винаходу можна також вживати у сполученні з іншими сполуками, використовувани-

ми для лікування вищезазначених станів.

Термін "медична терапія" включає профілактичні, діагностичні та терапевтичні режими *in vivo* або *ex vivo* для людини або іншого ссавця.

Наступні приклади ілюструють винахід.

Загальні способи

Усі реакції здійснювали у висушених скляних посудинах в атмосфері аргону при кімнатній температурі, якщо не сказано інше. Усі розчинники та реагенти та розчинники використовували як отримували. Силікагель Мерск 60 (0,040-0,063мм) використовували для препаративної хроматографії на силікагелі. Колонку Kromasil KR-100-5-C18 (250×20мм, Akzo Nobel) та суміші ацетонітрил/вода при швидкості потоку 10 мл/хвилин використовували для препаративної ВЕРХ. Реакції відстежували при 254 нм аналітичною ВЕРХ, використовуючи колонку Kromasil C-18 (150×4,6мм) та градієнт(з вмістом 0,1% трифлуороцтової кислоти) від 5 до 100% ацетонітрилу у воді при швидкості потоку 1мл/хвилин. випарювання розчинників здійснювали під зниженим тиском, використовуючи роторний випарник при максимальній температурі 40°C. Продукти сушили під зниженим тиском при 40°C.

Спектри ^1H -ЯМР реєстрували на приладі Varian Inova-400 або Unity-500+. Центральний пік розчиннику хлороформ- cis (d_H 7,27млн $^{-1}$), диметилсульфоксид- de (d_H 2,50млн $^{-1}$) або метанол- cD (d_H 3,35млн $^{-1}$) використовували як внутрішній стандарт. Мас-спектри низького розділення отримували на системі Hewlett Packard 1100 PX-MS з іонізаційною камерою XIAT (хімічна іонізація при атмосферному тиску).

Силікагель Мерск 60 (0,040-0,063мм) використовували для препаративної хроматографії на силікагелі. Колонку Kromasil KR-100-5-C18 (250×20мм, Akzo Nobel) та суміші ацетонітрил/вода при швидкості потоку 10 мл/хвилин використовували для препаративної ВЕРХ. Реакції відстежували при 254нм аналітичною ВЕРХ, використовуючи колонку Kromasil C-18 (150×4,6мм) та градієнт(з вмістом 0,1% трифлуороцтової кислоти) від 5 до 100% ацетонітрилу у воді при швидкості потоку 1 мл/хвилин. випарювання розчинників здійснювали під зниженим тиском, використовуючи роторний випарник при максимальній температурі 40°C. Продукти сушили під зниженим тиском при 40°C.

Приклад 1

6-(Бензилокси)-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

а) 1-(Бензилокси)-2-метокси-4-нітробензол

4-Нітрогуайяколову сіль калію, моногідрат (25г, 111ммоль) та карбонат цезію (3,25г, 10ммоль) вносили в одnogорлу колбу на 500мл та додавали сухий диметилформамід (200мл), бензибромід (21,4г, 125ммоль) додавали краплями при кімнатній температурі під азотом та реакційну суміш перемішували енергійно протягом приблизно 3 годин. Розчинник та надлишок бензиброміду дали видаляти під зниженим тиском. Воду (200 мл) та етанол (100 мл) додавали до сирого продукту та кип'ятили під зворотним холодильником протягом 10-15 хвилин. Жовтуваті кристали фільтрували з холодної суміші, промивали водою та сушили,

отримуючи 29 г (100% виходу) заголовної сполуки.
¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,85 (1H, dd); 7,77 (1H, d); 7,46-7,32 (5H, гл); 5,26 (2H, s); 3,97 (3H, s).

б) 4-(Бензилокси)-3-метоксіанілін. До 1-(Бензилокси)-2-метокси-4-нітробензолу (26г, 100ммоль) у розчині у етанолі (500мл) у одnogорлій колбі на 2л додавали краплями протягом 30 хвилин розчин дитіоніту натрію у воді (500мл), перемішування продовжували при зовнішній температурі протягом 2 годин та після цього реакційну суміш гріли при 70-80°C протягом приблизно 4 годин, охолоджували та підлужували карбонатом натрію. Осад фільтрували, промивали водою та сушили. Поєднані водні фази екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні фази промивали водою, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували та випарювали досуха. Залишок поєднували з відфільтрованим осадом, отримуючи 9,3г (41% виходу) продукту.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 7,42-7,24 (5H, m); 6,67 (1H, d); 6,27 (1H, d); 6,02 (1H, dd); 4,86 (2H, s); 4,68 (2H, s); 3,67 (3H, s).

с) Діетил 2~(4-бензилокси-3-метоксіаніліно)метиленмалонат

Суміш 4-(Бензилокси)-3-метоксіаніліну (9,3г, 40ммоль) та діетилетоксиметиленмалонату (9,65г, 45ммоль) гріли при 120°C протягом 1-1,5 години, утворений етанол видаляли під зниженим тиском, отримуючи 16г (100% виходу) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 11,0 (1H, d); 8,43 (1H, d); 7,45-7,29 (5H, m); 6,87 (1H, d); 6,67 (1H, d); 6,64 (1H, dd); 5,14 (2H, s); 4,31 (2H, q); 2,5 (2H, q); 3,91 (3H, s); 1,39 (3H, t); 1,32 (3H, t).

д) Етил 6-бензилокси-4-хлор-7-метокси-3-хінолінкарбоксилат

Суміш діетил 2-(4-(бензилокси-3-метоксіаніліно)метиленмалонату (16г, 40ммоль), толуол (100мл) та оксихлориду фосфору (25мл) гріли під зворотним холодильником під азотом протягом 5 годин. Після охолодження розчин випарювали для видалення розчинників та надлишку оксихлориду фосфору. Залишок обробляли водним розчином гідрокарбонату натрію, водою та трохи етанолом, гріли під зворотним холодильником протягом кількох хвилин. Після охолодження осад фільтрували, промивали тричі водою та сушили у вакуумі при 50°C, отримуючи 12г (81% виходу) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,97 (1H, s); 7,68 (1H, s); 7,55 (2H, bd); 7,53 (1H, s); 7,46-7,35 (3H, m); 5,34 (2H, s); 4,40 (2H, q); 4,00 (3H, s); 1,37 (3H, t).

е) 6-(Бензилокси)-4-хлор-7-метокси-3-хінолінкарбонова кислота

Етил 6-(Бензилокси)-4-хлор-7-метокси-3-хінолінкарбоксилат (11,9г, 32ммоль) розчиняли у суміші тетрагідрофурану та метанолу (300мл) при співвідношенні 1:1. Водний гідроксид натрію (2,0М, 65мл, 130ммоль) додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Органічні розчинники видаляли роторним випарюванням та утворений розчин розбавляли ще водою (200мл) охолоджували на льоді та підкислювали до pH 2-3 гідрохлоридною кислотою при енергійному перемішуванні. Осад відфільтровували, промивали двічі водою, двічі етанолом та етером та під кінець сушили у вакуумі при 50°C протягом

ночі, отримуючи білий твердий продукт, 11,0г (100% виходу).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 13,66 (1H, bs); 8,97 (1H, s); 7,68 (1H, s); 7,54 (2H, bd); 7,52 (1H, s); 7,46-7,34 (3H, гл); 5,34 (2H, s); 4,00 (3H, s).

ф) 6-(Бензилокси)-4-хлор-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 6-Бензилокси-4-хлор-7-метокси-3-хінолінкарбонової кислоти (11,0г, 32ммоль), тіонілхлориду (30мл) та толуолу (100 мл) кип'ятили під зворотним холодильником протягом 2 годин під азотом.

Після охолодження толуол та надлишок тіонілхлориду видаляли роторним випарюванням та залишок суспендували в ацетоні (250мл) та утворену суспензію охолоджували на льодяній бані. Водний аміак (25%, 20мл) додавали поступово, тримаючи температуру нижче 10°C. Перемішування продовжували протягом 3 годин та ацетон далі видаляли роторним випарюванням. Залишок суспендували у воді (200мл) та перемішували протягом однієї години, відфільтровували, промивали двічі водою, двічі етанолом та етером та під кінець сушили у вакуумі при 50°C протягом ночі, отримуючи білуватий твердий продукт, 10,4г (95% виходу).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,65 (1H, s); 8,10 (1H, s); 7,83 (1H, s); 7,59 (1H, s); 7,54 (2H, bd); 7,50 (1H, s); 7,46-7,34 (3H, t); 5,33 (2H, s); 3,98 (3H, s).

д) 6-Бензилокси-4-3-(гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід.

Суміш 6-Бензилокси-4-хлор-7-метокси-3-хінолінкарбоксаміду (1,72г, 5ммоль), 3-аміно-2-метилбензилового спирту (0,82г, 6ммоль), оцтової кислоти (1,2мл) у диметилформаміді (20мл) гріли при 100°C протягом двох годин. Після охолодження реакційну суміш виливали на суміш лід-вода (500мл) та підлужували до pH 9 розбавленим гідроксидом натрію. Утворений осад відфільтровували, промивали водою, сушили на повітрі, промивали двічі етером та далі сушили у вакуумі при 50°C, отримуючи 2,15г (97% виходу) заголовної сполуки як білий твердий матеріал.

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

Приклад 2

6-Гідрокси-4-3-(гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 6-Бензилокси-4-3-(гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксаміду (2,1г, 4,7ммоль) та 10% паладію на вугіллі (0,44г) у метанолі (50мл), диметилформаміді (40мл), етилацетаті (40мл) та оцтовій кислоті (0,5мл) гідрували при атмосферному тиску при 25°C. Після 24 годин реакційну суміш фільтрували через шар броунмилериту, який далі промивали диметилформамідом. Поєднані фільтрати підлужували водним аміаком та розчинники видаляли під зниженим тиском. Залишок суспендували у метанолі (10мл), фільтрували та промивали метанолом та етером, сушили у вакуумі при 50°C протягом ночі, отримуючи 1,1г (66% виходу) заголовної сполуки як жовтий твердий продукт.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,43 (1H, s); 9,53 (1H,

s); 8,85 (1H, s); 8,27 (1H, s); 7,60 (1H, s); 7,27 (1H, s); 7,08 (1H, d); 6,95 (1H, t); 6,7S (1H, s); 6,40 (1H, d); 5,13 (1H, t); 4,57 (2H, d); 3,92 (3H, s); 2,29 (3H, s).

Приклад 3

4-(3-Гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-6-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід
Суміш 6-гідрокси-4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,071г, 0,20ммоль), 4-(3-хлорпропіл)морфоліну (0,036г, 0,22ммоль), карбонату цезію (0,13г, 0,40ммоль) та диметилформаміду (2,5мл) гріли при 100°C протягом двох годин. Після охолодження реакційну суміш виливали у воду та тричі екстрагували дихлорметаном, розчинники видаляли під зниженим тиском та залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи дихлорметан/метанол/аміак (200:10:1) як елюент.

Фракції з вмістом продукту (слабко забруднені) поєднували та випарювали. Залишок розтирали з елюентом, отримуючи 40мг (38% виходу) заголовної сполуки як білий твердий продукт.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,91 (1H, s); 8,76 (1H, s); 7,26 (1H, s); 7,16 (1H, dd); 7,14 (1H, t); 7,04 (1H, dd); 6,74 (1H, s); 6,15 (2H, bs); 4,69 (2H, bs); 3,95 (3H, s); 3,79 (4H, bt); 3,54 (2H, bt); 3,49 (1H, s); 2,46 (4H, m); 2,32 (2H, m); 2,30 (3H, s); 1,63 (2H, qv).

Приклад 4

4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-6-(2-метоксіетокси)-3-хінолінкарбоксамід отримували способом, описаним у прикладі 3

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,81 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, s); 7,59 (1H, s); 7,25 (1H, s); 7,19 (1H, d); 7,07 (1H, t); 6,67 (1H, d); 6,65 (1H, s); 5,15 (1H, t); 4,56 (2H, d); 3,89 (3H, s); 3,47 (2H, bt); 3,40 (2H, bt); 3,20 (3H, s); 2,26 (3H, s).

Приклад 5

4-(3-Гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-6-октилокси-3-хінолінкарбоксамід отримували способом, описаним у прикладі 3

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,89 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, s); 7,58 (1H, s); 7,22 (1H, s); 7,18 (1H, d); 7,07 (1H, t); 6,70 (1H, d); 6,65 (1H, s); 5,14 (1H, t); 4,55 (2H, d); 3,88 (3H, s); 3,32 (2H, bt); 2,24 (3H, s); 1,45 (2H, m); 1,33-1,15 (10H, m); 0,87 (3H, t).

Приклад 6

4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-6-[2-(4-морфолініл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід отримували способом, описаним у прикладі 3

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,86 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, brs); 7,59 (1H, brs); 7,24 (1H, s); 7,18 (1H, d); 7,07 (1H, t); 6,68 (1H, d); 6,67 (1H, s); 5,15 (1H, t); 4,55 (2H, d); 3,88 (3H, s); 3,54 (4H, t); 3,45 (2H, brt); 2,43 (2H, t); 2,30 (4H, t); 2,24 (3H, s).

Приклад 7

4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-6-[2-(1-піперидиніл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід отримували способом, описаним у прикладі 3

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

Приклад 8

4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-

6-[2-(1-піролідиніл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід отримували способом, описаним у прикладі 3

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

Приклад 9

6-[2-(диметиламіно)етокси]-4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід отримували способом, описаним у прикладі 3

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,87 (1H, v); 8,88 (1H, s); 8,27 (1H, brs); 7,60 (1H, brs); 7,26 (1H, s); 7,19 (1H, d); 7,08 (1H, t); 6,69 (1H, d); 6,68 (1H, s); 5,14 (1H, brs); 4,56 (2H, s); 3,89 (3H, s); 3,51 (2H, brt); 2,62 (2H, brt); 2,26 (6H, s); 2,25 (3H, s).

Приклад 10

6-[2-(диметиламіно)-2-оксоетокси]-4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід отримували способом, описаним у прикладі 3

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

Приклад 11

6-(2-аміно-2-оксоетокси)-4-(3-гідроксиметил-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід отримували способом, описаним у прикладі 3

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

Приклад 12

4-(2-Етиланіліно)-6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід
а) 4-хлор-7-гідрокси-6-метокси-3-

хінолінкарбоксамід.

Суміш 7-Бензилокси-4-хлор-6-метокси-3-хінолінкарбоксаміду (1,0г, 2,9ммоль), отриманого аналогічно способу, описаному у прикладі 1 та тіоанізола (1,75мл, 14,1ммоль) у TFA (15мл) кип'ятили під зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження розчинники видаляли під зниженим тиском та залишок виливали у воду та підлужували водним аміаком. Осад фільтрували, промивали водою та сушили, отримуючи 0,52г (72% виходу) заголовної сполуки.

б)

4-(2-Етиланіліно)-6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід.

Суміш 4-хлор-7-гідрокси-6-метокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,056г, 0,22ммоль), 2-етиланіліну (32мкл, 0,26ммоль) та оцтову кислоту (10мкл) у етанолі (5мл) гріли під зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинники видаляли під зниженим тиском та залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метанол як елюент. Продукт розчиняли у ДМСО (5мл), додавали морфолінопропілхлорид (0,018г, 0,11ммоль) та Cs₂CO₃ (0,090г, 0,28ммоль) та суміш гріли при 100°C протягом 20 годин. Після охолодження суміш виливали у воду та водні фази екстрагували метиленхлоридом. Залишок хроматографували на

силікагелі, використовуючи метиленхлорид/метанол (9/1-1/1) як елюент, отримуючи 9мг (9% виходу) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 11,05 (1H, s); 8,96 (1H, s); 7,35 (1H, s); 7,32 (1H, dd); 7,12 (2H, m); 6,91 (1H, dd); 6,74 (1H, s); 4,22 (2H, m); 3,68 (4H, m); 3,25 (3H, s); 2,80 (2H, m); 2,52 (2H, q); 2,44 (4H, m); 2,0S (2H, m); 1,30 (3H, t).

Заголовні сполуки прикладів 13-15 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 12.

Приклад 13

6-Метокси-4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,76 (1H, s); 8,89 (1H, s); 7,34 (1H, s); 7,32 (1H, d); 7,11 (1H, dd); 7,02 (1H, dd); 6,79 (1H, d); 6,75 (1H, s); 4,21 (2H, t); 3,72 (4H, t); 3,39 (3H, s); 2,55-2,42 (6H, m); 2,49 (3H, s); 2,10-2,02 (2H, m).

Приклад 14

4-[3-(Гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,81 (1H, s); 8,79 (1H, s); 7,26 (1H, s); 7,20 (1H, d); 7,16 (1H, dd); 6,84 (1H, d); 6,69 (1H, s); 4,74 (2H, s); 4,15 (2H, t); 3,68 (4H, t); 3,29 (3H, s); 2,48 (2H, t); 2,42 (4H, m); 2,32 (3H, s); 2,01 (2H, t).

Приклад 15

4-(1H-індол-4-іламіно)-6-метокси-7-[3-(4-морфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,82 (1H, s); 7,37 (1H, d); 7,23 (1H, d); 7,15 (1H, s); 7,14 (1H, t); 6,92 (1H, s); 6,88 (1H, d); 6,21 (1H, d); 4,21 (2H, t); 3,78 (4H, t); 2,98 (3H, s); 2,98-2,88 (6H, t); 2,18 (2H, t).

Приклад 16

Метил 4-[[3-(амінокарбоніл)-6-метокси-4-(2-толуїдино)-7-хінолініл]окси]бутаноат.

Суміш 7-гідрокси-6-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксаміду (0,026г, 0,080ммоль), ДМСО (2,5мл), K₂CO₃ (0,017г, 0,12ммоль), та метил 4-хлорбутаноату (0,011г, 0,080ммоль) кип'ятили під зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували, випарювали та хроматографували на силікагелі, отримуючи заголовну сполуку.

¹H- ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,72 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,25 (1H, brs); 7,58 (1H, brs); 7,28 (1H, d); 7,22 (1H, s); 7,10-6,97 (2H, m); 6,68 (1H, d); 6,67 (1H, s); 4,10 (2H, t); 3,57 (3H, s); 3,26 (3H, s); 3,28 (3H, s); 2,05-1,93 (4H, t). ХІАТ-МС m/z: 424,1 [МН⁺]

Приклад 17

4-(2-Етиланіліно)-7-(3-гідроксипропокси)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід.

Суміш 4-(2-етиланіліно)-7-гідрокси-6-метокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,12г, 0,35ммоль), ДМСО (15мл), Cs₂CO₃ (0,34г, 1,0ммоль), та 1,3-дибромпропану перемішували при 100°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію та екстрагували дихлорметаном. Речовин хроматографували, отримуючи заголовну сполуку (0,012г, 9%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,82 (1H, s); 8,83 (1H, s); 7,34-7,26 (2H, m); 7,09 (1H, m); 6,83 (1H, dd); 6,70 (1H, s); 4,60 (2H, t); 3,93 (2H, t); 3,2S (3H, s); 2,77 (2H, q); 2,12 (2H, m); 1,22(3H, t).ХІАТ-МСm/z: 396,1

[МН⁺]

Приклад 18

6-Метокси-7-[2-(4-морфолініл)етокси]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід.

Заголовну сполуку отримували способом, описаним у прикладі 12.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,60 (1H, s); 8,72 (1H, s); 7,28-7,26 (2H, m); 7,07 (1H, m); 6,89 (1H, m); 6,75 (1H, s); 4,28 (2H, t); 3,72 (4H, t); 3,32 (3H, s); 2,88 (3H, t); 2,58 (4H, t); 2,36 (3H, s). ХІАТ-МС m/z: 437,2 [МН⁺]

Приклад 19

4-(2-Етиланіліно)-6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-3-хінолінкарбоксамід.

Суміш 4-(2-етиланіліно)-7-гідрокси-6-метокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,22г, 0,6 ммоль), диметилформаміду (15мл), Cs₂CO₃ (0,64г, 1,98ммоль), та 2-брометилметилетеру перемішували при 100°C протягом 2 годин. Реакційну суміш випарювали та хроматографували, отримуючи заголовну сполуку (0,045г, 18%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,70 (1H, s); 8,72 (1H, s); 7,30 (1H, dd); 7,26 (1H, s); 7,08 (1H, m); 6,85 (1H, dd); 6,74 (1H, s); 4,28 (2H, t); 3,83 (2H, t); 3,45 (3H, s); 3,30 (3H, s); 2,80 (2H, q); 1,30 (3H, t). ХІАТ-МС m/z: 396,1 [МН⁺]

Приклад 20

4-(2-Етиланіліно)-6-метокси-7-[3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід

а) Етил 3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноат. До розчину 1H-1,2,4-триазолу (5г, 72,4ммоль), EtOH (36мл) та Na (1,66г, 72,4ммоль) додавали краплями етил-3-бромпропіонат (9,9мл, 79,6ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, фільтрували, випарювали до 50мл та переганяли, отримуючи заголовну сполуку (3,3г 30%) як білий твердий продукт.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,43 (1H, s); 7,90 (1H, s); 4,30 (2H, t); 3,94 (2H, q); 2,78 (2H, t); 1,05(3H, t).

б)3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1-пропанол.

До розчину етил 3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноату (2,95г, 17,5ммоль) в етері (90мл), додавали LiAlH₄ (0,66г, 17,5ммоль). Після кип'ятіння під зворотним холодильником протягом 60 годин, додавали 10мл суміші 50%-метанол-вода. Реакційну суміш фільтрували та фільтр промивали 100мл метанолу та двічі 100мл гарячої води. Після випарювання заголовний продукт отримали після очистки, використовуючи препаративну ВЕРХ.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,42 (1H, s); 7,98 (1H, s); 4,35 (2H, t); 3,47 (2H, t); 2,09 (2H, q).

с) 1-(3-хлорпропіл)-і Н-1,2,4-триазол. 3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1-пропанол (0,160 г, 1,3 ммоль) кип'ятили під зворотним холодильником у тіонілхлориді (3мл) протягом 2 годин. Реакційну суміш випарювали отримуючи заголовний продукт. ХІАТ-МС m/z: 146,1 [МН⁺]

д) 4-(2-Етиланіліно)-6-метокси-7-[3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід.

Заголовний продукт отримували способом, описаним у прикладі 17

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,71 (1H, s); 8,70 (1H, s); 8,07 (1H, s); 7,94 (1H, s); 7,34-7,29 (1H, m); 7,20 (1H, s); 7,16-7,05 (2H, m); 6,90-6,85 (1H, m); 6,76 (1H, s); 4,44 (2H, t); 4,28 (2H, t); 3,62 (3H, s); 2,80 (2H, q); 2,46 (2H, m); 1,30 (3H, t). ХІАТ-МС m/z:

447,5 [МН+]

Приклад 21

4-(2-Етиланіліно)-6-метокси-7-[4-(4-морфолініл)бутоксид]-3-хінолінкарбоксамід.

4-(2-Етиланіліно)-7-гідрокси-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід (0,064г, 0,19ммоль) розчиняли у ДМСО (4мл), додавали 1-бром-4-хлорбутан (22мл, 0,19ммоль) та Cs_2CO_3 (0,18г, 0,55ммоль) та суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 3 діб. Суміш виливали у воду та екстрагували метиленхлоридом. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи етилацетат/метанол (1:0→1:1) як елюент. Утворене масло розчиняли у ДМЕ, додавали морфолін (25мкл, 0,29ммоль) та каталітичну кількість KI, суміш гріли під зворотним холодильником протягом 4 діб. Після охолодження суміш виливали у воду та екстрагували метиленхлоридом. Сирий продукт очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи 20мг (22% виходу) заголовної сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 11,31 (1H, s); 9,02 (1H, s); 7,40 (1H, s); 7,34 (1H, d); 7,22-7,11 (2H, m); 6,95 (1H, d); 6,73 (1H, s); 4,18 (2H, t); 3,72 (4H, m); 3,29 (3H, s); 2,79 (2H, q); 2,5-2,40 (6H, m); 1,93 (2H, m); 1,69 (2H, m); 1,28 (3H, t).

Приклад 22

а) 7-(3-хлорпропокси)-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід.

7-Гідрокси-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід (0,90мг, 2,54ммоль) розчиняли у диметилформаміді (10мл), додавали 1-бром-4-хлорбутан (0,28мл, 2,79ммоль) та Cs_2CO_3 (1,7г, 5,2ммоль) та суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 3 діб. Суміш виливали у воду та екстрагували метиленхлоридом. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи етилацетат/метанол (1:0→5:1) як елюент, отримуючи 550мг (50% виходу) заголовної сполуки.

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

Приклад 23а. 23б

7-[3-[(цис)-2,6-Диметилморфолініл]пропокси]-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід та 7-[3-[(транс)-2,6-Диметилморфолініл]пропокси]-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід.

7-(3-хлорпропокси)-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід (50мг, 0,12ммоль) розчиняли у ДМЕ (3мл), додавали 2,6-диметилморфолін (25мкл, 0,29ммоль) та каталітичну кількість KI, суміш гріли під зворотним холодильником протягом 4 діб. Після охолодження суміш фільтрували та сирий продукт очищали препаративною ВЕРХ, отримуючи 14мг (23% виходу) цис-сполуки та 8мг (13% виходу) транс-сполуки.

7-[3-[(цис)-2,6-диметилморфолініл]пропокси]-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід:

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,89 (1H, β); 7,24 (1H, d); 7,20 (1H, β); 7,18 (1H, t); 6,95 (1H, d); 6,79 (1H, s);

4,68 (2H, s); 4,20 (2H, t); 3,75-3,65 (2H, m); 3,29 (3H, s); 3,0 (2H, d); 2,78 (2H, t); 2,38 (3H, s); 2,16 (2H, t); 1,95 (2H, m); 1,18 (6H, d).

7-[3-[(транс)-2,6-

диметилморфолініл]пропокси]-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід:

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

Заголовні сполуки прикладу 24-26 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 23.

Приклад 24

4-[3-(Гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-7-[3-(1-піперидиніл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід.

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

Приклад 25

7-[3-[(2-Етоксіетил)аміно]пропокси]-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід.

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

Приклад 26

4-[3-(Гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-7-[3-(4-тіоморфолініл)пропокси]-3-хінолінкарбоксамід.

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

Приклад 27:

6-[3-(Диметиламіно)пропокси]-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

а) 6-(Бензилокси)-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід.

Заголовну сполуку отримували способом, описаним у прикладі 1g XIAT-MC m/z: 428 [МН+]

б) 4-(2-Етиланіліно)-6-гідрокси-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

Заголовну сполуку отримували способом, описаним у прикладі 2

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,52 (1H, s); 9,54 (1H, brs); 8,86 (1H, s); 8,29 (1H, brs); 7,62 (1H, brs); 7,28 (1H, s); 7,28 (1H, m); 6,98 (2H, m); 6,76 (1H, s); 6,45 (1H, m); 3,92 (3H, s); 2,75 (2H, q); 1,29 (3H, t). XIAT-MC m/z: 338 [МН+]

с) 6-[3-(Диметиламіно)пропокси]-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

Прищеплений до полімеру трифенілфосфін (0,15г, 0,44ммоль) та 3-диметиламіно-1-пропанол (26мкл, 0,22ммоль) суспендували та розчиняли у дихлорметані та тетрагідрофурані при -15°C та перемішували протягом 30 хвилин. DEAD (70мкл, 0,44 ммоль) додавали краплями при -15°C. 4-(2-Етиланіліно)-6-гідрокси-7-метокси-3-

хінолінкарбоксамід (50мг, 0,15ммоль) суспендували у тетрагідрофурані та далі додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, даючи температурі зрости приблизно до 10°C. Полімер відфільтровували та фільтрат концентрували у вакуумі. Продукт очищали, використовуючи препаративну ВЕРХ, отримуючи 15мг (24%) білих кристалів.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,79 (1H, s); 7,37 (1H, m); 7,22 (1H, s); 7,15 (2H, m); 6,84 (1H, m); 6,78 (1H, s); 3,95 (3H, s); 3,42 (2H, t); 2,79 (2H, q); 2,35 (2H, t); 2,23 (6H, s); 1,74 (2H, m); 1,29(3H, t) XIAT-MC m/z: 423 [MH⁺].

Заголовні сполуки прикладів 28-33 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 27

Приклад 28

4-(2-етиланіліно)-6-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропокси]-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,80 (1H, s); 7,54 (1H, s); 7,29 (1H, m); 7,24 (1H, s); 7,06 (3H, m); 6,98 (1H, s); 6,80 (1H, m); 6,71 (1H, s); 3,99 (3H, s); 3,28 (2H, m); 2,75 (2H, q); 2,04 (2H, m); 1,27(3H, t) XIAT-MC m/z: 446 [MH⁺]

Приклад 29

4-(2-Етиланіліно)-7-метокси-6-(3-тієнілметокси)-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,80 (1H, s); 7,37 (2H, m); 7,24 (1H, s); 7,16 (2H, m); 7,06 (1H, m); 6,91 (1H, m); 6,87 (1H, s); 6,83 (1H, m); 4,53 (2H, s); 3,97 (3H, s); 2,76 (2H, q); 1,29 (3H, t); XIAT-MC m/z: 434 [MH⁺]

Приклад 30

6-[2-(Диметиламіно)етокси]-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,80 (1H, s); 7,37 (1H, m); 7,22 (1H, s); 7,15 (2H, m); 6,84 (1H, m); 6,78 (1H, m); 3,95 (3H, s); 3,50 (2H, brt); 2,80 (2H, q); 2,57 (2H, t); 2,24 (6H, s); 1,30 (3H, t). XIAT-MC m/z: 409.[MH⁺]

Приклад 31

6-(3-Амінопропокси)-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

Сполуку синтезували як вище, використовуючи Вос-аміно-захищений спирт. Після відфільтровування полімеру та випарювання, залишок розчиняли у дихлорметані та TFA (50:50) та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випарювали та продукт очищали препаративною ВЕРХ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8.52 (1H, β); 7,38 (1H, m); 7,23 (1H, s); 7,16 (2H, m); 6,86 (1H, m); 6,80 (1H, s); 3,97 (3H, s); 3,48 (2H, brt); 2,81 (2H, q); 2,71 (2H, 1); 1,74 (2H, m); 1,31 (3H, t). XIAT-MC m/z: 395 [MH⁺]

Приклад 32

4-(2-Етиланіліно)-7-метокси-6-[2-(метиламіно)етокси]-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,80 (1H, s); 7,36 (1H, m); 7,23 (1H, β); 7,15 (2H, m); 6,84 (1H, m); 6,80 (1H, s); 3,97 (3H, s); 3,50 (2H, brt); 2,79 (2H, q); 2,75 (2H, t); 2,37 (3H, s); 1,29 (3H, t). XIAT-MC m/z: 395 [MH⁺]

Приклад 33

6-(2-Аміноетокси)-4-(2-етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,80 (1H, s); 7,36 (1H, brd); 7,23 (1H, s); 7,14 (2H, m); 6,84 (1H, brd); 6,78 (1H, s); 3,96 (3H, s); 3,41 (2H, brt); 2,79 (4H, m); 1,29 (3H,

t). XIAT-MC m/z: 381 [MH⁺]

Приклад 34

7-[3-(Диметиламіно)пропокси]-4-(2-етиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

a) 4-(2-Етиланіліно)-7-бензилокси-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

Заголовну сполуку отримували як описано у прикладі 27а, починаючи з 7-бензилокси-4-хлор-6-метокси-3-хінолінкарбоксаміду, що отримували аналогічно способу, описаному у прикладі 1. Вихід 4,4 г (89%) світло-коричневого порошку.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,85 (1H, brs); 8,98 (1H, s); 8,47 (1H, brs); 7,84 (1H, brs); 7,52-7,33 (7H, m); 7,29-7,17 (2H, m); 6,99 (1H, brd); 6,75 (1H, s); 5,26 (2H, s); 3,24 (3H, s); 2,70(2H, q); 1,20(3H, t). XIAT-MC m/z: 428 [MH⁺]

b) 4-(2-Етиланіліно)-7-гідрокси-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 27b

Вихід 0,3г (90%) жовтого масла, що кристалізувалося через кілька годин.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,70 (1H, s); 7,39 (1H, m); 7,19 (2H, m); 7,00 (1H, s); 6,94 (1H, m); 6,73 (1H, s); 2,78 (2H, q); 1,29 (3H, t). XIAT-MC m/z: 338 [MH⁺]

c) 7-[3-(Диметиламіно)пропокси]-4-(2-етиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

Заголовну сполуку отримували, як описано у прикладі 27с.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,78 (1H, s); 7,35 (1H, m); 7,19 (1H, s); 7,13 (2H, m); 6,83 (1H, m); 6,77 (1H, s); 4,15 (2H, t); 3,28 (3H, s); 2,79 (2H, q); 2,57 (2H, t); 2,29 (6H, s); 2,05 (2H, m); 1,28(3H, t). XIAT-MC m/z: 423 [MH⁺]

Заголовні сполуки прикладів 35-37 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 34

Приклад 35

4-(2-Етиланіліно)-6-метокси-7-{3-[метил(4-піридиніл)аміно]пропокси}-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,78 (1H, s); 7,93 (2H, brm); 7,37 (1H, m); 7,16 (2H, m); 7,13 (1H, s); 6,84 (1H, m); 6,79 (1H, s); 6,67 (2H, brd); 4,12 (2H, t); 3,65 (2H, t); 3,33 (3H, s); 3,01 (3H, s); 2,80 (2H, q); 2,13 (2H, m); 1,31 (3H, t). XIAT-MC m/z: 486 [MH⁺]

Приклад 36

4-(2-Етиланіліно)-6-метокси-7-{2-[метил(4-піридиніл)аміно]етокси}-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 11,11 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,20 (2H, brs); 7,33 (1H, d); 7,32 (1H, s); 7,15 (2H, m); 6,90 (1H, d); 6,75 (1H, d); 6,74 (1H, s); 4,36 (2H, t); 3,94 (2H, t); 3,23 (3H, s); 3,19 (3H, s); 2,78 (2H, q); 1,29 (3H, t). XIAT-MC m/z: 472 [MH⁺]

Приклад 37

4-(2-Етиланіліно)-6-метокси-7-[2-(метиламіно)етокси]-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,80 (1H, s); 7,37 (1H, m); 7,23 (1H, s); 7,15 (2H, m); 6,86 (1H, m); 6,80 (1H, s); 4,24 (2H, t); 3,30 (3H, s); 3,04 (2H, t); 2,80 (2H, q); 2,47 (3H, s); 1,29 (3H, t). XIAT-MC m/z: 395 [MH⁺]

Приклад 38

4-(2-Етиланіліно)-6-метокси-7-[2-(1-піперазиніл)етокси]-3-хінолінкарбоксамід

Трифенілфосфін (0,12г, 0,44ммоль) та 1-(2-гідроксietил)піперазин (25мкп, 0,22ммоль) розчиняли у CH₂Cl₂ та тетрагідрофурані при -15°C та

перемішували протягом 30 хвилин. DEAD (70мкп, 0,44ммоль) додавали краплями при -15°C. 4-(2-етиланіліно)-7-гідрокси-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід (0,50г, 0,15ммоль) суспендували у тетрагідрофурані та далі додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, даючи температурі зрости приблизно до 10°C. Розчинник видаляли під зниженим тиском та продукт очищали, використовуючи препаративну ВЕРХ, отримуючи 34мг (24%) прозорого масла.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,80 (1H, s); 7,36 (1H, m); 7,21 (1H, s); 7,13 (2H, m); 6,83 (1H, m); 6,77 (1H, s); 4,28 (2H, t); 3,28 (3H, s); 2,86 (6H, m); 2,79 (2H, q); 2,62 (4H, brs); 1,29 (3H, t). XIAT-MC m/z: 450 [MH⁺]

Заголовні сполуки прикладів 39-41 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 38

Приклад 39

4-(2-Етиланіліно)-7-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропокси]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,79 (1H, s); 7,64 (1H, s); 7,37 (1H, m); 7,15 (3H, m); 6,95 (1H, s); 6,84 (1H, m); 6,79 (1H, s); 4,26 (2H, t); 4,06 (2H, t); 3,31 (3H, s); 2,80 (2H, q); 2,32 (2H, m); 1,29 (3H, t). XIAT-MC m/z: 446 [MH⁺].

Приклад 40

4-(2-Етиланіліно)-7-[2-(1H-імідазол-1-іл)етокси]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,78 (1H, s); 7,75 (1H, s); 7,36 (1H, m); 7,25 (1H, s); 7,17 (1H, s); 7,13 (2H, m); 6,93 (1H, s); 6,83 (1H, m); 6,78 (1H, s); 4,48 (2H, t); 4,36 (2H, t); 3,29 (3H, s); 2,78 (2H, q); 1,28 (3H, t). XIAT-MC m/z: 432 [MH⁺]

Приклад 41

7-(3-Амінопропокси)-4-(2-етиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

Сполуку синтезували як вище, використовуючи Вос-аміно-захищений спирт. Після відфільтрування полімеру та випарювання, залишок розчиняли у CH₂Cl₂ та TFA (50:50) та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випарювали та продукт очищали препаративною ВЕРХ.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,79 (1H, s); 7,36 (1H, m); 7,20 (1H, s); 7,13 (2H, m); 6,83 (1H, m); 6,77 (1H, s); 4,21 (2H, t); 3,28 (3H, s); 2,88 (2H, t); 2,79 (2H, q); 2,03 (2H, m); 1,29 (3H, t). XIAT-MC m/z: 395 [MH⁺]

Приклад 42

7-Гідрокси-4-[3-(гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

Заголовну сполуку отримували способом, описаним у прикладі 34b.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,86 (1H, s); 8,81 (1H, s); 8,21 (1H, brs); 7,54 (1H, brs); 7,18 (1H, d); 7,12 (1H, s); 7,08 (1H, t); 6,69 (1H, d); 6,65 (1H, s); 5,14 (1H, brs); 4,56 (2H, s); 3,25 (3H, s); 2,25 (3H, s) XIAT-MC m/z: 354 [MH⁺]

Приклад 43

6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-7-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід

а) Етил 4-хлор-6-бром-7-метокси-3-хінолінкарбоксилат

Заголовну сполуку отримували як описано по суті Burke, et al. J. Med. Chem, 36(1993)425-432.

б) Етил 6-бром-7-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксилат

Етил

6-бром-4-хлор-7-метокси-3-хінолінкарбоксилат (0,90г, 2,6ммоль), о-толуїдин (0,30мл, 2,9ммоль) та AcOH (1мл) розчиняли у EtOH (50мл) та кип'ятили під зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження суміш нейтралізували водним аміаком та осад відфільтровували, отримуючи 870мг (80%) зеленого порошку.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 8 9,84 (1H, s); 8,94 (1H, s); 7,89 (1H, s); 7,41 (1H, s); 7,36 (1H, brd); 7,16 (2H, m); 6,94 (1H, brd); 4,15 (2H, q); 3,99 (3H, s); 2,28 (3H, s); 1,26 (3H, t).

с)

6-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-7-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 6-бромхіноліну (0,25ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,005ммоль), BINAP (0,015ммоль), Cs₂CO₃ (0,33ммоль) та 1-(3-амінопропіл)-імідазол (0,29ммоль) перемішували при 90°C протягом ночі під азотом. Після охолодження суміш очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем. Елювання CH₂Cl₂ та далі CH₂Cl₂/MeOH (10:1) дали 110мг (100%) жовтого масла, яке містило трохи забруднення фосфіном. XIAT-MC m/z: 460 [MH⁺]

Сирий етиловий естер гідролізували у MeOH/5M NaOH (1:1) при кімнатній температурі протягом ночі. Після концентрування у вакуумі залишкову водну фазу підкислювали 2M HCl та промивали дихлорметаном. Водну фазу нейтралізували 5M карбонатом натрію та екстрагували хлороформом. Концентрування у вакуумі дало 25мг (25%) жовтого масла. XIAT-MC m/z: 432 [MH⁺]

Сиру кислоту (0,025г, 0,06ммоль) та GDI (0,020г, 0,1ммоль) розчиняли у диметилформаміді та перемішували при 60°C протягом 1 години. Суміш охолоджували на бані EtOH/сухий лід та насичували газуватим NH₃, і далі перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Суміш розбавляли хлороформом, промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та водою та концентрували у вакуумі. Очистка препаративною ВЕРХ дала після видалення трифлуорацетату 15мг (60%) білого твердого продукту.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,67 (1H, s); 7,56 (1H, s, y); 7,27 (1H, brd); 7,13 (1H, s); 7,02 (1H, s, y); 6,97 (1H, s, y); 6,95 (2H, m); 6,68 (1H, brd); 6,28 (1H, s); 3,99 (3H, s); 3,90 (2H, t); 2,67 (2H, t); 2,36 (3H, s); 1,68 (2H, m) XIAT-MC m/z: 431 [MH⁺]

Заголовні сполуки прикладів 44-46 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 43.

Приклад 44

7-Метокси-6-[(2-метоксietил)аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,66 (1H, s); 7,31 (1H, m); 7,11 (1H, s); 7,10 (2H, m); 6,81 (1H, m); 6,34 (1H, s); 4,00 (3H, s); 3,27 (3H, s); 3,24 (2H, 1); 2,77 (2H, t); 2,35 (3H, s). XIAT-MC m/z: 381 [MH⁺].

Приклад 45

7-метокси-6-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 6 10,41 (1H, s); 8,74 (1H, s); 8,23 (1H, brs); 7,56 (1H, brs); 7,25 (1H, d); 7,17 (1H, s); 6,96 (2H, m); 6,50 (1H, s); 6,22 (1H, d); 5,43 (1H, t); 3,95 (3H, s); 3,42 (4H, brt); 2,71 (2H, q); 2,33

(3H, s); 2,19 (6H, t). XIAT-MS m/z: 436 [MH-K]

Приклад 46

7-Метокси-6-[[3-(4-морфолініл)пропіл]аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,65 (1H, s); 7,27 (1H, brd); 7,11 (1H, s); 7,03 (2H, m); 6,72 (1H, brd); 6,32 (1H, s); 3,99 (3H, s); 3,69 (4H, t); 2,68 (2H, t); 2,39 (4H, brm); 2,37 (3H, s); 2,27 (2H, t); 1,49 (2H, t). XIAT-MS m/z: 450 [MH+]

Приклад 47

6-Метокси-7-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід

а) Етил 4-хлор-7-бром-6-метокси-3-хінолінкарбоксилат

Заголовну сполуку отримували, як по суті описано Burke, et al. J. Med. Chem, 36(1993)425-432.

б) Етил 7-бром-6-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксилат

Заголовну сполуку отримували способом, описаним у прикладі 43д

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,83 (1H, з); 8,87 (1H, з); 8,15 (1H, з); 7,38 (1H, m); 7,17 (2H, m); 7,09 (1H, з); 6,98 (1H, m); 4,17 (2H, q); 3,45 (3H, з); 2,30 (3H, з); 1,28 (3H, t)

с) 6-Метокси-7-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід

Заголовну сполуку отримували способом, описаним у прикладі 43с

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,68 (1H, з); 7,28 (1H, brd); 7,06 (2H, m); 6,81 (1H, brd); 6,73 (1H, з); 6,60 (1H, з); 3,67 (4H, brt); 3,34 (2H, t); 3,33 (3H, з); 2,65 (2H, t); 2,49 (4H, brt); 2,31 (3H, з). XIAT-MS m/z: 436 [MH+]

Заголовні сполуки прикладів 48-51 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 47

Приклад 48

6-Метокси-7-[[2-(метоксietил)аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,50 (1H, з); 8,73 (1H, з); 7,25 (1H, brd); 7,04 (2H, m); 6,88 (1H, з); 6,87 (1H, brd); 6,63 (1H, з); 5,06 (1H, brt); 3,66 (2H, t); 3,42 (2H, q); 3,39 (3H, з); 3,34 (3H, з); 2,37 (3H, s) XIAT-MS m/z: 381 [MH+].

Приклад 49

7-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-6-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,93 (1H, brs); 8,93 (1H, з); 7,51 (1H, з); 7,27 (1H, brd); 7,09 (2H, m); 7,06 (1H, s); 6,93 (1H, brd); 6,91 (1H, з); 6,90 (1H, з); 6,62 (1H, з); 4,81 (1H, brt); 4,06 (2H, t); 3,32 (3H, з); 3,25 (2H, m); 2,35 (3H, з); 2,16 (2H, m). XIAT-MS m/z: 431 [MH+]

Приклад 50

7-[[1-Бензил-4-піперидиніл]аміно]-6-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,68 (1H, з); 7,32 (6H, m); 7,09 (2H, m); 6,85 (1H, brd); 6,78 (1H, s); 6,65 (1H, з); 3,59 (2H, з); 3,49 (1H, m); 3,35 (3H, з); 2,93 (2H, brd); 2,34 (3H, з); 2,28 (2H, brt); 2,08 (2H, brd); 1,60 (2H, t). XIAT-MS m/z: 496 [MH+]

Приклад 51

6-Метокси-6-[[3-(4-морфолініл)пропіл]аміно]-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,67 (1H, з); 7,31 (1H, brd); 7,11 (2H, t); 6,89 (1H, з); 6,70 (1H, з);

6,61 (1H, з); 4,84 (3H, з); 3,33 (3H, з); 3,30 (2H, t); 2,49 (2H, t); 2,46 (4H, brt); 2,32 (3H, з); 1,87 (2H, m). XIAT-MS m/z: 450 [MH+]

Приклад 52

4-[3-(Гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

а) Етил 6,7-диметокси-4-хлор-3-хінолінкарбоксилат

Заголовну сполуку отримували, як по суті описано Burke, et al. J. Med. Chem., 36 (1993) 425-432.

б) 6,7-Диметокси-4-хлор-3-хінолінкарбоксамід

Суміш етил 6,7-диметокси-4-хлор-3-хінолінкарбоксилату (3,0г, 10,2ммоль) розчиняли у 40мл метанолу та NaOH(водн) (20мл, 5М). Суміш гріли до 100°C протягом 4 годин. Після охолодження метанол випарювали. Водний розчин підкислювали 2М HCl до pH 2-3. Білий осад центрифугували та далі декантували. Це повторювали двічі. Твердий продукт сушили у вакуумі протягом ночі. Твердий продукт розчиняли у 50мл тіонілхлориду та гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження надлишок тіонілхлориду видаляли роторним випарюванням та залишок суспендували в ацетоні, утворену суспензію охолоджували на льодяній бані. Гідроксид амонію (мл) додавали, тримаючи температуру нижче 0°C. Суспензію перемішували протягом 30 хвилин та утворену суспензію відфільтровували, промивали водою та сушили на повітрі.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,66 (1H, s); 8,12 (1H, brs); 7,87 (1H, br s); 7,46 (2H, d); 3,98 (3H, s); 3,97 (3H, s).

с) 4-[3-(Гідроксиметил)-2-метиланіліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід.

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,15 г, 0,56 ммоль), 3-аміно-2-метилбензилового спирту (0,1г, 0,73ммоль), оцтової кислоти (0,2мл) у EtOH (10мл) кип'ятили під зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження pH доводили до 9 водним NH₃. Утворений осад відфільтровували та промивали холодним EtOH та сушили у вакуумі при 40°C, отримуючи 0,1г (49% виходу) заголовної сполуки.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,84 (1H, s); 8,83 (1H, s); 8,25 (1H, s); 7,56 (1H, s); 7,21 (1H, s); 7,17 (1H, d); 7,05 (1H, t); 6,17 (1H, d); 6,15 (1H, s); 5,12 (1H, brs); 4,52 (2H, s); 3,87 (3H, s); 3,21 (3H, s); 2,23 (3H, s). XIAT-MS m/z: 368,2 [MH+]

Заголовні сполуки прикладів 53-56 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 52.

Приклад 53

4-(2-Броманіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 10,28 (1H, s); 8,80 (1H, s); 7,63 (1H, d); 7,34 (1H, s); 7,21 (1H, s); 7,10 (1H, t); 7,05 (1H, t); 6,90 (1H, t); 6,75 (1H, s); 6,72 (1H, s); 4,0 (3H, s); 3,4S (3H, s). XIAT-MS m/z: 402,1, 404,1 [MH+]

Приклад 54

4-(4-Гідрокси-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,81 (1H, s); 9,30 (1H, s); 8,79 (1H, d); 8,18 (1H, brs); 7,45 (1H, brs); 7,19 (1H, s); 6,75-6,50 (4H, m); 3,84 (3H, s); 3,26 (3H, s); 2,32 (3H, s). XIAT-MS m/z: 354,1 [MH+]

Приклад 55

6,7-Диметокси-4-(2-метоксіаніліно)-3-хінолінкарбоксамід.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,41 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,13 (1H, s); 7,57 (1H, brs); 7,28 (1H, s); 7,09 (1H, dd); 7,03 (1H, dt); 6,83-6,78 (2H, m); 6,65 (1H, brd); 3,91 (3H, s); 3,83 (3H, s). XIAT-MC m/z: 354,1 [MH⁺]

Приклад 56

4-(4-Флуор-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,91 (1H, brs); 8,83 (1H, s); 8,22 (1H, brs); 7,61 (1H, brs); 7,26 (1H, s); 7,23-6,93 (5H, m); 7,03 (1H, dt); 3,89 (3H, s); 3,37 (3H, s); 2,28 (3H, s). XIAT-MC m/z: 356,2 [MH⁺]

Приклад 57

4-[(1-Етил-1Н-піразол-5-іл)аміно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,046г, 0,17ммоль), 1-етил-5-амінопіразолу (0,030г, 0,27ммоль) та оцтової кислоти (40мл) у диметилформамід (0,8мл), гріли при 100°C протягом 7,5 годин. Диметилформамід випарювали під зниженим тиском та залишок розчиняли у суміші MeCN та води (1:7) з вмістом 0,1% трифлуороцтової кислоти. Препаративна ВЕРХ, використовуючи градієнт (з вмістом 0,1% трифлуороцтової кислоти) 10→40% MeCN у воді як елюенту дали, після випарювання заголовну сполуку як сіль трифлуороцтової кислоти. Продукт суспендували у водному насиченому розчині гідрокарбонату натрію та абсорбували на короткій колонці SPE [ISOLUTE™ C18 (EC)] попередньо кондиційованою послідовно метанолом та водою. Колонку екстенсивно промивали водою до нейтрального pH елюенту. Продукт далі елюювали метанолом, розчинник випарювали та залишок кристалізували з етанолу, отримуючи заголовну сполуку (19мг, 32%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,09 (1H, bs); 8,88 (1H, s); 8,34 (1H, bs); 7,71 (1H, bs); 7,42 (1H, d, J 1,4Гц); 7,27 (1H, s); 6,67 (1H, s); 5,87 (1H, bs); 4,02 (2H, q, J7,2 Гц); 3,90 (3H, s); 3,46 (3H, s); 3,12 (3H, s) та 1,29 (3H, t, J 7,2 Гц). XIAT-MC m/z: 342,1 [MH⁺]

Приклад 58

4-(3-Амінокарбоніл-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,046г, 0,17ммоль), 3-аміно-2-метилбензаміду (0,036г, 0,24ммоль) та оцтової кислоти (40 р,1) у диметилформамід (0,8мл) гріли при 100°C протягом 18 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою (20мл) та підлужували 1М NaOH. Осад відфільтровували, промивали водою та сушили, отримуючи заголовну сполуку (41мг, 61%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,76 (1H, s); 8,90 (1H, s); 8,30 (1H, bs); 7,75 (1H, bs); 7,64 (1H, bs); 7,44 (1H, bs); 7,28 (1H, s); 7,13-7,06 (2H, m); 6,75-6,45 (1H, m); 6,67 (1H, s); 3,90 (3H, s); 3,33 (3H, s) та 2,36 (3H, s). XIAT-MC m/z: 381,1 [MH⁺]

Приклад 59

6,7-Диметоксил 4-(2,3-диметиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,046г, 0,17ммоль), 2,3-диметиланіліну (20мл, 0,22ммоль) та оцтової кис-

лоти (40мл) у диметилформаміді (0,8мл) гріли при 100°C протягом 3,5 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою (15мл) та підлужували 1М NaOH. Осад збирали фільтрацією, промивали водою та сушили, отримуючи заголовну сполуку (48мг, 79%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,87 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, bs); 7,58 (1H, bs); 7,24 (1H, s); 7,02-6,96 (1H, m); 6,98 (1H, s); 6,68 (1H, s); 6,66-6,60 (1H, m); 3,88 (3H, s); 3,25 (3H, s); 2,31 (3H, s) та 2,23 (3H, s).

Приклад 60

6,7-Диметокси-4-(5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталініламіно)-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-Диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,090г, 0,34ммоль), 5,6,7,8-тетрагідронафтиламіну (0,062г, 0,42ммоль) та оцтової кислоти (80мл) у диметилформаміді (1,6мл) гріли при 100°C протягом 3,5 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою (20мл) та підлужували 1М NaOH. Осад фільтрували, промивали водою та сушили, отримуючи заголовну сполуку (62мг, 48%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,66 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,26 (1H, bs); 7,59 (1H, bs); 7,25 (1H, s); 6,98 (1H, t, J7, 7Гц); 6,86 (1H, d, J7, 4Гц); 6,70 (1H, s); 6,53 (1H, d, J7, 6Гц); 3,89 (3H, s); 3,29 (3H, s); 2,76 (1H, bt, J6 Гц); 2,70(1H, bt, J 6Гц); 1,86-1,77 (1H, m) та 1,77-1,69(1 H, m). XIAT-MCm/z: 378,1 [MH⁺].

Приклад 61

4-(4-Карбокси-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,046г, 0,17ммоль), 3-аміно-2-метилбензойної кислоти (0,035г, 0,23ммоль) та оцтової кислоти (40мл) у DMCO (0,8мл) перемішували при 100°C протягом 5 годин. Після охолодження реакційну суміш промивали кілька разів діетиловим етером. Маслянистий залишок розчиняли у воді та підлужували 1М NaOH та далі слабко підкислювали оцтовою кислотою. Суміш залишали при 5°C протягом ночі та утворений осад збирали фільтрацією, промивали водою та сушили, отримуючи заголовну сполуку (35мг, 50%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 12,9 (1H, b); 10,74 (1H, s); 8,89 (1H, s); 8,28 (1H, bs); 7,63 (1H, bs); 7,45 (1H, d, J7, 6Гц); 7,28 (1H, s); 7,13 (1H, t, J 7,8Гц); 6,84 (1H, t, J 7,9 Гц); 3,90 (3H, s); 3,07 (3H, s) та 2,50 (3H, s). XIAT-MC m/z: 382,1 [MH⁺]

Приклад 62

4-(1Н-індол-4-іламіно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,90г, 0,34ммоль), 4-аміноіндолу (0,039г, 0,23ммоль), ацетату натрію (0,020г, 0,23ммоль) та оцтової кислоти (40мл) у диметилформаміді (0,8мл) гріли при 100°C протягом 4,5 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою (20мл) та підлужували 1М NaOH. Осад виділяли центрифугуванням, ресуспендували у воді та центрифугували знов. Це повторювали двічі та твердий матеріал сушили, отримуючи заголовну сполуку (27мг, 43%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,20 (1H, s); 11,10 (1H, s); 8,91 (1H, s); 8,27 (1H, bs); 7,60 (1H, bs); 7,27 (1H, m); 7,24 (1H, s); 7,17 (1H, d, J 8,1 Гц); 6,99 (1H,

t, J 7,8 Гц); 6,87 (1H, s); 6,50 (1H, d, J 7,5 Гц); 6,21 (1H, m); 3,88 (3H, s) та 3,08 (3H, s). XIAT-MC m/z: 363,1 [MH⁺]

Приклад 63

4-(3-хлор-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,046г, 0,17ммоль), 3-хлор-2-метиланіліну (25мкл, 0,21ммоль) та оцтової кислоти (40мкл) у диметилформаміді (0,8 мл) гріли при 100°C протягом 4,5 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою (15мл) та підлужували 1М NaOH. Осад збирали фільтрацією, промивали водою та сушили, отримуючи заголовну сполуку (51мг, 79%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,65 (1H, s); 8,89 (1H, s); 8,29 (1H, bs); 7,65 (1H, bs); 7,30 (1H, s); 7,17 (1H, d, J 7,8 Гц); 7,01 (1H, t, J 8,0 Гц); 6,71 (1H, s); 6,63 (1H, d, J 7,9 Гц); 3,91 (3H, s); 3,38 (3H, s) та 2,40 (3H, s).

Приклад 64

4-[2-(Амінокарбоніл)аніліної]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,046г, 0,17ммоль), 2-амінобензаміду (0,029г, 0,21ммоль) та оцтової кислоти (40мкл) у диметилформаміді (0,8мл) гріли при 100°C протягом 6 годин. Після охолодження реакційну суміш випарювали. Залишок розчиняли у суміші MeCN та води (1:3) з вмістом 0,1% трифлуороцтової кислоти та мутний розчин фільтрували через шар скляної тканини. Препаративна ВЕРХ, використовуючи градієнт (з вмістом 0,1 % трифлуороцтової кислоти) 10→40% MeCN у воді як елюент дали після випарювання, заголовну сполуку як сіль трифлуороцтової кислоти. Продукт суспендували у водному насиченому розчині гідрокарбонату натрію адсорбували на короткій колонці SPE [ISOLUTE™ C18 (EC)] попередньо кондиціонованою послідовно метанолом та далі водою. Колонку екстенсивно промивали водою до нейтрального pH елюенту. Продукт далі елюювали метанолом. Після випарювання залишок кристалізували з етанолу, отримуючи заголовну сполуку (26 мг, 41%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,87 (1H, s); 8,79 (1H, s); 8,07 (1H, bd, J 7,5 Гц); 7,66 (1H, dd, J 7,7 та 1,2 Гц); 7,47 (1H, bd, J 5,6 Гц); 7,34 (1H, s); 7,20 (1H, dt, J 7,7 та 1,2 Гц); 6,95 (1H, s); 6,92 (1H, d, J 7,4 Гц); 6,52 (1H, d, J 8,1 Гц); 3,93 (3H, s) та 3,50 (3H, s). XIAT-MC m/z: 367,0 [MH⁺]

Приклад 65

4-(3-Гідрокси-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,046г, 0,17ммоль), 3-аміно-2-метилфенол (0,032г, 0,26ммоль) та оцтової кислоти (40мкл) у диметилформаміді (0,8мл) гріли при 100°C протягом 1,5 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою (15мл) та підлужували насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Заголовну сполуку, яка повільно осаджувалася, відфільтровували та сушили, отримуючи 34мг (55%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,77 (1H, s); 9,49 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, bs); 7,58 (1H, bs); 7,24 (1H, s); 6,88 (1H, t, J 8,0 Гц); 6,76 (1H, s); 6,61 (1H, d, J 8,0 Гц); 6,23 (1H, d, J 7,9 Гц); 3,89 (3H, s); 3,30

(3H, s) та 2,11 (3H, s). XIAT-MC m/z: 354,1 [MH⁺]

Приклад 66

6,7-Диметокси-4-(3-метокси-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,046г, 0,17ммоль), 3-метокси-

2-метиланіліну (0,036г, 0,26ммоль) та оцтової кислоти (40/1) у диметилформаміді (0,8мл) гріли при 100°C протягом 2,5 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою (15мл) та підлужували насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Утворений липкий осад збирали та кристалізували з суміші метанол-вода, отримуючи заголовну сполуку (45мг, 70%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,76 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,26 (1H, bs); 7,60 (1H, bs); 7,25 (1H, s); 7,05 (1H, t, J 8,2 Гц); 6,77 (1H, d, J 8,2 Гц); 6,72 (1H, s); 6,36 (1H, d, J 8,0 Гц); (3,89 (3H, s); 3,81 (3H, s); 3,29 (3H, s) та 2,16 (3H, s). XIAT-MC m/z: 368,1 [MH⁺]

Приклад 67

6,7-Диметокси-4-[(1-метил-1H-індол-4-іл)аміно]-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,028г, 0,10ммоль), гідрохлориду 4-аміно-1-метиліндолу (0,026г, 0,14ммоль) та ацетату натрію (0,013г, 0,16ммоль) у диметилформаміді (0,6мл) гріли при 100°C протягом 8 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою та підлужували насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Липкий осад збирали та кристалізували з метанолу-води, отримуючи заголовну сполуку (24мг, 60%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,07 (1H, s); 8,91 (1H, s); 8,28 (1H, bs); 7,61 (1H, bs); 7,27 (1H, d J 3,2 Гц); 7,26 (1H, s); 7,20 (1H, d, J 8,2 Гц); 7,05 (1H, t, J 7,9 Гц); 6,50 (1H, d J 7,4 Гц); 6,23 (1H, d J 3,1 Гц); 3,98 (3H, s); 3,79 (3H, s) та 3,12 (3H, s). XIAT-MC m/z: 377,1 [MH⁺]

Приклад 68

6,7-Диметокси-4-[(1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-4-іл)аміно]-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,046г, 0,17ммоль), 4-аміно-1-інданону (0,036г, 0,24ммоль) та оцтової кислоти (40 р,1) у диметилформаміді (0,6мл) гріли при 100°C протягом 1 годин 45 хвилин. Після охолодження суміш розбавляли водою та підлужували насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Осад збирали фільтрацією, промивали водою та сушили, отримуючи заголовну сполуку (59мг, 90%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,60 (1H, s); 8,92 (1H, s); 8,30 (1H, bs); 7,67 (1H, bs); 7,36 (1H, s); 7,32-7,25 (2H, m); 6,89 (1H, dd, J 6,6 та 2,0 Гц); 6,87 (1H, s); 3,94 (3H, s); 3,42 (3H, s); 3,06-2,95 (2H, m) та 2,74-2,67 (2H, m). XIAT-MC m/z: 378,1 [MH⁺]

Приклад 69

4-[1-Гідрокси-2,3-дигідро-1H-інден-4-іл)аміно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

6,7-Диметокси-4-[(1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-4-іл)аміно]-3-хінолінкарбоксамід (0,062г, 16,4ммоль) розчиняли у суміші метанолу (7мл), тетрагідрофурану (4 мл) та води (3мл). Борогідрид натрію додавали порціями (3×5мг) протягом 5 хвилин. Після 20 хвилин реакційну суміш підкислювали оцтовою кислотою та далі підлужували насиче-

ним водним гідрокарбонат натрію та випарювали. Залишок розподіляли між водою та етилацетатом. Органічну фазу промивали двічі водою та випарювали. Залишок розчиняли у метанолі та додавали воду. Заголовну сполуку, яка повільно осаджувалася, відфільтровували та сушили, отримуючи 40мг (64%)

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,68 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,20 (1H, bs); 7,55 (1H, bs); 7,22 (1H, s); 7,07 (1H, t, J 7,5 Гц); 7,04 (1H, t, J 7,4 Гц); 6,75 (1H, s); 6,63 (1H, d, J 7,5 Гц); 5,20 (1H, d, J 5,7 Гц); 5,01 (1H, q, J 6,2 Гц); 3,85 (3H, s); 3,26 (s, перекривання з сигналом вологи); 2,72-2,63 (1H, m); 2,50-2,36 (m, перекривання з сигналом розчинника); 2,30-2,20 (1H, m) та 1,76-1,65 (1H, m).

Приклад 70

4-(4-Карбокси-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,046г, 0,17ммоль), 4-аміно-2-метилбензойної кислоти (0,036г, 0,24ммоль) та оцтової кислоти (40мкл) у диметилформаміді (0,8мл) гріли при 100°C протягом 12 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою (15мл) та підлучували насиченим розчином гідрокарбонату натрію та далі слабо підкислювали оцтовою кислотою. Осад відфільтровували та сушили, отримуючи заголовну сполуку (31мг, 47%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 12,59 (1H, bs); 10,52 (1H, s); 8,93 (1H, s); 8,34 (1 H, bs); 7,58 (1 H, d, /1,4 Гц); 7,73 (1H, s); 7,60 (1H, dd, J 8,4 та 1,9 Гц); 7,36 (1H, s); 6,75 (1H, s); 6,53 (1H, d J 8,4 Гц); 3,94 (3H, s); 3,42 (3H, s) та 2,41 (3H, s). XIAT-МС m/z: 382,1 [MH+]

Приклад 71

6,7-Диметокси-4-(4-метоксикарбоніл-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,046г, 0,35ммоль), метил 4-аміно-2-метилбензойної кислоти (0,076г, 0,46ммоль) та оцтової кислоти (100мкл) у диметилформаміді (0,8мл) гріли при 100°C протягом 9 годин. Після охолодження суміш поєднували з двома подібними реакційними сумішами (починаючи з 92 та 46мг 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду відповідно) та розбавляли водою. Суміш підлучували насиченим розчином гідрокарбонату натрію та липкий осад збирали, промивали водою та перекристалізовували з метанолу, отримуючи заголовну сполуку (130мг, 47%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,49 (1H, s); 8,94 (1H, s); 8,35 (1H, bs); 7,88 (1H, d, J 1,4 Гц); 7,62 (1H, dd, J 8,2 та 2,0 Гц); 7,37 (1H, s); 6,53 (1H, d, J=8,4 Гц); 3,94 (3H, s); 3,80 (3H, s); 3,43 (3H, s) та 2,43 (3H, s). XIAT-МС m/z: 395,9 [MH+]

Приклад 72

4-(4-гідроксиметил-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

6,7-Диметокси-4-(4-метоксикарбоніл-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід (0,080г, 0,20ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (25мл, сушили молекулярними ситами 4 А). Борогідрид літію (0,15мг, 6,8ммоль) додавали. Суміш перемі-

шували протягом 24 годин та додавали додатковий борогідрид літію (0,050г, 2,2ммоль). Реакційну суміш перемішували ще 25 годин та далі виливали у охолоджену суміші води (20мл) та оцтової кислоти (0,5мл). Оцтову кислоту (2мл) додавали та суміш випарювали під зниженим тиском. Залишок суспендували у воді, фільтрували та осад промивали водою та перекристалізовували з водного метанолу, отримуючи заголовну сполуку (32мг, 43%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,54 (1 H, s); 8,94 (1H, s); 8,46 (1H, bs); 7,86 (1H, s); 7,69 (1H, bs); 7,31 (1H, d, J 1,3 Гц); 7,16 (1H, dd, J 8,1 та 1,4 Гц); 7,04 (1H,3H, s) та 2,23 (3H, s). XIAT-МС m/z: 368,1 [MH+]

Приклад 73

6,7-Диметокси-4-(2-пропіланіліно)-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксаміду (0,062г, 0,23ммоль) 2-пропіланіліну (0,038г, 0,28ммоль), 2-бутанолу (2мл), диметилформаміду (2 мл) та оцтової кислоти (8,2мкл) гріли протягом ночі при 100°C. Після охолодження розчин зменшували за об'ємом випарюванням. Залишок розчиняли у воді (3мл) та обробляли водним аміаком. Твердий продукт відфільтровували промивали водою сушили на повітрі протягом 0,5 годин, промивали знов гептаном та сушили у вакуумній шафі при 50С, отримуючи жовто-коричневий твердий продукт, 35 мг (41%) заголовної сполуки. XIAT-PX/МС m/z 366,1 (MH⁺):

¹H ЯМР (DMCO-d6) δ 10,95 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,28 (1H, brs); 7,62 (1H, brs); 7,29 (1H, m); 7,24 (1H, s); 7,05 (2H, m); 6,68 (1H, m); 6,63 (1H, s); 3,88 (3H, s); 3,21 (3H, s); 2,67 (2H, t); 1,65 (2H, t); 0,93 (3H, 1).

Заголовні сполуки прикладів 74-86 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 73

Приклад 74

4-(2-Ізопропіланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (DMCO-d6) δ 11,07 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,28 (1H, brs); 7,58 (1H, brs); 7,40 (1H, d); 7,23 (1H, s); 7,13 (1H, t); 7,07 (1H, t); 6,68 (1H, d); 6,59 (1H, s); 3,88 (3H, s); 3,35 (1H, m); 3,18 (3H, s); 1,27 (6H, d). XIAT-МС m/z: 366,1 [MH+]

Приклад 75

4-[2-(втор-Бутил)аніліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 11,08 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,2S (1H, brs); 7,59 (1H, brs); 7,34 (1H, d); 7,22 (1H, s); 7,13 (1H, t); 7,07 (1H, t); 6,68 (1H, d); 6,61 (1H, s); 3,86 (3H, s); 3,17 (3H, s); 3,13 (1H, m); 1,65 (2H, m); 1,21 (3H, d); 0,80 (3H, t). XIAT-МС m/z: 380,2 [MH⁺]

Приклад 76

6,7-Диметокси-4-[3-(метоксиметил)-2-метиланіліно]-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (DMCO-d6) δ 10,82 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, brs); 7,58 (1H, brs); 7,22 (1H, s); 7,08 (2H, t); 6,71 (1H, d); 6,64 (1H, s); 4,45 (2H, s); 3,86 (3H, s); 3,22 (3H, s); 2,25 (3H, s). XIAT-МС m/z: 382,1 [MH+]

Приклад 77

4-[3-(ізо-Бутоксиметил)-2-метиланіліно]-6,7-

диметокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,83 (1H, s); 8,83 (1H, s); 8,23 (1H, br s); 7,58 (1H, br s); 7,22 (1H, s); 7,08 (2H, t); 6,72 (1H, d); 6,62 (1H, s); 4,48 (2H, s); 3,86 (3H, s); 3,22 (3H, s); 3,19 (2H, d); 2,25 (3H, s); 1,80 (1H, t); 0,84 (6H, d). XIAT-MC m/z: 424,1 [MH⁺]

Приклад 78

4-[3-(ціанометил)-2-метиланіліно]-6,7-

диметокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,76 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,25 (1H, brs); 7,60 (1H, brs); 7,24 (1H, s); 7,12 (2H, t); 6,71 (1H, d); 6,61 (1H, s); 4,07 (2H, s); 3,87 (3H, s); 3,22 (3H, s); 2,30 (3H, s). XIAT-PX/MC m/z 377,1 [MH⁺]

Приклад 79

4-{3-[(етиламіно)метил]-2-метиланіліно}-6,7-

диметокси-3-хінолінкарбоксамід

Заголовні сполуки отримували, починаючи з трет-бутил 3-аміно-2-метилбензил(етил)карбамату, зняття захисту, використовуючи TFA, дає заголовну сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 10,68 (1H, s); 8,75 (1H, s); 7,23 (1H, s); 7,13 (1H, d); 7,05 (1H, t); 6,83 (1H, d); 6,72 (1H, s); 6,25 (2H, brs); 3,95 (3H, s); 3,82 (2H, s); 3,31 (3H, s); 2,73 (2H, q); 2,35 (3H, s); 0,64 (3H, t). XIAT-MC m/z: 395,1 [MH⁺]

Приклад 80

4-{3-[2-(етиламіно)-2-оксоетил]-2-

метиланіліно}-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,86 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,23 (1H, brs); 7,94 (1H, m); 7,56 (1H, brs); 7,21 (1H, s); 7,01 (1H, d); 6,66 (1H, m); 6,62 (1H, s); 3,86 (3H, s); 3,49 (2H, s); 3,21 (3H, s); 3,05 (2H, m); 2,25 (3H, s); 1,00 (3H, t). XIAT-MC m/z: 423,3 [MH⁺]

Приклад 81

Етил 2-{3-[[3-(амінокарбоніл)-6,7-диметокси-4-хінолініл]аміно]-2-метилфеніл}-ацетат

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,87 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,26 (1H, brs); 7,56 (1H, brs); 7,22 (1H, s); 7,04 (2H, m); 6,72 (1H, m); 6,16 (1H, s); 4,06 (2H, q); 3,86 (3H, s); 3,76 (2H, s); 3,23 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,15 (3H, t). XIAT-MC m/z: 424,1 [MH⁺]

Приклад 82

4-[3-(2-Аміно-2-оксоетил)-2-метиланіліно]-6,7-

диметокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,83 (1H, s); 8,83 (1H, s); 8,24 (1H, brs); 7,56 (1H, brs); 7,38 (1H, brs); 7,21 (1H, s); 7,08 (2H, m); 6,89 (1H, brs); 6,66 (1H, m); 6,62 (1H, s); 3,86 (3H, s); 3,50 (2H, s); 3,22 (3H, s); 2,26 (3H, s). XIAT-MC m/z: 395,1 [MH⁺]

Приклад 83

4-[3-(2-Гідроксіетил)-2-метиланіліно]-6,7-

диметокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,82 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,23 (1H, brs); 7,56 (1H, brs); 7,22 (1H, s); 7,0,1 (2H, m); 6,62 (2H, m); 4,66 (1H, t); 3,86 (3H, s); 3,55 (2H, q); 3,21 (3H, s); 2,82 (2H, t); 2,27 (3H, s). XIAT-MC m/z: 382,1 [MH⁺]

Приклад 84

4-{3-[2-[(2-Гідроксіетил)аміно]-2-оксоетил]-2-

метиланіліно}-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,83 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,25 (1H, brs); 7,95, (1H, m); 7,58 (1H, brs); 7,21 (1H, s); 7,03 (2H, m); 6,68 (1H, m); 6,62 (1H, s); 4,65 (1H, t); 3,86 (3H, s); 3,54 (2H, s); 3,39 (2H, m); 3,23 (3H, s); 3,12 (2H, m); 2,26 (3H, s). XIAT-MC m/z: 439,1

[MH⁺]

Приклад 85

трет-Бутил 3-[[3-(амінокарбоніл)-6,7-диметокси-4-хінолініл]аміно]-2-метилбензил-карбамат

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,83 (1H, s); 8,84 (1H, s); 8,22 (1H, brs); 7,55 (1H, brs); 7,32 (1H, m); 7,22 (1H, s); 7,08 (2H, m); 6,66 (1H, d); 6,60 (1H, s); 4,15 (2H, d); 3,85 (3H, s); 3,21 (3H, s); 2,25 (3H, s); 1,39 (9H, s). XIAT-MC m/z: 467,2 [MH⁺]

Приклад 86

4-[3-(Амінометил)-2-метиланіліно]-6,7-

диметокси-3-хінолінкарбоксамід

Трет-бутил 3-[[3-(амінокарбоніл)-6,7-

диметокси-4-хінолініл]аміно]-2-метилбензил-

карбамат (0,12мг, 0,25ммоль) розчиняли у дихлорметані (5мл), охолоджували на льоді та додавали TFA (3мл). Після 2 годин перемішування при кім-

натній температурі суміш випарювали, отримуючи масло, яке розчиняли у дихлорметані /водному розчині карбонату натрію. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (x6). Екстракти промивали розсолом, сушили безводним сульфатом натрію та випарювали. Залишок очищали хроматографією (дихлорметан/MeOH/NH₃), отримуючи заголовну сполуку 54мг, (59%) як білий порошок.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 10,83 (1H, s); 8,82 (1H, s); 8,11 (1H, brs); 7,55 (1H, brs); 7,22 (1H, s); 7,16 (1H, d); 7,05 (1H, m); 6,65 (2H, m); 3,86 (3H, s); 3,75 (2H, s); 3,22 (3H, s); 2,27 (3H, s). XIAT-MC m/z: 353,1 [MH⁺]

Інтермедіати. використані як вихідні матеріали у прикладах 87-179

Нафтил

7-метокси-4-хлор-3-

хінолінкарбоксилат.

Заголовну сполуку отримували, як по суті описано Burke, et al. J. Med. Chem, 36(1993)425-432

7-Метокси-4-хлор-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,80 (1H, s); 8,19 (1H, s); 8,15 (1H, br s); 7,90 (1H, brs); 7,50 (1H, d); 7,46 (1H, dd); 3,96 (3H, s).

Етил 4-хлор-3-хінолінкарбоксилат

Заголовну сполуку отримували, як по суті описано Burke, et al. J. Med. Chem, 36(1993)425-432.

4-хлор-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,8 (1H, s); 8,30 (1H, d); 8,19 (1H, brs); 8,13 (1H, d); 7,96 (1H, brs); 7,93 (1H, t); 7,83 (1H, t).

Етил 6,7-дихлор-4-хлор-3-хінолінкарбоксилат

Заголовну сполуку отримували, як по суті описано Burke, et al. J. Med. Chem, 36(1993)425-432.

6,7-Дихлор-4-хлор-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,94 (1H, s); 8,47 (2H, d); 8,27 (1H, brs); 8,06 (1H, brs).

Нафтил

6-метокси-4-хлор-3-

хінолінкарбоксилат.

Заголовну сполуку отримували, як по суті описано Burke, et al. J. Med. Chem, 36(1993)425-432.

6-Метокси-4-хлор-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,70 (1H, s); 8,17 (1H, brs); 8,04 (1H, d)- 7,92 (1H, brs); 7,56 (1H, dd); 7,52 (1H, d); 3,97 (3H, s).

Приклад 87

4-(4-Флуор-2-метиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 4-флуор-2-метиланіліну (0,025ммоль),

6-метокси-4-хлор-3-хінолінкарбоксаміду (0,025ммоль), 50мкл суміші 20% оцтова кислота/Етанол та 250мкл етанолу кип'ятили під зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли у вакуумі

ХІАТ-МС m/z: 326 [МН+]

Заголовні сполуки прикладів 88-179 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 87.

Приклад 88

4-(4-Бром-2-метиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 388 [МН+]

Приклад 89

4-(4-хлор-2-метиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 342 [МН+]

Приклад 90

4-(2,4-Диметиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 322 [МН+]

Приклад 91

6-Метокси-4-(4-метокси-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 338 [МН+]

Приклад 92

4-(4-Гідрокси-2-метиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 324 [МН+].

Приклад 93

4-(2-Броманіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 374 [МН+]

Приклад 94

4-(2,4-Диметоксіаніліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 354 [МН+]

Приклад 95

6-Метокси-4-(2-метоксіаніліно)-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 324 [МН+]

Приклад 96

4-(2-Етоксіаніліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 338 [МН+]

Приклад 97

4-(2-Етиланіліно)-6-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 322 [МН+].

Приклад 98

6-Метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 308 [МН+]

Приклад 99

6-Метокси-4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 340 [МН+]

Приклад 100

4-(4-Бром-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 417 [МН+]

Приклад 101

4-(4-хлор-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 372 [МН+]

Приклад 102

4-(2,4-Диметиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 352 [МН+]

Приклад 103

6,7-Диметокси-4-(4-метокси-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 368 [МН+]

Приклад 104

4-(2-Бром-4-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 417 [МН+]

Приклад 105

4-(2-Бром-4-флуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 421 [МН+]

Приклад 106

4-(2,4-Диметоксіаніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 384 [МН+]

Приклад 107

4-(4-Флуор-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 326 [МН+]

Приклад 108

4-(4-Бром-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 388 [МН+]

Приклад 109

4-(4-хлор-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 342 [МН+].

Приклад 110

4-(2,4-Диметиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 322 [МН+]

Приклад 111

7-Метокси-4-(4-метокси-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 338 [МН+]

Приклад 112

4-(4-Гідрокси-2-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 324 [МН+]

Приклад 113

4-(2-Броманіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 374 [МН+]

Приклад 114

4-(2-Бром-4-метиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 388 [МН+]

Приклад 115

4-(2-Бром-4-флуораніліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 390 [МН+]

Приклад 116

4-(2,4-Диметоксіаніліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 354 [МН+]

Приклад 117

6,7-Дихлор-4-(4-метокси-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 376 [МН+]

Приклад 118

6,7-Дихлор-4-(2,4-диметоксіаніліно)-3-

хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 392 [МН+]
 Приклад 119
 4-(2-Етиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 292 [МН+]
 Приклад 120
 4-(2-Толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 278 [МН+]
 Приклад 121
 4-[2-(Метилсульфаніл)аніліно]-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 310 [МН+]
 Приклад 122
 4-(2-Етоксіаніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 368 [МН+]
 Приклад 123
 4-[2-(Гідроксиметил)аніліно]-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 354 [МН+]
 Приклад 124
 4-(2-Етиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ РХ/МС m/z: 352 [МН+]
 Приклад 125
 6,7-Диметокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 338 [МН+]
 Приклад 126
 6,7-Диметокси-4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 370 [МН+]
 Приклад 127
 4-(2,4-Диброманіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z 481 [МН+]
 Приклад 128
 7-Метокси-4-(2-метоксіаніліно)-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 324 [МН+]
 Приклад 129
 4-(2-Етоксіаніліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 338 [МН+]
 Приклад 130
 4-[2-(Амінокарбоніл)аніліно]-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 337 [МН+].
 Приклад 131
 4-(2-Етиланіліно)-7-метокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 322 [МН+]
 Приклад 132
 7-метокси-4-(2-толуїдино)-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 308 [МН+]
 Приклад 133
 7-Метокси-4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 340 [МН+]
 Приклад 134
 6,7-Дихлор-4-(2-метоксіаніліно)-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 361 [МН+]
 Приклад 135
 6,7-Дихлор-4-(2-етиланіліно)-3-

хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 360 [МН+]
 Приклад 136
 6,7-Дихлор-4-[2-(метилсульфаніл)аніліно]-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 378 [МН+]
 Приклад 137
 4-(2,5-Диметиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід.
 ХІАТ-МС m/z: 352 [МН+]
 Приклад 138
 4-(5-Флуор-2-метиланіліно)-6,7-Диметокси-3-хінолінкарбоксамід.
 ХІАТ-МС m/z: 356 [МН+]
 Приклад 139
 4-(5-хлор-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід.
 ХІАТ-МС m/z: 372 [МН+]
 Приклад 140
 4-(3-Флуор-2-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід.
 ХІАТ-МС m/z: 356 [МН+]
 Приклад 141
 4-(4-Гідрокси-2,5-диметиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід.
 ХІАТ-МС m/z: 368 [МН+]
 Приклад 142
 4-(2-Гідрокси-4-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід.
 ХІАТ-МС m/z: 354 [МН+]
 Приклад 143
 4-Аніліно-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 324 [МН+]
 Приклад 144
 4-(4-хлор-2-флуораніліно)-6,7-Диметокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 375 [МН+]
 Приклад 145
 4-(2-Флуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 341 [МН+]
 Приклад 146
 4-(2,6-Дифлуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 359 [МН+]
 Приклад 147
 4-(3-Броманіліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 401, 403 [МН+]
 Приклад 148
 4-(3-Флуораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід ХІАТ-МС m/z: 341 [МН+] Приклад 149
 6,7-Диметокси-4-(4-метоксіаніліно)-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 337 [МН+]
 Приклад 150
 4-(3-хлораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 357 [МН+]
 Приклад 151
 4-(2-хлораніліно)-6,7-диметокси-3-хінолінкарбоксамід
 ХІАТ-МС m/z: 357 [МН+]
 Приклад 152
 4-[3-(Ацетиламіно)аніліно]-6,7-диметокси-3-

- хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 380 [МН+]
Приклад 153
4-(2,5-Дифлуораніліно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 359 [МН+]
Приклад 154
4-(1Н-Індо-5-іламіно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 363 [МН+]
Приклад 155
4-(1Н-Індазол-5-іламіно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 364 [МН+]
Приклад 156
4-(1Н-Індазол-6-іламіно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 364 [МН+]
Приклад 157
4-(2,4-Дифлуораніліно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 359 [МН+]
Приклад 158
4-(2-Флуор-4-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 356 [МН+]
Приклад 159
4-(2,4-дихлораніліно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 391, 393 [МН+]
Приклад 160
4-(2,5-Дихлораніліно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 391, 393 [МН+]
Приклад 161
4-[2-(2-Гідроксіетил)аніліно]-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 368 [МН+]
Приклад 162
4-(3-хлор-4-флуораніліно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 375 [МН+]
Приклад 163
6,7-Диметокси-4-[3-(метилсульфаніл)аніліно]-
3-хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 370 [МН+]
Приклад 164
6,7-Диметокси-4-(2-метокси-5-метиланіліно)-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 368 [МН+]
Приклад 165
4-[4-(Диметиламіно)аніліно]-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 367 [МН+]
Приклад 166
6,7-Диметокси-4-[4-(метилсульфаніл)аніліно]-
3-хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 370 [МН+]
Приклад 167
4-[4-(2-Гідроксіетил)аніліно]-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 368 [МН+]
Приклад 168
4-(3-Гідрокси-4-метоксіаніліно)-6,7-диметокси-
3-хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 370 [МН+]

- Приклад 169
4-(2,3-дихлораніліно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 391 [МН+]
Приклад 170
6,7-Диметокси-4-(2,3,4-трифлуораніліно)-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 378 [МН+]
Приклад 171
6,7-Диметокси-4-(3-толуїдино)-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 338 [МН+].
Приклад 172
4-(2-Гідрокси-4-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 354 [МН*]
Приклад 173
4-(2-Флуор-4-гідроксіаніліно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід ХІАТ-МС m/z: 358 [МН+]
Приклад 174
4-[2-(Гідроксиметил)-4-метиламіно]-6,7-
диметокси-3-хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 368 [МН+]
Приклад 175
4-(2-хлор-4-флуораніліно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 375 [МН+]
Приклад 176
4-(2-Флуор-5-метиланіліно)-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 356 [МН+]
Приклад 177
4-[(2-Ціанофеніл)аміно]-6,7-диметоксихінолін-
3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 349 [МН+]
Приклад 178
4-[(2,5-Дифлуорфеніл)аміно]-6,7-
диметоксихінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 360 [МН+]
Приклад 179
4-(1Н-індо-5-іламіно)-6,7-диметоксихінолін-3-
карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 363 [МН+].
Приклад 180
6,7-Дихлор-4-(2-метиланіліно)-3-
хінолінкарбоксамід.
6,7-Дихлор-4-(2-метиланіліно)-3-
хінолінкарбоксамід.
Суміш етил-6,7-дихлор-4-(2-метиланіліно)-3-
хінолінкарбоксилату (0,050г, ммоль) та NH₄Cl гріли
у посудині під тиском з NH₃-насиченим метанолом
протягом 5 діб. Суміш випарювали та залишок
перекристалізовували з етанолу.
¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,9 (1H, v); 9,0 (1H, s);
8,3 (1H, brs); 8,1 (1H, s); 7,7 (1H, brs); 7,6 (1H, s);
7,6 (1H, dd); 7,2 (2H, m); 6,6 (1H, dd); 2,27 (3H, s).
Приклад 181
4-(2,3-Дигідро-1Н-інден-1-іламіно)-6,7-
Диметокси-3-хінолінкарбоксамід
Суміш 4-хлор-6,7-диметокси-3-
хінолінкарбоксаміду (0,066г, 0,25ммоль), 1-
аміноіндану (0,66мг, 0,50ммоль), 2-бутанолу (2мл),
диметилформаміду (2мл) гріли протягом 48 годин
при 100°C. Після охолодження розчин зменшували
за об'ємом випарюванням. Залишок розчиняли у
воді (3мл) та обробляли водним аміаком. Твердий

продукт відфільтровували, промивали водою, сушили на повітрі протягом 0,5 годин, промивали знов гептаном та сушили. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (дихлорметан/MeOH), отримуючи 63мг, (70%) заголовної сполуки як білий твердий матеріал.

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,74 (1H, d); 8,63 (1H, s); 8,05 (1H, brs); 7,55 (1H, s); 7,35 (1H, brs); 7,30-7,1-4 (5H, m); 5,46 (1H, q); 3,89 (3H, s); 3,53 (3H, s); 2,99-2,91 (1H, m); 2,88-2,76 (1H, m); 2,62-2,52 (1H, m); 1,02-0,91 (1H, m). XIAT-MC m/z: 364,1 [MH+]

Заголовні сполуки прикладів 182-183 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 181.

Приклад 182

6,7-Диметокси-4-[[2-(трифлуорметил)бензил]аміно]-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,91 (1H, t); 8,59 (1H, s); 7,98 (1H, brs); 7,75 (2H, t); 7,68 (1H, t); 7,51 (1H, t); 7,34 (1H, brs); 7,25 (1H, s); 7,21 (1H, s); 4,91 (2H, d); 3,88 (3H, s); 3,51 (3H, s). XIAT-MC m/z: 406,1 [MH+]

Приклад 183

6,7-Диметокси-4-[(1-фенілетил)аміно]-3-хінолінкарбоксамід

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 9,40 (1H, d); 8,66 (1H, s); 8,06 (1H, brs); 7,43-7,35 (2H, t); 7,30 (2H, t); 7,18-7,22 (2H, t); 7,14 (1H, s); 5,18 (1H, t); 3,83 (3H, s); 3,45 (3H, s); 1,52 (3H, d). XIAT-MC m/z: 352,1 [MH+]

Приклад 184

4-(3-Гідроксиметил-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід

а) Діетил 2-[1,3-бензодіоксол-5-іламіно)метилен]малонат

Діетил 2-(етоксиметилен)малонат (4,1мл, 20,3ммоль) 3,4-метилендіоксіанілін (2,77г, 20,2ммоль) перемішували під азотом при 120°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш охолоджували та додавали етанол. Осад збирали фільтрацією та перекристалізовували з етанолу, отримуючи заголовну сполуку (3,52 г, 56%)

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,67 (1H, 4/13,9 Гц); 8,28 (1H, d, J 13,9 Гц); 7,12 (1H, d, J 2,2 Гц); 6,91 (1H, d, J 8,3 Гц); 6,81 (1H, dd, J 8,4 та 2,3 Гц); 6,04 (2H, s); 4,19 (2H, q, J 7,1 Гц); 4,10 (2H, q, J 1,1 Гц); 1,25 (3H, t, J 1,1 Гц); та 1,23 (3H, t, J 7,2 Гц).

б) Етил 4-хлор-6,7-метилендіокси-3-хінолінкарбоксилат

Діетил 2-[1,3-бензодіоксол-5-іламіно)метилен]малонат (3,25г, 11,6ммоль) розчиняли у POCl₃ (60мл) та гріли під зворотним холодильником протягом 4,5 годин, охолоджували та співвипарювали двічі з толуолом. Залишок суспендували у льодяному насиченому розчині гідрокарбонату натрію та осад збирали фільтрацією, промивали водою та сушили, отримуючи заголовну сполуку (3,01г, 95%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,92 (1H, s); 7,64 (1H, s); 7,49 (1H, s); 6,33 (2H, s); 4,40 (2H, q, J 7,1 Гц) та 1,36 (3H, t, J 7,1 Гц). XIAT-MC m/z: 279,9 [MH+]

в) 4-хлор-6,7-метилендіокси-3-хінолінкарбонова кислота

Етил 4-хлор-6,7-метилендіокси-3-хінолінкарбоксилат (1,54г, 5,5ммоль) суспендували у суміші етанолу (25 мл), тетрагідрофурану (5мл) та водного 2M NaOH (25мл) та перемішували

ли при зовнішній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1M водною HCl та органічні розчинники випарювали під зниженим тиском. Після підкислення до pH 2-3 1M HCl утворений осад виділяли центрифугуванням. Осад ресуспендували у воді та центрифугували знов. Це повторювали двічі, отримуючи після сушки заголовну сполуку (1,25г, 90%)

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 13,71 (1H, bs); 8,93 (1H, s); 7,63 (1H, s); 7,47 (1H, s) та 6,32 (2H, s).

д) 3-хлор-6,7-метилендіокси-3-хінолінкарбоксамід

4-хлор-6,7-метилендіокси-3-хінолінкарбонову кислоту (0,68г, 2,7ммоль) суспендували у тійнілхлориді (30мл) та суміш гріли під зворотним холодильником протягом 1 годин та далі співвипарювали з толуолом. Залишок суспендували у льодяному ацетоні (25мл) та обробляли охолодженим льодом насиченим водним розчином аміаку (28%, 2мл) порціями при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 хвилин та далі фільтрували. Твердий матеріал промивали водою та сушили, отримуючи заголовну сполуку (501мг, 74%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,63 (1H, s); 8,10 (1H, bs); 7,84 (1H, s); 7,56 (1H, s); 7,46 (1H, s) та 6,30(2H, s).

е) 4-(3-Гідроксиметил-2-метиланіліно)-3-хінолінкарбоксамід

Суміш 3-хлор-6,7-метилендіокси-3-хінолінкарбоксаміду (106мг, 0,42ммоль); 3-аміно-2-метилбензилового спирту (72мг, 0,52ммоль) та оцтової кислоти (100 мкл) у диметилформаміді (2мл) гріли при 100°C протягом 6 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою (20мл) та промивали двічі етилацетатом. Водну фазу підлужували 1M NaOH та утворений осад збирали фільтрацією, промивали водою та сушили, отримуючи заголовну сполуку (113мг, 75%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 10,47 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,30 (1H, s); 7,64 (1H, s); 7,26 (1H, s); 7,13 (1H, d, J 7,3 Гц); 7,00 (1H, t, J 7,7 Гц); 6,66 (1H, s); 6,49 (1H, d, J 7,8 Гц); 6,11 (2H, s); 5,14 (1H, bs); 4,56 (2H, s) та 2,28 (3H, s). XIAT-MC m/z: 352,1 [MH+]

Приклад 185

9-(3-Гідроксиметил-2-метиланіліно)-2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3g]хінолін-8-карбоксамід

а) Етил 9-хлор-2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3g]хінолін-8-карбоксилат

Діетил 2-(етоксиметилен)малонат (4,1мл, 20,3ммоль) та 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-амін (2,48мл, 20,2ммоль) перемішували під азотом при 120°C протягом 4 годин та реакційну суміш далі випарювали під зниженим тиском. Сирий діетил 2-[2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іламіно)метилен]малонат розчиняли у POCl₃ та гріли під зворотним холодильником протягом 5 годин та суміш далі співвипарювали з толуолом. Залишок розчиняли у метиленхлориді та промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію та водою, сушили сульфатом натрію, фільтрували та випарювали. Залишок кристалізували з метанолу-води, отримуючи 3,5 г сирого продукту. Перекристалізація з метанолу-води та під кінець з метанолу дали заголовну сполуку (1,14г, 19%).

¹H ЯМР (DMCO-d6): δ 8,93 (1H, s); 7,65 (1H, s);

7,51 (1H, s); 4,49-4,42 (4H, t); 4,40 (2H, q J 7,1 Гц) та 1,36 (3H, t J 7,1 Гц). ХІАТ-МС m/z: 293,9 [МН+]

б) 9-хлор-2,3-дигідро[1,4]діоксина[1,3g]хінолін-8-карбонова кислота

Етил 9-хлор-2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3g]хінолін-8-карбоксилат (1,1г, 3,7ммоль) розчиняли у суміші етанолу (20мл) та тетрагідрофурану (5мл). Водний NaOH (2М, 20 мл) додавали. Після перемішування при зовнішній температурі протягом 1 годин 45 хвилин реакційну суміш підкислювали 1М HCl. Органічні розчинники випаровували під зниженим тиском та сирий продукт виділяли центрифугуванням. Після декантування осад ресуспендували у воді і центрифугували знов. Це повторювали двічі та осад під кінець сушили, отримуючи заголовну сполуку (0,65г, 65%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 13,78 (1H, bs); 8,94 (1H, s); 7,66 (1H, s); 7,51 (1H, s) та 4,45 (4H, s).

с) 9-хлор-2,3-дигідро[1,4]діоксина[1,3g]хінолін-8-карбоксамід 9-хлор-2,3-дигідро[1,4]діоксина[1,3g]хінолін-8-карбонову кислоту (0,61г) у тіонілхлориді (30мл) гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин та реакційну суміш далі співвипарювали з толуолом. Залишок суспендували у льодяному ацетоні (25мл) та обробляли охолодженим льодом насиченим водним розчином аміаку (28%, 1,5мл) порціями при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 хвилин та далі фільтрували. Твердий матеріал промивали водою та сушили, отримуючи слабко забруднену заголовну сполуку (435мг, 71%). З водного фільтрату осаджувалася додаткова заголовна сполука (91мг), яка була достатньо чистою для використання без очистки.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,64 (1H, s); 8,10 (1H, bs); 7,85 (1H, bs); 7,58 (1H, s); 7,50 (1H, s) та 4,40 (4H, s). ХІАТ-МС m/z: 265,0 [МН+]

д) 9-(3-Гідроксиметил-2-метиланіліно)-2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3g]хінолін-8-карбоксамід

Суміш 9-хлор-2,3-дигідро[1,4]діоксина[1,3g]хінолін-8-карбоксаміду (0,090г, 0,34ммоль), 3-аміно-2-метилбензилового спирту (0,058г, 0,45ммоль) та оцтової кислоти (80мкл) у диметилформаміді (1,6мл) гріли при 100°C протягом 3 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою та підлужували 1М NaOH. Метанол додавали та суміш гріли до часткового розчинення липкого осаду. Після охолодження осад збирали фільтрацією, промивали водою та сушили, отримуючи заголовну сполуку (98мг, 75%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,78 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,27 (1H, bs); 7,61 (1H, bs); 7,26 (1H, s); 7,17 (1H, d, J 7,4 Гц); 7,03 (1H, t, J 7,6 Гц); 6,79 (1H, s); 6,59 (1H, d J 7,9 Гц); 5,17 (1H, t, J 5,2 Гц); 4,57 (2H, d, J 5,2 Гц); 4,31 (2H, s); 4,21 (2H, s) та 2,27 (3H, s). ХІАТ-МС m/z: 366,1 [МН+]

Заголовні сполуки прикладів 186-195 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 3.

Приклад 186

4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[2-(пропіламіно)етокси]хінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 423 [МН+]

Приклад 187

6-[2-(етиламіно)етокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метоксихінолін-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 409 [МН+]

Приклад 188

6-[2-(ізопропіламіно)етокси]-7-метокси-4-[(3-метокси-2-метилфеніл)аміно]хінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 439 [МН+]

Приклад 189

6-[2-(диметиламіно)етокси]-4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл)аміно]-7-метоксихінолін-3-карбоксамід біс(трифлуорацетат)

ХІАТ-МС m/z: 667 [МН+]

Приклад 190

6-[3-(діетиламіно)пропокси]-4-[(3-(гідроксиметил)-2-метилфеніл)аміно]-7-метоксихінолін-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 467 [МН+]

Приклад 191

4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл)аміно]-7-метокси-6-[2-(метилаіліно)етокси]хінолін-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 425 [МН+]

Приклад 192

4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[3-(піридин-4-іламіно)пропокси]хінолін-3-карбоксамід біс(трифлуорацетат)

ХІАТ-МС m/z: 700 [МН+]

Приклад 193

4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[3-((2-аміно-2-оксоетил)аміно)пропокси]-хінолін-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 680 [МН+]

Приклад 194

4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[3-(1H-піразол-3-іламіно)пропокси]хінолін-3-карбоксамід біс(трифлуорацетат)

ХІАТ-МС m/z: 575 [МН+]

Приклад 195

4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-метокси-6-[3-(піридин-2-іламіно)пропокси]хінолін-3-карбоксамід біс(трифлуорацетат)

ХІАТ-МС m/z: 700 [МН+]

Заголовну сполуку прикладу 196 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 12.

Приклад 196

Етил 4-[(3-(амінокарбоніл)-4-[(2-етил-3-(гідроксиметил)феніл)аміно]-6-метоксихінолін-7-іл)окси]бутаноату трифлуорацетат

ХІАТ-МС m/z: 597 [МН+]

Заголовні сполуки прикладів 197-218 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 23

Приклад 197

7-[3-(діетиламіно)пропокси]-6-метокси-4-[(2-метоксифеніл)аміно]хінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 453 [МН+]

Приклад 198

7-[3-(етиламіно)пропокси]-6-метокси-4-[(2-(трифлуорметил)феніл)аміно]хінолін-3-карбоксамід

ХІАТ-МС m/z: 463 [МН+]

Приклад 199

7-[3-(етиламіно)пропокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 423 [МН+]

Приклад 200

4-[(2-етилфеніл)аміно]-7-[3-

(ізопропіламіно)пропокси]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 437 [МН+]
Приклад 201
7-[3-(етиламіно)пропокси]-4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 453 [МН+]
Приклад 202
4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-метокси-7-[3-(пропіламіно)пропокси]хінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 467 [МН+]
Приклад 203
7-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксаміду біс(трифлуорацетат)
ХІАТ-МС m/z: 651 [МН+]
Приклад 204
4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метокси-7-(3-піролідін-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксаміду біс(трифлуорацетат)
ХІАТ-МС m/z: 677 [МН+]
Приклад 205
7-[3-(діетиламіно)пропокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксаміду біс(трифлуорацетат)
ХІАТ-МС m/z: 679 [МН+]
Приклад 206
4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксаміду біс(трифлуорацетат)
ХІАТ-МС m/z: 691 [МН+]
Приклад 207
7-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксаміду біс(трифлуорацетат)
ХІАТ-МС m/z: 681 [МН+]
Приклад 208
7-[3-(діетиламіно)пропокси]-4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксаміду біс(трифлуорацетат)
ХІАТ-МС m/z: 709 [МН+]
Приклад 209
7-[3-[(2-етоксіетил)аміно]пропокси]-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід.
ХІАТ-МС m/z: 467 [МН+]
Приклад 210
4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід.
ХІАТ-МС m/z: 463 [МН+]
Приклад 211
4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метокси-7-(3-тіоморфолін-4-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 481 [МН+]
Приклад 212
4-[[3-(гідроксиметил)-2-метилфеніл]аміно]-6-метокси-7-(3-піролідін-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 465 [МН+]
Приклад 213
7-[3-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)пропокси]-4-[[2-етилфеніл]аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 513 [МН+]
Приклад 214

4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-метокси-7-(3-піролідін-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 479 [МН+]
Приклад 215
4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-метокси-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)хінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 493 [МН+]
Приклад 216
4-[[3-(гідроксиметил)-2-метилфеніл]аміно]-7-[3-(3-гідроксіпіперидин-1-іл)пропокси]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 495 [МН+]
Приклад 217
4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6-метокси-7-[3-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)пропокси]хінолін-3-карбоксаміду біс(трифлуорацетат)
ХІАТ-МС m/z: 705 [МН+]
Приклад 218
7-(3-азепан-1-ілпропокси)-4-[(2-етилфеніл)аміно]-6-метоксихінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 477 [МН+]
Заголовні сполуки прикладів 219-222 отримували способом, аналогічним способу, описаному у прикладі 87.
Приклад 219
6,7-Диметокси-4-[[2-(метилтіо)феніл]аміно]хінолін-3-карбоксаміду трифлуорацетат
ХІАТ-МС m/z: 484 [МН+]
Приклад 220
6,7-диметокси-4-[(4-метокси-2-метилфеніл)аміно]хінолін-3-карбоксаміду трифлуорацетат
ХІАТ-МС m/z: 482 [МН+]
Приклад 221
4-[[2-бром-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6,7-диметоксихінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 433 [МН+]
Приклад 222
4-[[2-етил-3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-6,7-диметоксихінолін-3-карбоксамід
ХІАТ-МС m/z: 382 [МН+]
Синтези анілінів, використаних вище
Метил-2-метил-3-нітробензиловий етер
До розчину натрію (0,10г, 4,3ммоль) у метанолі (40мл) додавали 2-метил-3-нітробензилхлорид (0,50г, 2,7ммоль) та каталітичну кількість LiI під азотом. Після перебігу реакції при 40°C протягом ночі, розчинник випарювали та залишок очищали хроматографією (гептан/ЕtОAc), отримуючи заголовну сполуку 450мг, (92%) як жовте масло.
¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,70 (1H, d); 7,58 (1H, d); 7,29 (1H, t); 4,49 (2H, s); 3,4373H, s); 2,42 (3H, s).
Ізобутил-2-метил-3-нітробензиловий етер
Такий же спосіб, як для метил-2-метил-3-нітробензинового етеру використовували, отримуючи заголовну сполуку 486мг, (81%) як жовте масло.
¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,71 (1H, d); 7,58 (1H, d); 7,29 (1H, t); 4,52 (2H, s); 3,27 (2H, d); 2,42 (3H, s); 1,91 (1H, m); 0,93 (6H, d).
3-(Метоксиметил)-2-метиланілін
Суміш метил-2-метил-3-нітробензинового ете-

ру (0,19г, 1,05ммоль), та 5% Pd/C (70мг) у EtOAc/EtOH 1:1 (14мл) гідрували при 1 атмосфері протягом ночі. Суміш фільтрували через броунмілерит та фільтрат концентрували, отримуючи заголовну сполуку 125 мг (78%) як жовте масло.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,99 (1H, t); 6,75 (1H, d); 6,66 (1H, d); 4,42 (2H, s); 3,60 (2H, brs); 3,37 (3H, s); 2,12 (3H, s)

3-(Ізобутоксиметил)-2-метиланілін

Заголовну сполуку отримували таким же способом, як для 3-(метоксиметил)-2-метиланіліну.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,99 (1H, t); 6,76 (1H, d); 6,65 (1H, d); 4,46 (2H, s); 3,60 (2H, brs); 3,21 (2H, d); 2,13 (3H, s); 1,89 (1H, m); 0,91 (6H, d).

2-(3-Аміно-2-метилфеніл)ацетонітрил

2-(2-Метил-3-нітрофеніл)ацетонітрил (Askam, V. et al. J. Chem. Soc. C (1969)1935-1936;) гідрували над 5% паладієм на активованому вугіллі 50мг у EtOAc/EtOH 1:1 (14мл) протягом 3 годин. Суміш фільтрували через броунмілерит, та фільтрат концентрували, отримуючи заголовну сполуку 77мг (77%) як білий порошок.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,03 (1H, t); 6,78 (1H, d); 6,68 (1H, d); 3,66 (2H, br s); 3,63 (2H, s); 2,22 (3H, s).

N-(2-метил-3-нітробензил)-1-етанамін

Суміш 2-метил-3-нітробензилхлориду (0,50г, 2,7ммоль) та етиламіну (2,76г, 61,2ммоль) у тетрагідрофурані (10мл)/MeOH (5мл) перемішували при зовнішній температурі протягом 48 годин. Розчинник зменшували за об'ємом та залишок розчиняли у EtOAc/водн. розчин K₂CO₃. Водну фазу екстрагували EtOAc (×2). Поєднані органічні шари промивали розсоллом, сушили безводним сульфатом натрію, та концентрували, отримуючи заголовну сполуку 0,46г (86%) як жовте масло.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,65 (1H, d); 7,55 (1H, d); 7,27 (1H, d); 3,83 (2H, s); 2,72 (2H, q); 2,45 (3H, s); 1,15 (3H, t).

3-[(етиламіно)метил]-2-метиланілін.

M-(2-метил-3-нітробензил)-1-етанамін (0,46г, 2,3ммоль) гідрували над 5% паладієм на активованому вугіллі 80мг у EtOAc/EtOH 1:1 (14мл) протягом 4 годин. Суміш фільтрували через броунмілерит, та фільтрат концентрували, отримуючи заголовну сполуку 0,373г (97%) як блідо-жовте масло.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,98 (1H, t); 6,74 (1H, d); 6,62 (1H, d); 3,74 (2H, s); 3,60 (2H, br s); 2,71 (2H, q); 2,14 (3H, s); 1,13 (3H, t).

трет-Бутил

3-аміно-2-

метилбензил(етил)карбамат

До розчину 3-[(етиламіно)метил]-2-метиланіліну (0,32г, 1,95ммоль) у тетрагідрофурані (20мл), додавали ді-трет-бутилдикарбонат 0,43г (1,97ммоль). Після 16 годин перемішування при зовнішній температурі, розчинник випарювали, та залишок очищали хроматографією, отримуючи заголовну сполуку 0,51г (99%) як безбарвне масло.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,97 (1H, s); 6,61 (2H, m); 4,42 (2H, br s); 3,60 (2H, brs); 3,12 (2H, br d); 2,08 (3H, s); 1,45 (9H, brs); 0,98 (3H, brs).

трет-Бутил 2-амінобензилкарбамат

До охолодженого льодом розчину 2-амінобензиламіну (1,2г, 10ммоль) у тетрагідрофурані

(70мл) додавали ді-трет-бутилдикарбонат (2,15г, 9,9ммоль). Після 18 годин перемішування при зовнішній температурі розчинник зменшували за об'ємом та осад збирали фільтрацією, промивали холодним етером (×2), гептаном (×2) та сушили, отримуючи заголовну сполуку 1,9г (85%) як блідо-жовтий порошок.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,09 (1H, m); 7,02 (1H, m); 6,66 (1H, m); 4,76 (1H, br s); 4,25 (2H, d); 4,21 (2H, brs); 1,43 (9H, s)

2-(3-Аміно-2-метилфеніл)-N-етилацетамід

Суміш 2-(3-аміно-2-метилфеніл)оцтової кислоти (0,32г, 1,78ммоль) та тіонілхлориду (2мл) кип'ятили під зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Після охолодження надлишок тіонілхлориду видаляли випарюванням. Сліди тіонілхлориду видаляли азеотропною перегонкою з толуолом.

Залишок розчиняли у сухому етилацетаті (2мл) та охолоджували на льодяній бані, етиламін (2мл) додавали та реакція перебігала протягом ночі при зовнішній температурі. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили безводним сульфатом натрію та випарювали, отримуючи білий порошок, який гідрували з 5% паладієм на активованому вугіллі (70мг) у EtOAc/EtOH 1:1 25мл протягом 3 годин. Суміш фільтрували через броунмілерит та фільтрат концентрували, отримуючи масло, яке далі очищали хроматографією на силікагелі, (CH₂Cl₂/MeOH), отримуючи 0,266г (78%) заголовної сполуки як білий твердий матеріал.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,99 (1H, m); 6,65 (1H, d); 6,61 (1H, d); 5,32 (1H, br s); 3,66 (2H, br s); 3,55 (2H, s); 3,20 (2H, m); 2,41 (3H, s); 1,05 (3H, t).

2-(3-аміно-2-метилфеніл)-N-(2-

гідроксietил)ацетамід

Суміш 2-(3-аміно-2-метилфеніл)оцтової кислоти (0,33г, 1,84ммоль) та тіонілхлориду (2мл) кип'ятили під зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Після охолодження надлишок тіонілхлориду видаляли випарюванням. Сліди тіонілхлориду видаляли азеотропною перегонкою з толуолом.

Залишок розчиняли у сухому етилацетаті (2мл) та охолоджували на льодяній бані. 2-Аміноетанол (2мл) додавали та реакція перебігала протягом ночі при зовнішній температурі. Органічний шар розбавляли EtOAc (15мл), промивали водою, розсоллом, сушили безводним сульфатом натрію та випарювали, отримуючи білий порошок, як гідрували з 5% паладієм на активованому вугіллі (70мг) у етанолі (20мл) протягом ночі. Суміш фільтрували через броунмілерит, та фільтрат концентрували, отримуючи 0,28г (73%) заголовної сполуки як білий твердий матеріал.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,69 (1H, m); 6,77 (1H, t); 6,49 (1H, d); 6,39 (1H, d); 4,70 (2H, brs); 4,62 (1H, t); 3,36 (2H, q); 3,34 (3H, s); 3,09 (2H, q); 1,93 (3H, s). XIAT-MS m/z: 209,2 [M⁺]

3-(Амінометил)-2-метиланілін

Суміш 2-метил-3-нітробензилхлориду (0,70г, 3,77ммоль), азиду натрію (1г, 15,4ммоль), етанолу (10мл) та води (2мл) гріли при 45°C протягом ночі. Суміш фільтрували, фільтрат концентрували та залишок очищали хроматографією на силікагелі (гептан/EtOAc), отримуючи сполуку 2-метил-3-нітробензилазид 0,35г, яку гідрували з 5% паладієм на активованому вугіллі 80мг у EtOAc/EtOH 1:1

(14мл), протягом ночі. Суміш фільтрували через броунмілерит, та фільтрат концентрували, отримуючи 0,23 г (45%) заголовної сполуки як білий твердий матеріал.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 6,79 (1H, t); 6,52 (2H, t); 4,67 (2H, br s); 3,59 (2H, s); 1,96 (3H,

трет-Бутил 3-аміно-2-метилбензилкарбамат
До розчину 3-[(етиламіно)метил]-2-метиланіліну (0,21г, 1,54ммоль) у тетрагідрофурані (20мл), додавали ді-трет-бутилдикарбонат (0,35г, 1,97ммоль). Після 18 годин перемішування при зовнішній температурі розчинник випарювали, та залишок очищали хроматографією на силікагелі ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), отримуючи 0,51г (99%) заголовної сполуки як безбарвне масло.

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

3-(2-Нітрофеніл)пропанова кислота

Заголовну сполуку отримували модифікацією способу, описаного Grab et al. *Helv. Chim. Acta* 206(1961)1736-1747.

Гідрид натрію (60% у парафіновому маслі, 1,0г, 25ммоль) додавали до розчину діетилмалонату (3,2г, 20ммоль) у диметилформаміді (20мл) та суміш перемішували, протягом 3 хвилин. 1-Бромметил-2-нітробензол (4,3г, 20ммоль) далі додавали порціями протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, розбавляли водою, та екстрагували двічі етилацетатом. Поєднані органічні фази промивали водою та випарювали. Залишок суспендували в оцтовій кислоті (40мл) та додавали 7,5М HCl (10мл). Суміш кип'ятили під зворотним холодильником протягом 19 годин, охолоджували та розподіляли між діетилловим етером та насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію та далі підкислювали з 2М HCl. Осад збирали фільтрацією та сушили, отримуючи заголовну сполуку (2,22г, 77%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,97 (1H, dd, J 8,1 та 1,3 Гц); 7,57 (1H, dt, J 7,5 та 1,3 Гц); 7,47- 7,37 (2H, m); 3,24 (2H, t, J 7,6 Гц); та 2,81 (2H, t J 7,6 Гц).

4-Нітро-1-інданон

Заголовну сполуку отримували, як по суті описано Grob et al. *Helv. Chim. Acta* 206(1961)1736-1747.

3-(2-Нітрофеніл)пропанову кислоту (2,17г, 11,1ммоль) у тіонілхлориді (30мл) гріли під зворотним холодильником протягом 1,5 годин та реакційну суміш далі випарювали. Залишок розчиняли у дисульфіді карбону (15мл, переганяли над AlCl_3) та додавали з перемішуванням AlCl_3 (3,2г, 24ммоль). Суміш гріли під зворотним холодильником протягом 4 годин та розчинник далі випарювали, використовуючи струм азоту при зовнішній температурі. До залишку додавали з перемішування суміш концентрованої H_2SO_4 (5,3мл) та льоду (33г), а потім толуол (25мл). Суміш перемішували до розчинення усього твердого матеріалу та органічну фазу далі відділяли. Водну фазу екстрагували двічі діетилловим етером та поєднані органічні фази промивали далі насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та розсолем та під кінець сушили безводним сульфатом магнію філь-

трували та випарювали. Залишок хроматографували на колонці з діоксидом силіцію (2×18см), використовуючи етилацетат-гептан (1:3) як елюент, отримуючи заголовну сполуку (0,8г, 40%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,49 (1H, dd, J 8,0 та 1,1 Гц); 8,10 (1H, d, J 7,5 Гц, далі сполучено); 7,63 (1H, t, J 7,8 Гц, далі сполучено); 3,67 (2H, t) та 2,82 (2H, m).

4-Аміно-1-інданон

4-Нітро-1-інданон (0,84г, 4,75ммоль) суспендували у водній гідрохлоридній кислоті (9М, 40мл) та додавали хлорид стануму (3г, 15,8ммоль). Суміш перемішували при зовнішній температурі. Після 2 годин отримали прозорий розчин. Перемішування продовжували протягом 23 годин, після чого утворився жовтий осад. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали двічі метилехлоридом. Водну фазу підлужували 2М водним NaOH та екстрагували 4 рази метилехлоридом. Поєднані органічні фази промивали водою, сушили сульфатом натрію, фільтрували, випарювали та під кінець сушили, отримуючи заголовну сполуку (630мг, 90%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,28-7,18 (2H, m); 6,93 (1H, d, J 7,0 Гц); 2,92 (2H, t, J 5,6 Гц, далі сполучено) та 2,71 (2H, t, J 5,5 Гц, далі сполучено).

2-Бром-3-амінобензиловий спирт

Сполука описана у [Cladingboel, David E. et al. *J.Chem. Soc. Chem. Commun.*; EN; 21; 1990; 1543-1544.]

Метил 3-нітро-2-вінілбензоат

Сполука описана у [Soderberg, Bjorn C. et al. *J.Org.Chem.* 1997; 62; 5838-5845],

Метил 3-аміно-2-етилбензоат

Суміш метил 3-нітро-2-вінілбензоату (1,1г, 5,31ммоль), та 5% Pd/C (100мг) у EtOAc/EtOH 1:1 (50мл) гідрували при 3 атмосферах протягом ночі. Суміш фільтрували через броунмілерит та фільтрат концентрували, отримуючи заголовну сполуку 0,93г (97%) як безбарвне масло.

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

(3-Аміно-2-етилфеніл)метанол

До розчину метил 3-аміно-2-етилбензоату (0,83г, 4,63ммоль), у тетрагідрофурані (40мл) додавали алюмогідрид літію (0,9г, 23,7ммоль). Суміш гріли при 50°C протягом 5 годин, охолоджували до 0°C та гідролізували обережно водою. Кашку екстрагували EtOAc (×5).

Екстракти промивали розсолем, сушили безводним сульфатом натрію, та випарювали. Залишок очищали хроматографією (дихлорметан/MeOH), отримуючи заголовну сполуку 0,63г (89%) як білий порошок.

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

Фармакологічні результати HTRF-аналізу JAK3

Для аналізу кінази JAK3 використовували конденсований білок (домен кінази Jak3 конденсували з глутатіон-S-трансферазою, GST), коекспресований у *E.Coli* з GroEL/S, та очищали афінною хроматографією на Glutathione Sepharose. Фермент розбавляють у 10мМ Трис-HCl, 150мМ NaCl, 5% маніту, 2мМ 2-меркаптоетанолу та 30% гліцерину. Субстратом у кіназній реакції є біотинілований

61

пептид автофосфорилацийної ділянки JAK3 (біотин-LPDKDYWREPG), що використовували при 2мкМ. Умови аналізу такі: JAK3, сполуку та субстрат інкубують у 25мМ основі Trizma, 5мМ МдСІ₂, 5мМ МпСІ₂, 0,05% TritonX-100 та 2мкМ АТР протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Об'єм реакції 20мкМ. Стоп-розчин додають до кінцевої

76142**62**

концентрації ЕДТА 100мкМ. Під кінець додають 0,065мг/мл РТ66-К та 10,42мкМ SA-XL665 у 50мМ Гепес, 0,5М КF та 0,1% BSA (альбумін сироватки корови) Планшет зчитують у приладі Discovery після 60 хвилин інкубації.

Сполуки прикладів мають ІK_{so} менше 25мкМ.